

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Баранов А.А., д.м.н., проф.,
академик РАМН

Заместители главного редактора

Алексеева Е.И., д.м.н., проф.;

Альбицкий В.Ю., д.м.н., проф.

Научные редакторы

Киргизов И.В., д.м.н., проф.;

Литвицкий П.Ф., д.м.н., член-корр. РАМН;

Сергеева Т.В., д.м.н., проф.;

Середа Е.В., д.м.н., проф.

Ответственный секретарь

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Секретариат редакции

Антонова Е.В., к.м.н.;

Бакрадзе М.Д., к.м.н.;

Винярская И.В., д.м.н.

Денисова Р.В., к.м.н.

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: vsp@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

Редколлегия

Акоев Ю.С., д.м.н., проф.
Александров А.Е., д.м.н.
Баканов М.И., д.м.н., проф.
Балаболкин И.И., д.м.н., член-корр. РАМН
Балева Л.С., д.м.н., проф.
Боровик Т.Э., д.м.н., проф.
Ботвиньева В.В., д.м.н., проф.
Ваганов Н.Н., д.м.н., проф.
Волгина С.Я., д.м.н., проф.
Гаращенко Т.И., д.м.н., проф.
Горелов А.В., д.м.н., проф.
Горелова Ж.Ю., д.м.н.
Дворяковский И.В., д.м.н., проф.
Доскин В.А., д.м.н., проф.
Дулькин Л.А., д.м.н., проф.
Зоркин С.Н., д.м.н., проф.
Конова С.Р., д.м.н., проф.
Конь И.Я., д.м.н., проф.
Коровина Н.А., д.м.н., проф.
Короткий Н.Г., д.м.н., проф.
Курсунский А.А., д.м.н., проф.
Кучма В.Р., д.м.н., проф.
Лильин Е.Т., д.м.н., проф.
Лукина О.Ф., д.м.н., проф.
Лыскина Г.А., д.м.н., проф.
Лыткина И.Н., к.м.н.
Маслова О.И., д.м.н., проф.
Микиричан Г.Л., д.м.н., проф.
Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л., д.м.н., проф.
Новик Г.А., д.м.н., проф.
Орел В.И., д.м.н., проф.
Петеркова В.А., д.м.н., проф.
Полунина Н.В., д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Потапов А.С., д.м.н., проф.
Римарчук Г.В., д.м.н., проф.
Рошаль Л.М., д.м.н., проф.
Румянцев А.Г., д.м.н., проф.
Рюмина И.И., д.м.н., проф.
Самсыгина Г.А., д.м.н., проф.
Семикина Е.Л., д.м.н.
Смирнов И.Е., д.м.н., проф.
Сукарева Л.М., д.м.н., проф.
Талалаев А.Г., д.м.н.
Таточенко В.К., д.м.н., проф.
Тимофеева А.Г., к.м.н.
Учайкин В.Ф., д.м.н., проф., академик РАМН
Чичерин Л.П., д.м.н., проф.
Чумакова О.В., д.м.н., проф.
Шахгильдян И.В., д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Шилев Р.Р., д.м.н., проф.
Школьников М.А., д.м.н., проф.
Щербаков П.Л., д.м.н., проф.
Эрдес С.И., д.м.н., проф.
Юрьев В.К., д.м.н., проф.
Яковлева Т.В., д.м.н.
Яцык Г.В., д.м.н., проф.

Редакционный совет

Анкерблум Х. (Хельсинки, Финляндия)
Аксенова В.А. (Москва)
Баликин В.Ф. (Иваново)
Баранов К.Н. (Москва)
Белобородова Н.В. (Москва)
Богомильский М.Р. (Москва)
Ботвиньев О.К. (Москва)
Бочков Н.П. (Москва)
Брански Д. (Иерусалим, Израиль)
Валиулина С.А. (Москва)
Волков А.И. (Нижний Новгород)
Волошин В.М. (Москва)
Выхристюк О.Ф. (Москва)
Демин В.Ф. (Москва)
Дмитриева Н.В. (Рязань)
Дроботько Л.Н. (Москва)
Ефимова А.А. (Москва)
Запруднов А.М. (Москва)
Зелинская Д.И. (Москва)
Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США)
Иванова В.В. (Санкт-Петербург)
Исаков Ю.Ф. (Москва)
Казанская И.В. (Москва)
Камилов А.И. (Ташкент, Узбекистан)
Касаткина Э.Л. (Москва)
Катаргина Л.А. (Москва)
Катосова Л.К. (Москва)

Короستовцев Д.С. (Санкт-Петербург)
Краснов М.В. (Чебоксары)
Лапин Ю.Е. (Москва)
Леванович В.В. (Санкт-Петербург)
Лешкевич И.А. (Москва)
Мазитова Л.П. (Москва)
Махмудов О.С. (Ташкент, Узбекистан)
Муталов А.Г. (Уфа)
Найговзина Н.Б. (Москва)
Никанорова М.Ю. (Москва)
Новиков П.В. (Москва)
Пивоваров Ю.П. (Москва)
Прошин В.А. (Москва)
Разумовский А.Ю. (Москва)
Рачинский С.В. (Москва)
Рокицкий М.Р. (Москва)
Семенов Б.Ф. (Москва)
Симаходский А.С. (Санкт-Петербург)
Сударова О.А. (Москва)
Сукарев А.Г. (Москва)
Уварова Е.В. (Москва)
Халлманн Н. (Хельсинки, Финляндия)
Царегородцев А.Д. (Москва)
Шахбазян И.Е. (Москва)
Якушенко М.Н. (Нальчик)
Ясинский А.А. (Москва)
Яцык С.П. (Москва)

Издатель

Союз педиатров России

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (499) 132-30-43



Журнал «Вопросы современной педиатрии» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 25.07.2003 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ №ФС77-22768.

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», 117342, Москва, Севастопольский проспект, д. 56/40, стр. 3. Тел.: 8 (499) 501-34-79. Тираж 7000 экземпляров. Подписные индексы в каталоге «Роспечать»: для физических лиц — 82574 для юридических лиц — 82575

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2011 / ТОМ 10 / № 1

СОДЕРЖАНИЕ

- РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ**
А.А. Баранов, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Р.В. Денисова, Е.Г. Чистякова, Т.В. Слепцова, Е.В. Митенко
- 5 **БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ**
СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Е.Н. Байбарина, З.Х. Сорокина
- 17 **ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ В СРОКИ 22–27 НЕДЕЛЬ В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Т.И. Легонькова, Е.В. Матвеева
- 22 **ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ВСКАРМЛИВАНИЯ НА ФИЗИЧЕСКОЕ И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ: РЕЗУЛЬТАТЫ 12-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ**
О.Л. Лукьянова, Т.Э. Боровик, И.А. Беляева, Н.А. Маянский, Л.К. Катосова, А.Н. Калакуцкая, И.В. Зубкова, О.С. Мельничук
- 28 **ВЛИЯНИЕ ЗАМОРАЖИВАНИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ХРАНЕНИЯ СЦЕЖЕННОГО ГРУДНОГО МОЛОКА НА ЕГО ПИЩЕВУЮ, БИОЛОГИЧЕСКУЮ ЦЕННОСТЬ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКУЮ БЕЗОПАСНОСТЬ**
Э.Э. Локшина, О.В. Кравченко, О.В. Зайцева
- 34 **ПРИМЕНЕНИЕ ПИДОТИМОДА ПРИ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, СОПРОВОЖДАЮЩЕЙСЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ**
ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Р.В. Денисова
- 42 **МЕТОТРЕКСАТ — «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**
И.В. Андреева
- 50 **СОВРЕМЕННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS* GG И *VIFIDOBACTERIUM LACTIS* BB-12 В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**
Д.С. Крючко, Е.Н. Байбарина, А.А. Рудакова
- 58 **ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК У НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО: ТАКТИКА НЕОНАТОЛОГА**
О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Е.Ю. Егорова
- 66 **ОМЕГА-3 ПОЛИЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И КОГНИТИВНОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ**
О.В. Шамшева, Н.Н. Зверева
- 73 **ЛЕЧЕБНАЯ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ТОПИЧЕСКОГО ИММУНОМОДУЛЯТОРА ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ**
Т.В. Бушуева, Т.Э. Боровик, Т.Н. Степанова, Н.Н. Семенова
- 77 **СОЯ И ЕЕ РОЛЬ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ**
НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ
П.Ф. Литвицкий
- 83 **НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ**
А.Г. Румянцев
- 94 **КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ У ДЕТЕЙ**
ПРОБЛЕМЫ. МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ
Б.И. Глуховец
- 103 **МИОКАРДИОДИСТРОФИЯ У ДЕТЕЙ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПАТОЛОГОАНАТОМА**
Г.Н. Минкина
- 106 **ЗАЧЕМ НУЖНА ПЛАНОВАЯ ВАКЦИНАЦИЯ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА?**
ОБМЕН ОПЫТОМ
Т.Г. Маланичева, Л.Ф. Ахмадиева, Н.В. Зиятдинова
- 111 **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ГРИБАМИ РОДА *CANDIDA* У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**
Н.Ф. Снегова, Л.В. Пушко, Т.Ю. Илларионова, О.А. Салкина, Ю.В. Смирнова
- 115 **РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ДИФТЕРИИ, КОКЛЮША, СТОЛБНЯКА, ПОЛИОМИЕЛИТА И ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА В У ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**
В ПОМОЩЬ ВРАЧУ
М.О. Ревнова
- 119 **ВВЕДЕНИЕ МЯСНОГО ПРИКОРМА В РАЦИОН ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА**
Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева, Ю.Г. Левина, Р.М. Торшхоева
- 123 **ТОПИЧЕСКАЯ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЧАСТО И ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ**
О.А. Матальгина, Н.Е. Луппова
- 127 **ПЕРЕХОДНОЕ ПИТАНИЕ — ЗОНА ПОВЫШЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ПЕРЕД РАЗВИТИЕМ РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА**
И.А. Беляева, Г.В. Яцык, Н.Д. Одинаева, Э.О. Тарзян
- 134 **СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВЫХАЖИВАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ: ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ**
А.А. Новокшонов, Н.В. Соколова
- 140 **МЕТОД ЭНТЕРОСОРБЦИИ И ЕГО КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОКИ У ДЕТЕЙ**
А.А. Трубников, С.В. Талашова
- 148 **КРИТЕРИИ ВЫБОРА ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**
О.И. Симонова
- 153 **ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МУКОЛИТИКОВ ПРЯМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА**
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ
Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.В. Слепцова
- 160 **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АБАТАЦЕПТА У БОЛЬНОЙ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**
А.И. Лобанов, О.Г. Лобанова
- 167 **ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОЗДНИМ ДЕБЮТОМ**
КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ
А.К. Михайлова, Е.Ю. Емельяничик, А.Б. Салмина, Е.П. Кириллова, Л.Н. Анциферова, И.Ю. Науменко
- 172 **КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕБЮТА ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**
ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ
176 **ЭКСПЕРИМЕНТЫ ВРАЧЕЙ В ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ: ДОКАЗАТЬ ЧЕЛОВЕЧЕСТВУ... НА СЕБЕ!**

Current pediatrics



Союз
педиатров
России

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002

Issued once in two months

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Baranov A.A., MD, professor,
RAMS academician

Deputy editors-in-chief

Alekseyeva Ye.I., MD, professor;
Albitsky V.Yu., MD, professor

Research editors

Kirgizov I.V., MD, professor;
Litvitsky P.F., MD,
RAMS corresponding member;
Sergiyeva T.V., MD, professor;
Sereda Ye.V., MD, professor

Editorial secretary

Saygitov R.T., PhD

Secretaries-general

Antonova Ye.V., MD;
Bakradze M.D., MD;
Denisova R.V., MD
Vinyarskaya I.V., MD

Art director

Arkhotik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

rek@nczd.ru
rek1@nczd.ru
Phone: (499) 132-30-43

Correspondence address

№ 2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 119991
Phone: (499) 132-72-04
Fax: (499) 132-30-43
e-mail: vsp@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

Akoyev Yu.S., PhD, professor
Alexandrov A.Ye., PhD
Bakanov M.I., PhD, professor
Balabolkin I.I., PhD, RAMS corresponding member
Baleva L.S., PhD, professor
Borovik T.Ye., PhD, professor
Botvinieva V.V., PhD, professor
Vaganov N.N., PhD, professor
Volgina S.Ya., PhD, professor
Garaschenko T.I., PhD, professor
Gorelov A.V., PhD, professor
Gorelova J.Yu., PhD
Dvoryakovskiy I.V., PhD, professor
Doskin V.A., PhD, professor
Dulkin L.A., PhD, professor
Zorkin S.N., PhD, professor
Konova S.R., PhD, professor
Kon I.Yu., PhD, professor
Korovina N.A., PhD, professor
Korotkiy N.G., PhD, professor
Korsunskiy A.A., PhD, professor
Kuchma V.R., PhD, professor
Lilyin Ye.T., PhD, professor
Lukina O.F., PhD, professor
Lyiskina G.A., PhD, professor
Lytikina I.N., MD
Maslova O.I., PhD, professor
Mikirtychyan G.L., PhD, professor
Namazova-Baranova L.S., PhD, professor

Nisievich L.L., PhD, professor
Novik G.A., PhD, professor
Orel V.I., PhD, professor
Peterkova V.A., PhD, professor
Polunina N.V., PhD, professor, RAMS corresponding member
Potapov A.S., PhD, professor
Rimarchuk G.V., PhD, professor
Roshal L.M., PhD, professor
Rumyantsev A.G., PhD, professor
Riumina I.I., PhD, professor
Samsyigina G.A., PhD, professor
Semikina Ye.L., PhD
Smirnov I.Ye., PhD, professor
Sukhareva L.M., PhD, professor
Talalayev A.G., PhD
Tatochenko V.K., PhD, professor
Timofeeva A.G., MD
Uchaikin V.F., PhD, professor, RAMS academician
Chicherin L.P., PhD, professor
Chumakova O.V., PhD, professor
Shakhguldyan I.V., PhD, professor, RAMS corresponding member
Shiliyev R.R., PhD, professor
Shkolnikova M.A., PhD, professor
Shcherbakov R.L., PhD, professor
Erdess S.I., PhD, professor
Yuryev V.K., PhD, professor
Yakovleva T.V., PhD
Yatsiyk G.V., PhD, professor

Drafting committee

Accerblum X. (Helsinki, Finland)
Aksienova V.A. (Moscow)
Balikin V.F. (Ivanovo)
Baranov K.N. (Moscow)
Beloborodova N.V. (Moscow)
Bogomyilsky M.R. (Moscow)
Bochkov N.P. (Moscow)
Botviniev O.K. (Moscow)
Bransky D. (Jerusalem, Israel)
Valiullina S.A. (Moscow)
Volkov A.I. (Nizhny Novgorod)
Voloshin V.M. (Moscow)
Vuikhrisuiuk O.F. (Moscow)
Demin V.F. (Moscow)
Dmitrieva N.V. (Ryazan)
Drobotko L.N. (Moscow)
Efimova A.A. (Moscow)
Zaprudnov A.M. (Moscow)
Zelinskaya D.I. (Moscow)
Zelman V.L. (Los Angeles, USA)
Ivanova V.V. (St. Petersburg)
Isakov Yu.F. (Moscow)
Kazanskaya I.V. (Moscow)
Kamilov A.I. (Tashkent, Uzbekistan)
Kasatkina Ye.L. (Moscow)
Katargina L.A. (Moscow)
Katosova L.K. (Moscow)

Korostovtsev D.S. (St. Petersburg)
Krasnov M.V. (Tcheboksary)
Lapin Yu.Ye. (Moscow)
Levanovich V.V. (St. Petersburg)
Leshkevich I.A. (Moscow)
Mazitova L.P. (Moscow)
Makhmudov O.S. (Tashkent, Uzbekistan)
Mutalov A.G. (Ufa)
Naigovzina N.B. (Moscow)
Nikanorova M.Yu. (Moscow)
Novikov P.V. (Moscow)
Pivovarov Yu.P. (Moscow)
Proshin V.A. (Moscow)
Razumovsky A.Yu. (Moscow)
Rachinsky S.V. (Moscow)
Rokitsky M.R. (Moscow)
Semionov B.F. (Moscow)
Simakhodsky A.S. (St. Petersburg)
Sudarova O.A. (Moscow)
Sukharev A.G. (Moscow)
Uvarova Ye.V. (Moscow)
Hallmann N. (Helsinki, Finland)
Tsaregorodsev A.D. (Moscow)
Shakhbazian I.Ye. (Moscow)
Iakushenko M.N. (Nalchik)
Yasinsky A.A. (Moscow)
Yatsiyk S.P. (Moscow)

Publisher

The Union of Pediatricians of Russia
2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 119991
tel./fax: (499) 132-30-43



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 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 «Current pediatrics»
Printed in the printing-office «DEPO»,
56/40-3, Sevastopolsky prospect, Moscow, 117342.
Tel.: 8 (499) 501-34-79.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»
For natural persons 82574
For juridical persons 82575

CONTENT

	EDITORIAL
	A.A. Baranov, Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova, Ye.G. Chistyakova, T.V. Sleptsova, Ye.V. Mitenko
5	BIOLOGIC THERAPY IN PEDIATRIC RHEUMATOLOGY
	SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE
	Ye.N. Baybarina, Z.Kh. Sorokina
17	OUTCOMES OF 22–27 WEEKS OF PREGNANCY IN HEALTH CARE INSTITUTIONS OF RUSSIAN FEDERATION
	ORIGINAL ARTICLES
	T.I. Legon'kova, Ye.V. Matveyeva
22	INFLUENCE OF DIFFERENT TYPES OF NUTRITION ON PHYSICAL AND NEURO-PSYCHICAL DEVELOPMENT OF INFANTS: RESULTS OF 12-MONTHS OBSERVATION
	O.L. Lukoyanova, T.E. Borovik, I.A. Belyayeva, N.A. Mayanskiy, L.K. Katosova, A.N. Kalakutskaya, I.V. Zubkova, O.S. Mel'nichuk
28	INFLUENCE OF FREEZING AND PROLONGED STORAGE OF EXPRESSED BREAST MILK ON ITS NUTRITIVE, BIOLOGICAL VALUES AND MICROBIOLOGICAL SAFETY
	E.E. Lokshina, O.V. Kravchenko, O.V. Zaytseva
34	PIDOTIMOD IN TREATMENT OF CHILDREN WITH ACUTE RESPIRATORY INFECTION WITH CONCOMITANT RECURRENT OBSTRUCTIVE SYNDROME
	LITERATURE REVIEWS
	Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova
42	METHOTREXATE — «GOLD STANDARD» OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT
	I.V. Andreyeva
50	EVIDENCE-BASED DATA ON EFFECTIVENESS OF LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG AND BIFIDOBACTERIUM LACTIS BB-12 IN PEDIATRIC PRACTICE
	D.S. Kryuchko, Ye.N. Baybarina, A.A. Rudakova
58	OPEN ARTERIAL DUCT IN PREMATURE NEWBORN: TACTICS OF NEONATOLOGIST
	O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, Ye.Yu. Yegorova
66	OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AND COGNITIVE DEVELOPMENT OF CHILDREN
	O.V. Shamsheva, N.N. Zvereva
73	THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC EFFECTIVENESS OF TOPICAL IMMUNOMODULATOR IN TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS
	T.V. Bushuyeva, T.E. Borovik, T.N. Stepanova, N.N. Semenova
77	SOYA AND ITS ROLE IN CHILDREN'S NUTRITION
	CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION
	P.F. Litvitskiy
83	DISORDERS OF ACID-BASE STATE
	A.G. Rumyantsev
94	CLASSIFICATION AND DIAGNOSTICS OF ANEMIA IN CHILDREN
	PROBLEMS. EXPERT OPINION
	B.I. Glukhovets
103	MYOCARDIODYSTROPHY IN CHILDREN FROM THE POINT OF VIEW OF PATHOANATOMIST
	G.N. Minkina
106	IS SYSTEMATIC VACCINATION OF GIRLS-ADOLESCENTS AGAINST HUMAN PAPILLOMA VIRUS NECESSARY?
	EXCHANGE OF EXPERIENCE
	T.G. Malanicheva, L.F. Akhmediyeva, N.V. Ziatdinova
111	PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE AND TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS ASSOCIATED WITH CANDIDA IN SCHOOLCHILDREN
	N.F. Snegova, L.V. Pushko, T.Yu. Illarionova, O.A. Salkina, Yu.V. Smirnova
115	RESULTS OF ADMINISTRATION OF COMBINED VACCINE AGAINST DIPHTHERIA, PERTUSSIS, TETANUS, POLIOMYELITIS AND HAEMOPHILIC INFECTION TYPE B IN CHILDREN WITH CONCOMITANT DISEASES
	A DOCTOR'S AID
	M.O. Revnova
119	INCLUSION OF MEAT COMPLEMENTARY FOOD INTO INFANTS' DIET
	Ye. A. Vishneva, A.A. Alekseyeva, Yu.G. Levina, R.M. Torshkhoyeva
123	TOPICAL IMMUNOCORRECTION IN PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF FREQUENTLY AND LONG AILING CHILDREN
	O.A. Matalygina, N.Y. Luppova
127	TRANSITIONAL FOOD — A ZONE OF INCREASED LIABILITY TO THE DEVELOPMENT OF YOUNG CHILD
	I.A. Belyayeva, G.V. Yatsyk, N.D. Odinaeva, E.O. Tarzyan
134	MODERN PROBLEMS OF PREMATURE CHILDREN MANAGEMENT: NUTRITION
	A.A. Novokshonov, N.V. Sokolova
140	ENTEROSORPTION AND ITS CLINICAL EFFECTIVENESS IN COMPLEX TREATMENT OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN CHILDREN
	A.A. Trubnikov, S.V. Talashova
148	CRITERIA OF CHOICE OF VITAMINS AND MINERALS COMPLEXES IN PEDIATRIC PRACTICE
	O.I. Simonova
153	ADMINISTRATION OF MUCOLYTICS WITH DIRECT ACTION IN PEDIATRIC PRACTICE
	CLINICAL OBSERVATIONS
	Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, T.V. Sleptsova
160	EXPERIENCE OF TREATMENT WITH ABATACEPT IN PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS
	A.I. Lobanov, O.G. Lobanova
167	HEMORRHAGIC DISEASE OF NEWBORNS WITH LATE DEBUT
	SHORT REPORT
	A.K. Mikhaylova, Ye.Yu. Yemel'yanchik, A.B. Salmina, Ye.P. Kirillova, L.N. Antsiferova, I.Yu. Naumenko
172	CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS DEBUT
	HISTORY OF PEDIATRICS
176	EXPERIMENTS OF DOCTORS IN A HISTORY OF MEDICINE: TO PROVE FOR HUMANITY... WITH ONE'S OWN SELF!

А.А. Баранов^{1, 2}, Е.И. Алексеева^{1, 2}, С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, Р.В. Денисова¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, Т.В. Слепцова¹, Е.В. Митенко¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Биологическая терапия в педиатрической ревматологии

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, декан ФПО педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-97

Статья поступила: 12.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

В статье представлены данные об уникальном мировом опыте по применению биологических агентов в педиатрической ревматологии. В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с ноября 2002 г. по сентябрь 2010 г. терапия биологическими препаратами проведена 433 детям с различными формами ювенильного артрита (ЮА): 270 из них лечились инфликсимабом, 74 — адалимумабом, 55 — ритуксимабом, 34 — тоцилизумабом. Результаты исследований показали, что дифференцированная биологическая терапия в отличие от классических иммунодепрессантов (метотрексат, циклоспорин, лефлуномид и др.) через год от начала лечения позволяет добиться клинико-лабораторной ремиссии у 70% пациентов с ЮА, снизить активность болезни — у 20% детей. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами повышает качество жизни детей с ЮА и их семей, обеспечивает нормальный рост и развитие маленьких пациентов, меняет прогноз этого ранее практически некурабельного хронического аутоиммунного заболевания.

Ключевые слова: дети, ревматология, биологическая терапия.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — наиболее частое ревматическое заболевание у детей, которое характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани суставов, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1]. Хроническое, неуклонно прогрессирующее, течение ЮРА приводит к быстрому развитию инвалидизации больных, снижению качества их жизни, социальной и психологической дезадаптации [2, 3].

Развитие и прогрессирование ЮРА определяется сложным сочетанием генетически детерминированных и приобретенных дефектов иммунорегуляторных механизмов, запускающих патологическую активацию иммунной

системы в ответ на потенциально патогенные, а нередко и физиологические стимулы [4, 5]. Это приводит к быстрой трансформации физиологической острой воспалительной реакции в хроническое прогрессирующее воспаление, которое является неотъемлемой чертой ЮРА. Для этого заболевания характерна активация как Th1, так и Th2 типа иммунного ответа, проявляющаяся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 17, фактора некроза опухоли (ФНО) α и др. [1, 6].

Лечение одним или даже двумя традиционными иммуносупрессивными препаратами не всегда влияет на сложный многоплановый механизм развития болезни,

А.А. Baranov^{1, 2}, Ye.I. Alekseyeva^{1, 2}, S.I. Valiyeva¹, T.M. Bzarova¹, R.V. Denisova¹, Ye.G. Chistyakova^{1, 2}, T.V. Sleptsova¹, Ye.V. Mitenko¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Biologic therapy in pediatric rheumatology

The article presents data on unique worldwide experience of biologic agents use in pediatric rheumatology. 433 children with different types of juvenile arthritis (JA) were treated with biologic drugs in Rheumatological Department of Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences from November 2002 to September 2010: 270 patients received infliximab, 74 — adalimumab, 55 — rituximab, 34 — tocilizumab. Results of a study showed that differentiated biological therapy unlike classic immunosuppressive agents (methotrexate, cyclosporine, leflunomide, etc.) results in clinical and laboratory remission in 70% patients with JA and decrease of disease's activity in 20% of children in one year. Treatment with genetically engineered biologic drugs increase quality of life of children with JA and their families, provides normal growth and development of patients, and changes a prognosis of this previously incurable autoimmune disease.

Key words: children, rheumatology, biologic treatment.

на динамику клинических показателей активности воспаления и скорость прогрессирования костно-хрящевой деструкции [2–6]. Прогресс в биологии и медицине в конце XX века расширил возможности фармакотерапии ревматоидного артрита с применением биологической терапии. Биологическая терапия — это комплекс лечебных мероприятий по реализации патогенетического принципа лечения болезней с использованием лекарственных средств, блокирующих, заменяющих или имитирующих эффекты эндогенных биологически активных веществ. Были разработаны принципиально новые противовоспалительные лекарственные средства, объединяющиеся общим термином «генно-инженерные биологические препараты». Они применяются для биологической терапии болезней, патогенез которых включает воспаление, лихорадку, иммунопатологические синдромы, опухолевый процесс [7, 8].

В настоящее время термин «биологические препараты» (от англ. *biologics*) применяется по отношению к лекарственным средствам, производимым с использованием биотехнологий и осуществляющим целенаправленное (точечное) блокирование ключевых механизмов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам, их рецепторам, а также CD молекулам, ко-молекулам и др. [8–12]. В связи с большим числом «молекул-мишеней», воздействие на которые потенциально может подавлять иммунное воспаление, разработан целый ряд лекарственных средств из этой группы, и еще несколько препаратов проходят клинические испытания [9].

К основным биологическим препаратам, зарегистрированным в мире для лечения ревматоидного артрита, относятся: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цетролизумаб (ингибиторы ФНО α); ритуксимаб (анти-тела к CD 20 В лимфоцитов); тоцилизумаб (анти-тела к рецептору ИЛ 6); абатацепт (блокатор ко-стимуляции Т лимфоцитов CD 80/86: CD 28); анакинра (рекомбинантный антагонист рецепторов человеческого ИЛ 1). Для биологических препаратов характерны быстрый и выраженный клинический эффект и достоверно доказанное торможение деструкции суставов [8, 9]. Характерной чертой биологических агентов является потенцирование эффекта в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами, в первую очередь с метотрексатом. В связи с высокой эффективностью при ревматоидном артрите, в том числе у пациентов, резистентных к обычной терапии, биологическая терапия в настоящее время выдвинулась по значимости на первое место в лечении этого заболевания [8, 9].

Первыми биологическими агентами, которые стали широко применяться в клинической практике, были ингибиторы ФНО α [10]. Они блокируют биологическую активность этого цитокина в циркуляции и на клеточном уровне. К ним относятся химерные (инфликсимаб) и человеческие (адалимумаб) моноклональные антитела к ФНО α и растворимые рецепторы к ФНО α — этанерцепт. На сегодняшний день их рассматривают как самые эффективные лекарственные препараты для лечения ЮА [10–12]. ФНО α является одной из ключевых молекул патогенеза ревматоидного и ювенильного артрита. С одной стороны, этот цитокин играет важную роль в регуляции дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, а с другой — выступает в роли медиатора воспаления при многих заболеваниях человека [12–15]. Локальные эффекты ФНО α обеспечивают формирование очага местного воспаления, активацию эндотелиальных клеток, повышение тромбообразования в сосудах микроциркуляции. Локальный отек способствует дренажу патогена

в регионарные лимфатические узлы, где в норме есть все условия для развития лимфоцитарного иммунного ответа [12–15].

Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО α при ревматоидном артрите делают его одной из важнейших мишеней для биологической терапии [16]. Блокирование синтеза ФНО α приводит к подавлению образования ИЛ 1 и других провоспалительных медиаторов (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИЛ 6 и 8, оксида азота, простагландинов и др.) [16].

Ингибиторы ФНО α применяются для лечения ревматоидного артрита с 1997 г. [12–17]. Первым препаратом стал инфликсимаб, который представляет собой химерные IgG1 моноклональные антитела к ФНО α , состоящие на 75% из человеческого белка и на 25% — из мышиного. Препарат получен путем рекомбинантной ДНК-технологии и соединяется с p55 и p75 рецепторами растворимого и связанного с мембранами ФНО α . Он может вызывать активацию комплемента, что приведет к лизису клеток, на поверхности которых находится ФНО α . Препарат не связывается и не блокирует лимфотоксин (ФНО β), влияет на уровень молекул адгезии, участвующих в лейкоцитарной миграции (ELAM 1, VSAM 1 и ICAM 1) [12–17].

Исследования, послужившие основанием для регистрации препарата в 1997 г., были проведены практически во всех странах мира. Авторами доказаны преимущества терапии инфликсимабом в сочетании с метотрексатом (по сравнению с монотерапией метотрексатом) в отношении влияния на качество жизни, динамику клинических проявлений болезни и прогрессирование деструкции суставов [13–18].

Позднее прогресс генной инженерии позволил синтезировать новый препарат — адалимумаб, состоящий только из человеческих моноклональных антител к ФНО α [19]. Адалимумаб представляет собой IgG₁ рекомбинантные человеческие моноклональные антитела, которые состоят из 1330 аминокислот [19–22]. Механизм его действия аналогичен таковому препарата химерных моноклональных антител. В США адалимумаб разрешен FDA к применению у больных ЮРА с 4-летнего возраста, а в Европе и Российской Федерации — с 13 лет [22–26].

Преимущества препарата заключаются в том, что молекула состоит из человеческого белка, и к этому препарату практически не формируются нейтрализующие антитела, а следовательно не развивается вторичная неэффективность как при лечении химерными моноклональными антителами [27, 28]. Препарат оказывает влияние на активность заболевания как у взрослых, так и у детей, а также высоко эффективен при ревматоидном увеите у детей [29–31].

Многочисленные международные контролируемые клинические испытания показали, что оба ингибитора ФНО α , зарегистрированные на территории Российской Федерации, обладают высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности [11–31]. Однако около 50% больных остаются не чувствительными к ингибиторам ФНО α , а около 1/3 пациентов, лечившихся инфликсимабом, вынуждены прекращать лечение из-за развития вторичной неэффективности или побочных эффектов [32–34]. Кроме того, ингибиторы ФНО α неэффективны при системном артрите, что, вероятно, связано с особенностями механизма развития этого варианта болезни.

В течение нескольких десятилетий основной в развитии ЮРА считалась патология Т-клеточных иммунных реакций. Однако за последние годы показано, что



Ремикейд®
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышьяных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНОα), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. Показания к применению. Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых, болезнь Крона у детей и подростков, язвенный колит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, псориаз. Противопоказания. Реакция повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзогенные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондилоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориатического артрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроением стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориатического артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроением стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызывать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Время развития этих реакций различно. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больного следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления: частые (<1:10 – >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сывороточной болезни, головная боль, головокружение; приливы, инфекции дыхательных путей, синусит, одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз. Нечастые (>1:1000 – <1:100): абсцесс, целлюлит, грибковая инфекция, сепсис, бактериальная инфекция, туберкулез, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопатия, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, периорбитальный отек, эхиноз/гематома, гипертония, гипотензия, обморок, пеллеки, тромбофлебит, брадикардия, сердцебиение, спазм сосудов, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия, нарастающая сердечная недостаточность, носовое кровотечение, бронхоспазм, плеврит, отек легких, запор, желудочно-пищеводный рефлюкс, хейлит, дивертикулит, нарушение функции печени, холецистит, грибковый дерматит/онихомикоз, экзема, себорей, буллезная сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алоpecia, миалгия, артралгия, боль в спине, инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, вагинит, отек, боль, озноб, замедленное заживление ран, реакции в месте инъекции, анафилактические реакции. Редкие (>1:10000 – <1:1000): менингит, тахикардия, выпот, плевральный стеноз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных очагов, оппортунистическая инфекция (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сывороточная болезнь, васкулит, панцистит, демиелинизирующее заболевание (рассеянный склероз, репругибозный неврит), синдром Гийена-Барре, неропатия, чувство онемения или покалывания, эпилептические припадки, интерстициальный пневмонит/фиброз, панкреатит, васкулит (преимущественно кожный), гепатит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности! Условия отпуска из аптек – по рецепту. Производитель: Селнокор Б.В., Эйшвейггейт 101, 2333 СВ, Лейден, Нидерланды. Примечание: По вопросам качества и побочного действия обращаться в ФГУН «ГНХ им. П.А. Тарасевича Роспотребнадзора» по адресу: Москва 119002, пер. Сивцев-Вражек, д. 41, тел. (495) 241-39-22, факс (495) 241-92-38, или к представителю Производителя в России: ООО «Шеринг-Плау», часть MSD по адресу: Москва, 119049, ул. Шаболовка, 10 стр. 2, тел. (495) 916-71-00, факс (495) 916-70-94. Внимание! Полную информацию о препарате Ремикейд® смотрите в инструкции по применению, вложенной в упаковку.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «МСД Фармасытикалс»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00
Факс: (495) 916-70-94

SP-PR-REM-10-02-10



В клетки также участвуют в патогенезе ревматоидного артрита, и не только как продуценты аутоантител, в частности, ревматоидного фактора, но и как антиген-презентирующие клетки — представляя артритогенный аутоантиген Т клеткам [32]. В результате такого взаимодействия Т клетки активируются и продуцируют провоспалительные цитокины. Характерно, что на В клетках, как и на других известных антиген-представляющих клетках, имеются костимуляторные молекулы CD 80 и CD 86, участвующие в активации Т лимфоцита путем взаимодействия с молекулой CD 28, находящейся на его поверхности. В клетки также могут продуцировать такие провоспалительные цитокины, как ИЛ 6, ФНО α и др. Результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о фундаментальной роли В лимфоцитов в нарушении Т-клеточного иммунного ответа при ревматоидном артрите, послужили стимулом для изучения эффективности анти-В-клеточного препарата ритуксимаб для лечения этого заболевания [32–34].

Ритуксимаб представляет собой генно-инженерное химерное моноклональное антитело, состоящее из человеческого (на 75%) и мышинного белка (на 25%) [34]. Антитело специфически связывается с трансмембранным антигеном CD 20, находящимся на поверхности пре-В лимфоцитов и зрелых В лимфоцитов. Антиген CD 20 отсутствует на плазматических клетках, которые являются продуцентами антител. В марте 2006 г. ритуксимаб был разрешен в США к применению при ревматоидном артрите. Были определены основные показания для его назначения — лечение среднетяжелого и тяжелого ревматоидного артрита, резистентного к ингибиторам ФНО α . В 2007 г. было опубликовано обобщенное согласованное мнение европейских экспертов относительно применения ритуксимаба у больных ревматоидным артритом [35]. В этом заявлении-консенсусе указывается, что целесообразность назначения ритуксимаба может рассматриваться не только после неэффективности предшествующего лечения ингибиторами ФНО α , но и при наличии противопоказаний к этим препаратам [35]. На сегодняшний день в мире проведено несколько крупных контролируемых клинических исследований, подтвердивших достаточно высокую эффективность и безопасность ритуксимаба при ревматоидном артрите у взрослых [35–41].

Еще одним прорывом в терапии ревматоидного артрита стал синтез антител к рецептору ИЛ 6 [42–45]. Как известно, ИЛ 6 является одним из основных провоспалительных цитокинов в развитии ЮРА. Он продуцируется Т и В лимфоцитами, моноцитами, фибробластами, остеобластами, кератиноцитами, эндотелиальными, мезангиальными и некоторыми опухолевыми клетками [42]. ИЛ 6 активирует пролиферацию Т лимфоцитов, дифференцировку В лимфоцитов, мегакариоцитов, макрофагов и цитотоксических Т лимфоцитов, а также уменьшает число Т-регулирующих лимфоцитов [43]. ИЛ 6 стимулирует продукцию гепатоцитами С-реактивного белка (СРБ) и амилоида А, гаптоглобина, фибриногена, конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина [44].

Развитие таких системных проявлений ревматоидного артрита, как усталость, депрессия, лихорадка, высокая концентрация белков острой фазы, снижение концентрации железа, анемия, тромбоцитоз, а также такого грозного осложнения, как амилоидоз, связывается с избыточной продукцией ИЛ 6 [44, 45]. ИЛ 6 также стимулирует костную резорбцию и активацию остеокластов [46, 47]. Высокие сывороточные концентрации самого цитокина и его рецептора коррелируют с активностью ревматоидного артрита и прогрессированием костно-хрящевой деструкции [47].

Тоцилизумаб — гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ 6 [48, 49]. Препарат зарегистрирован в Европе для лечения ревматоидного артрита, а в Японии — ревматоидного артрита, полиартикулярного и системного вариантов ЮРА [49]. Тоцилизумаб селективно и конкурентно связывает растворимый и мембранный рецептор с ИЛ 6 и блокирует трансмиссию сигнала цитокина в клетку [49].

В мире было проведено 9 больших (с числом участников > 100) рандомизированных многоцентровых исследований эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с ревматоидным артритом [48–50]. В результате исследований было установлено, что терапия тоцилизумабом останавливает костно-хрящевую деструкцию суставов. Кроме того, у пациентов с ранним ревматоидным артритом лечение тоцилизумабом в комбинации с метотрексатом более эффективно, чем монотерапия метотрексатом [50].

Особого внимания заслуживает опыт применения тоцилизумаба в педиатрической ревматологии. На сегодняшний день опубликовано небольшое число исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности лечения тоцилизумабом детей с полиартикулярным и системными вариантами ЮРА [51–54]. В результате исследований была показана высокая эффективность препарата как в отношении купирования системных проявлений заболевания, так и активности суставного синдрома [51–54]. В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН накоплен уникальный мировой опыт по применению биологических агентов в детской ревматологической практике. С ноября 2002 г. по сентябрь 2010 г. 433 детям проведена терапия биологическими препаратами. Из них 270 больных лечились инфликсимабом, 55 — адалимумабом, 74 — ритуксимабом, а 34 — тоцилизумабом [55–61].

Для оценки результатов эффективности проводимой терапии использовались следующие показатели:

- 1) число суставов с признаками активного воспаления (с экссудацией и/или болью и нарушением функции);
- 2) СОЭ;
- 3) сывороточная концентрация СРБ;
- 4) общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ);
- 5) оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ);
- 6) оценка состояния здоровья с помощью родительской версии специального опросника CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire); минимальное значение индекса состояния здоровья CHAQ — «0», максимальное — «3»; индекс CHAQ < 1,5 соответствует минимальным и умеренным нарушениям, индекс CHAQ $\geq$ 1,5 — выраженным [57].

Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% улучшения по педиатрическим критериям АКР. Под 50% улучшением понималось улучшение не менее 3 из 6 вышепредставленных показателей (как минимум на 50%) при возможном наличии 30% ухудшения не более 1 из 6 показателей по сравнению с исходным значением. Также оценивалось 70 и 90% улучшение по указанным критериям. Эффект терапии оценивался как «отличный» в случае достижения критерия АКР 70 и АКР 90, как «хороший» — при АКР 50 и как «удовлетворительный» — при достижении критерия АКР 30 [57].

Ремиссия регистрировалась при отсутствии суставов с признаками активного воспаления, лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, активного увеита, нормальных значениях СОЭ и сывороточной концентрации СРБ. Отсутствие активности болезни (неактивная фаза)

констатировалась, если пациент удовлетворял всем перечисленным критериям. Клиническая ремиссия устанавливалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных месяцев [57].

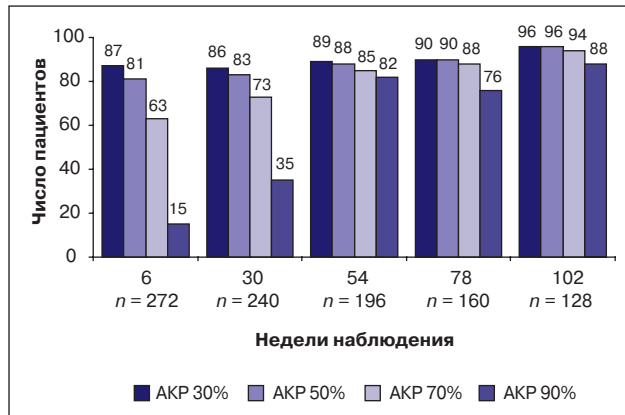
Опыт применения инфликсимаба в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН насчитывает 8 лет, в течение которых терапию этим препаратом получили 270 больных, из них 180 — с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) и 90 — с ювенильным анкилозирующим спондилитом. Возраст детей составил от 1 года 4 мес до 17,5 лет (средний возраст — $8,3 \pm 5,0$ года), из них — 155 (57,5%) девочек, 115 (42,5%) — мальчиков. Среди больных ЮРА 28 (15,5%) были с системным вариантом, 68 (38%) — с полиартикулярным и 84 (47,5%) — с олигоартикулярным вариантом болезни. У 75 детей с суставным вариантом ЮРА длительность болезни была < 2 лет («ранний» артрит), у 77 — ≥ 2 лет («поздний» артрит). Длительность лечения инфликсимабом составила от 6 нед до 4 лет, средняя длительность лечения составила $2,1 \pm 0,4$ года. Инфликсимаб назначался в виде внутривенных инфузий по стандартной схеме: 0, 2, 6-я нед и далее каждые 8 нед. Средняя доза препарата составила 7,0 мг/кг массы тела на введение. Больным ювенильным анкилозирующим спондилитом инфликсимаб вводили в средней дозе 6,2 мг/кг массы тела на введение [58]. Эффективность инфликсимаба оценивалась при разных формах заболевания, а также в зависимости от его длительности (при раннем и позднем артрите).

Результаты исследования показали, что инфликсимаб обладал выраженным противовоспалительным эффектом, обеспечивал снижение активности суставного синдрома и лабораторных показателей активности уже после первого введения у всех больных [58, 59]. Однако в дальнейшем было выявлено, что препарат неодинаково эффективен при различных вариантах болезни. Наилучших результатов удалось достичь при применении инфликсимаба у больных с суставными вариантами ЮРА: препарат индуцировал развитие клинико-лабораторной ремиссии в среднем через 1,5 мес от начала лечения у 69 (82%) больных олигоартикулярным и у 41 (60%) пациента с полиартикулярным вариантом заболевания [59]. У 25 (90%) детей с системным вариантом болезни после 4–5 введения препарата развивалась вторичная неэффективность, что явилось причиной прекращения лечения. Вместе с тем было установлено, что инфликсимаб предотвращал прогрессирование костно-хрящевой деструкции при всех вариантах болезни вне зависимости от клинического эффекта, а у больных с хорошим терапевтическим эффектом препарат обеспечивал полное восстановление функции в суставах, повышение качества жизни, устранение признаков инвалидизации (рис. 1) [59].

В группе больных с юношеским анкилозирующим спондилитом ($n = 90$) также был получен высокий терапевтический эффект уже после первого введения инфликсимаба. По педиатрическим критериям АКР, 50% улучшение наблюдалось у 42 (47%), 70% — у 15 (17%) больных (рис. 2). Через 1,5 мес лечения по тем же критериям 50 и 70% улучшение зафиксировано у 81 (90%) и 42 (47%) пациентов, соответственно. Однако в дальнейшем наибольший терапевтический эффект наблюдался у тех пациентов, у которых отсутствовали тяжелое поражение позвоночника и выраженные деструктивные изменения в суставах. Ремиссия заболевания отмечалась у 50% детей с ювенильным анкилозирующим спондилитом (см. рис. 2) [57].

Результаты исследования эффективности инфликсимаба в зависимости от длительности болезни показали, что препарат обладает выраженным противовоспалительным эффектом у детей, страдающих ранним и поздним ЮА. Вместе с тем скорость нарастания эффекта и его выраженность достоверно различались у детей с различной продолжительностью болезни. У подавляющего большинства пациентов с ранним олиго- и полиартритом достоверное снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни отмечалось уже через 1 нед терапии, тогда как у детей с поздним ЮА — только через 14 нед лечения. При раннем артрите полное восстановление функции суставов происходило в более короткие сроки, чем при позднем артрите, и практически у всех детей — у 73 (97%) и 52 (67%) с ранним и поздним артритом, соответственно. Из этого следует, что состояние здоровья этих детей позволило им вести такой же образ жизни, как и их здоровым сверстникам, о чем свидетельствует полное восстановление здоровья по индексу CHAQ (рис. 3). Оценка эффективности лечения инфликсимабом по педиатрическим критериям АКР показала, что независимо от варианта ЮРА у детей с ранним олиго- и полиартритом отмечался более быстрый и выраженный терапевтический эффект. Препарат индуцировал развитие стойкой клинико-лабораторной ремиссии у 73 (97%) больных ранним артритом в среднем через 14 нед лече-

Рис. 1. Динамика показателей активности заболевания на фоне лечения инфликсимабом у больных ЮРА ($n = 272-128$) по критериям ACR-pedi



Примечание. Здесь и на рис. 2, 5, 7, 11: АКР — критерии Американской коллегии ревматологов.

Рис. 2. Улучшение по педиатрическим критериям АКР у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом на фоне лечения инфликсимабом

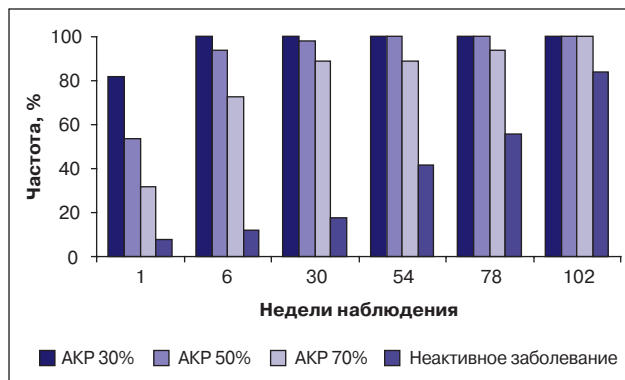
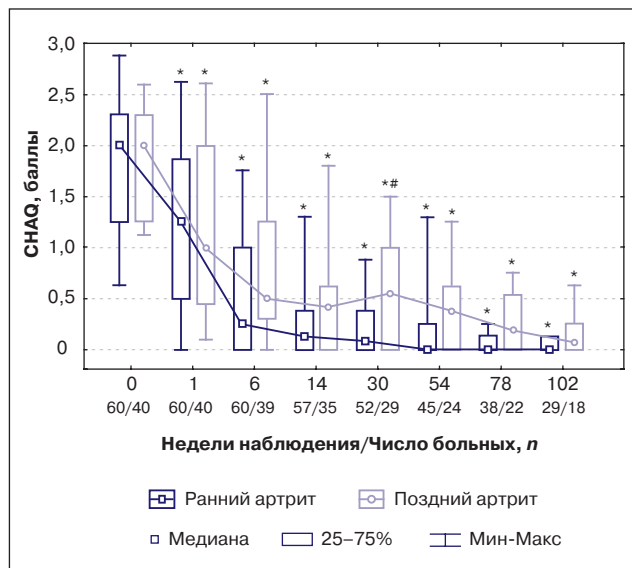
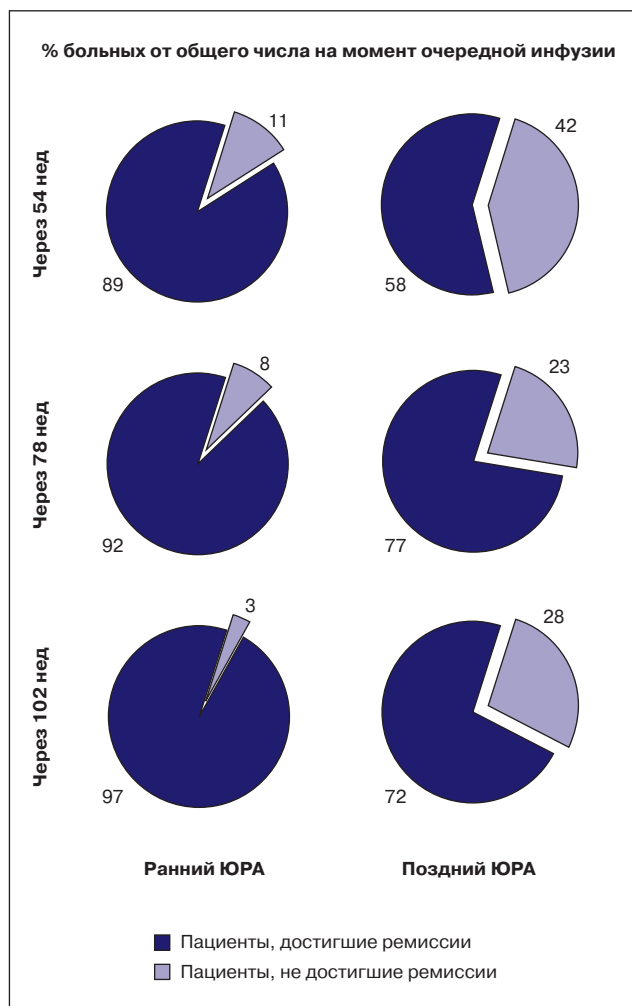


Рис. 3. Динамика индекса функциональной недостаточности по опроснику СНАQ у детей с ранним и поздним ЮРА на фоне лечения инфликсимабом



Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем; # — $p < 0,05$ по сравнению с показателем в группе больных с ранним артритом.

Рис. 4. Частота достижения клинической ремиссии у больных с ранним и поздним ЮРА на фоне лечения инфликсимабом



ния и через 30 нед терапии — лишь у 55 (72%) детей с поздним артритом (рис. 4). Наряду с высокой терапевтической эффективностью инфликсимаб обладал хорошей переносимостью [58, 59]. Таким образом, быстрое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, полное восстановление функции суставов практически у всех больных, стойкий эффект препарата у пациентов с олиго- и полиартритом на фоне терапии инфликсимабом длительностью до 2 лет свидетельствует в пользу целесообразности его назначения на ранних стадиях ЮРА в случае неэффективности метотрексата в течение 1–3 мес лечения [58, 59].

Препарат официально зарегистрирован по показаниям «ревматоидный артрит», «анкилозирующий спондилоартрит», «псориатический артрит» у взрослых. У детей инфликсимаб зарегистрирован по показанию «болезнь Крона» с возраста 6 лет. При назначении инфликсимаба необходимо получить информированное согласие родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет, а также согласие локального этического комитета медицинской организации.

Регистрация человеческих антител к ФНО α — адалимумаба — в Российской Федерации позволила продолжить исследование эффективности ингибиторов ФНО α у больных ЮРА [60]. Препарат применяется в ревматологическом отделении в течение 2 лет. Было пролечено 55 детей с ЮА и 1 пациентка с увеитом Бехчета. Средний возраст детей составил $9,4 \pm 2,3$ года, средняя длительность болезни — $4,2 \pm 2,8$ года. В течение года терапию адалимумабом получили 49 детей. До назначения препарата 20 больных лечились инфликсимабом, у 6 из них было отмечено обострение заболевания после его отмены, у 3 — развитие тяжелых трансфузионных реакций на инфликсимаб, у 10 — развитие вторичной неэффективности препарата [60].

Анализ эффективности адалимумаба у больных ЮРА показал, что уже через 4 нед от начала лечения у всех пациентов было зарегистрировано 30% улучшение, у 38 (70%) — 50%, а у 30 (55%) больных — 70% улучшение по критериям АКР (рис. 5). К 24 нед лечения адалимумабом у 27 (50%) человек была зарегистрирована стадия неактивной болезни, а через 1 год у 38 (70%) детей констатирована клинко-лабораторная ремиссия заболевания, которая сохранялась и на втором году лечения (см. рис. 5).

Наряду со снижением активности суставного синдрома и нормализацией лабораторных показателей активности терапия адалимумабом оказала положительное влияние на активность ревматоидного увеита. До начала терапии адалимумабом активный ревматоидный увеит был диагностирован у 31 ребенка (число пораженных глаз — 51). У 42 детей выявлялась отечность радужной оболочки, у 18 — иридохрусталиковые синехии, у 21 — изменения на роговице и глазном дне, у 12 — помутнения в стекловидном теле. Все пациенты получали топическую терапию стероидами, 12 детям проводилось парабюльбарное введение бетаметазона.

Уже к 12 нед от начала терапии адалимумабом у 28 детей исчезла отечность радужки, у 12 — изменения на роговице, у 3 детей — помутнения в стекловидном теле. Через 1 год от начала терапии отечность радужки сохранялась лишь у 3 детей, изменения роговицы — у 4, иридохрусталиковые синехии — у 7, помутнение стекловидного тела — у 6 больных. Через 1 год от начала лечения ремиссия увеита была достигнута у 23 (74%) детей, у 8 (26%) пациентов увеит приобрел подострое течение (рис. 6). Таким образом, исследование эффективности адалимумаба показало, что препарат позволяет не только контролировать активность суставного синдрома, но и течение ревматоидного увеита, тем самым предотвращая развитие слепоты и инвалидности.

АКТИВНЫЙ ТЕМП жизни без РА



Каждый второй пациент достигает ремиссии к концу первого года лечения препаратом Актемра®

www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-995-Pl-en.pdf

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** ревматоидный артрит средней или высокой степени активности у взрослых в виде монотерапии и в комбинации с метотрексатом и/или другими базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез); беременность и период кормления грудью. **Побочное действие:** очень часто - инфекции верхних дыхательных путей; часто - головная боль, головокружение, сыпь, зуд, язвы ротовой полости, гастрит, повышение АД, флегмона, инфекции, вызванные *Herpes simplex 1* и *zoster*, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз; редко - реакции гиперчувствительности, в т.ч. анафилактические реакции, крапивница, дивертикулит, стоматит, гипертриглицеридемия, повышение общего билирубина. **Способ применения и дозы:** внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг в течение, как минимум 1 ч, один раз в четыре недели. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света месте, не замораживать. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата АКТЕМРА®.**

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

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



Рис. 5. Улучшение по педиатрическим критериям АКР у больных ЮРА на фоне лечения адалимумабом

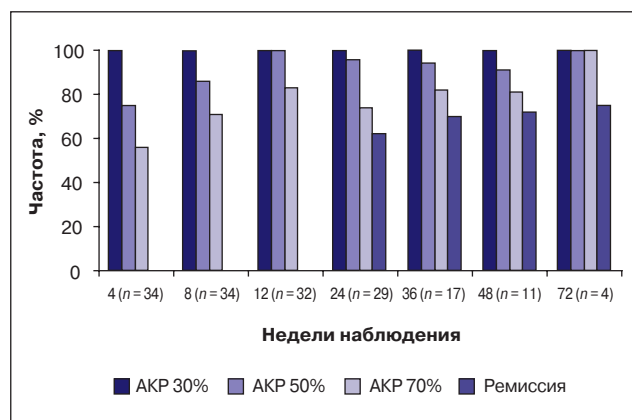
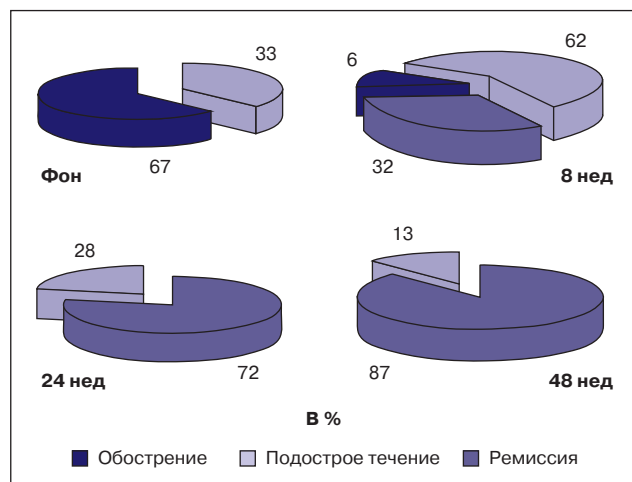


Рис. 6. Частота достижения ремиссии увеита у больных на фоне терапии адалимумабом



Как было установлено в нашем исследовании, а также в исследованиях других авторов, ингибиторы ФНО α , как правило, неэффективны при тяжелом системном артрите [58, 59]. Из этого следует, что для лечения этого варианта болезни необходимо применять биологические препараты с другим механизмом действия. Такими препаратами могут быть ритуксимаб и тоцилизумаб. Несмотря на отсутствие формальных рекомендаций, ритуксимаб применяется для лечения различных устойчивых к иммуносупрессивной терапии аутоиммунных ревматических заболеваний, демонстрируя хороший эффект и безопасность [33, 34]. Учитывая высокую эффективность препарата ритуксимаб у взрослых больных ревматоидным артритом и у больных с тяжелыми рефрактерными к инфликсимабу и иммунодепрессантам формами ЮРА, в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН впервые в мировой детской ревматологической практике было начато исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности повторных курсов терапии ритуксимабом у этого контингента больных [61]. В исследование было включено 55 детей с ЮРА: 30 девочек и 25 мальчиков в возрасте от 2 до 17 лет. Из них подавляющее большинство составили дети с системным вариантом заболевания — 46 (83%) пациентов. Средняя длительность болезни составила $4,5 \pm 1,4$ года, средний возраст дебюта — $4,9 \pm 1,6$ лет.

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания по месту жительства 33 (60%) детям был назначен преднизолон для перорального приема в дозе от 10 до 30 мг/сут, все пациенты лечились пульс-терапией метилпреднизолоном. До начала лечения ритуксимабом по месту жительства 46 (85%) больным проводились внутрисуставные пункции с глюкокортикоидами от 1 до 10 раз в год. Также все дети лечились нестероидными противовоспалительными препаратами. До лечения ритуксимабом терапию инфликсимабом в средней дозе $6,5 \pm 3,0$ мг/кг на введение получали 25 больных, из них 19 детей — с системным вариантом ЮРА, 6 — с поли- и олигоартритом. У 12 пациентов с системным артритом после 1–3-й инфузии инфликсимаба был зафиксирован хороший ответ, однако впоследствии в среднем через $4,2 \pm 0,6$ мес отмечено развитие резистентности к ингибитору ФНО α ; 5 пациентам с системным артритом антицитокиновая терапия была прекращена в связи с неэффективностью, 8 больным — в связи с развитием побочных эффектов. Среди больных с суставным вариантом ЮРА у 5 пациентов была отмечена неэффективность анти-ФНО-терапии, у 1 ребенка развилась толерантность к инфликсимабу. Все дети также лечились метотрексатом в средней дозе $16,4 \pm 2,1$ мг/м² поверхности тела в неделю. Ритуксимаб назначался по следующей схеме: внутривенные инфузии — 1 раз в нед в течение 4 последовательных недель в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение. Результаты исследования показали, что лечение ритуксимабом обеспечивало статистически значимую и выраженную положительную динамику показателей активности суставного синдрома, системных проявлений и лабораторных показателей активности заболевания. Уже через 12 нед после начала терапии ритуксимабом отмечено уменьшение числа системных проявлений (с 3,5 до 1,0 на одного пациента; $p < 0,001$). У всех больных удалось купировать такие опасные для жизни системные проявления, как кардит и полисерозит. Значительно уменьшилось число пациентов с высыпаниями на коже (38 и 15 детей, до и после лечения, соответственно), у всех больных нормализовались размеры печени и селезенки. Подъемы температуры прекратились у 41 (91%) пациента. Субфебрильная лихорадка сохранялась лишь у 5 (9%) больных. За весь период лечения ритуксимабом, лимфаденопатия сохранялась у 19 (42%) пациентов, высыпания на коже — у 4 (9%). Подъемы температуры продолжались у 2 больных. Кардита и других экстраартикулярных проявлений через 24 нед не зафиксировано ни у одного ребенка. К 48 нед наблюдения число системных проявлений на одного больного составляло $0,5 \pm 0,4$; этот показатель практически не изменился к 72 и 96 нед наблюдения. При оценке эффективности ритуксимаба по критериям АКР после первого курса терапии ритуксимабом 30% улучшение было достигнуто у 54 (98%), 50% — у 26 (50%), 70% — у 22 (40%) больных. После второго курса лечения у большинства пациентов сохранялось улучшение по критерию АКР 30, а у 38 (70%) детей было достигнуто 70% улучшение. После четвертого курса терапии ритуксимабом у 51 (93%) пациента отмечалось 50 и 70% улучшение, соответственно (рис. 7). Один курс лечения ритуксимабом проведен 55 пациентам, 2 курса — 54 детям, 3 курса — 42, 4 курса — 25 пациентам. В целом, анализ эффекта лечения ритуксимабом у 55 больных показал, что через 24 нед ремиссия заболевания была достигнута у 25%, а через 48 нед — у 52% пациентов. В течение 2 лет наблюдались 25 больных, 11 (44%) пациентов продолжали находиться в ремиссии,

у 14 (56%) больных отмечалось повышение активности заболевания на 72 нед, что, как правило, проявлялось ограниченным суставным синдромом и незначительным повышением лабораторных показателей активности. Обострения тяжелых системных проявлений, полиартрита с выраженным нарушением функции не наблюдалось ни у одного больного. Всем детям с обострением заболевания был проведен 4-й курс лечения ритуксимабом. К 96 нед наблюдения ремиссия заболевания была зарегистрирована у 24 (93%) пациентов (см. рис. 7).

Несмотря на высокую эффективность ритуксимаба, часть пациентов с системным артритом оставалась рефрактерной к этому препарату. Это послужило основанием к продолжению исследований эффективности биологической терапии у самого тяжелого контингента больных, а именно изучению эффективности и безопасности анти-тел к рецептору ИЛ 6 (тоцилизумаб).

В ревматологическом отделении НЦЗД РАМН тоцилизумаб применяется для лечения тяжелых форм ЮРА с июля 2009 г. За этот период терапия препаратом проведена у 33 больных, из них у 32 — с системным вариантом ЮА, у 1 — с суставной формой заболевания. Терапия тоцилизумабом была назначена больным с самыми тяжелыми формами ЮРА, рефрактерными к иммуносупрессивной и биологической терапии. Средняя длительность болезни составила $5,1 \pm 1,2$ года, средний возраст дебюта — $2,4 \pm 1,1$ года. Препарат вводился внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 2–4 нед. Особенностью эффекта тоцилизумаба явилось очень быстрое терапевтическое влияние на такие тяжелые системные проявления, как лихорадка, кардит, гипохромная анемия. Уже после первого введения тоцилизумаба у всех детей прекратились подъемы температуры, быстро купировался кардит, уменьшилась выраженность лимфаденопатии. Через 2 нед терапии статистически значимо увеличился уровень гемоглобина, снизились сывороточная концентрация СРБ, уровень СОЭ и число тромбоцитов в периферической крови (рис. 8–10).

При оценке эффективности тоцилизумаба по критериям АКР уже через 1 мес от начала терапии 30% улучшение было достигнуто у 27 (82%) больных, 50% — у 12 (45%) пациентов. Через 6 мес от начала лечения 30% улуч-

Рис. 7. Эффективность повторных курсов ритуксимаба по критериям АКР у больных ЮРА

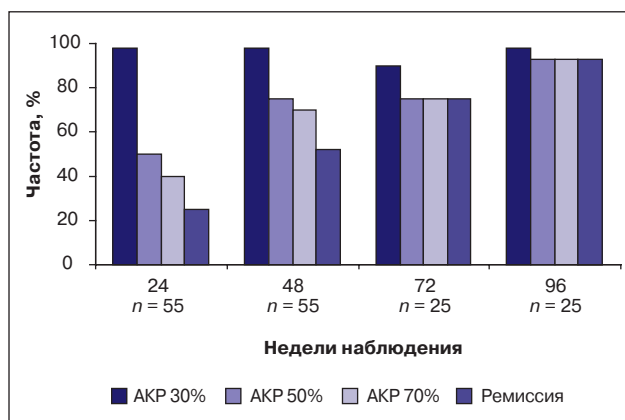


Рис. 8. Динамика концентрации гемоглобина в эритроцитах крови у больных ЮРА на фоне лечения тоцилизумабом

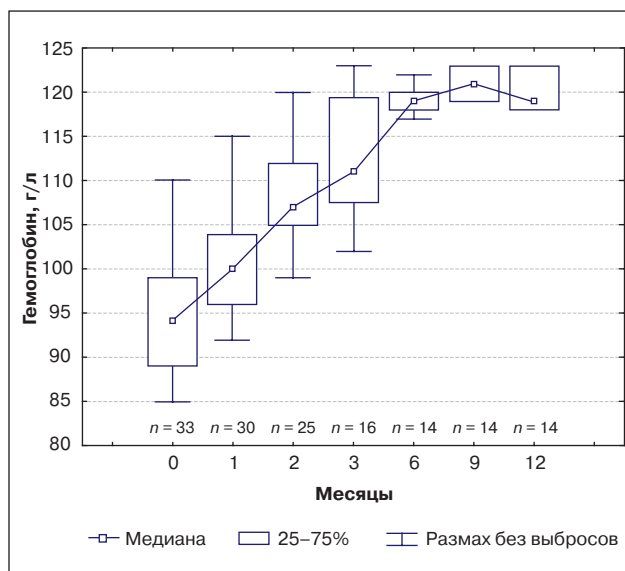


Рис. 9. Динамика концентрации СРБ у больных ЮРА на фоне лечения тоцилизумабом

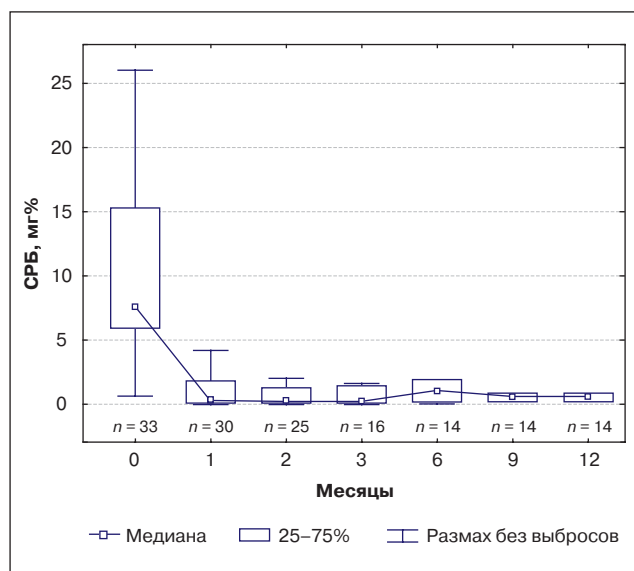


Рис. 10. Динамика скорости оседания эритроцитов у больных ЮРА на фоне лечения тоцилизумабом

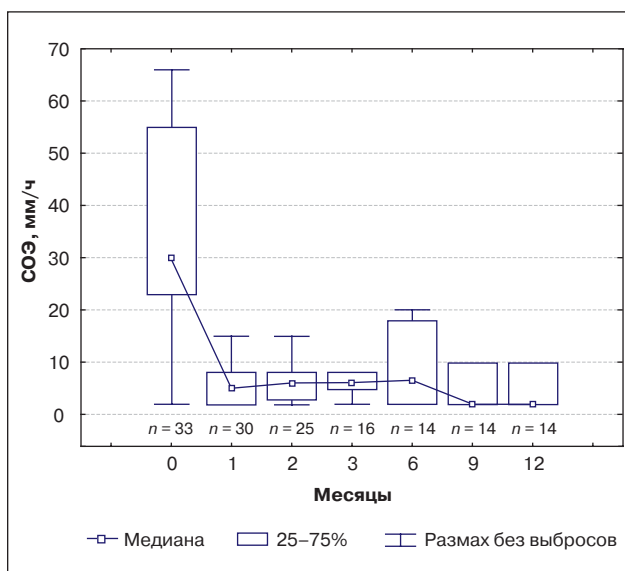


Рис. 11. Улучшение по педиатрическим критериям АКР на фоне лечения тоцилизумабом

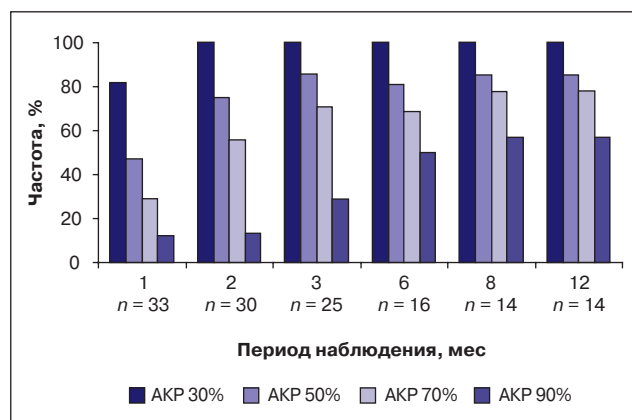
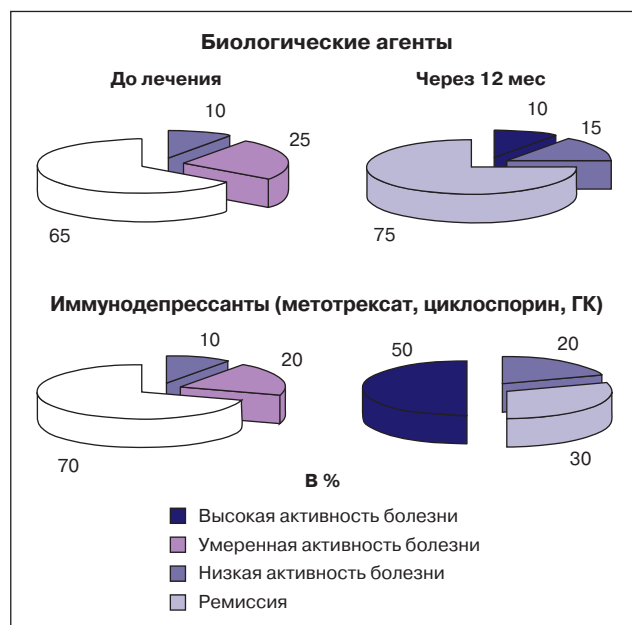


Рис. 12. Эффективность биологических агентов у больных ЮРА



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy J., Petty R. Textbook of paediatric rheumatology. — Elsevier Saunders, 2005.
- Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. — М.: Веди, 2007. — 368 с.
- Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // Med. Monatsschr. Pharm. — 2008; 31 (9): 326–336.
- Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // JAMA. — 2005; 294: 1671–1684.
- Minden K., Niewerth M., Listing J. et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2002; 46: 2392–2401.
- Feldman M., Brennan F., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // Annu. Rev. Immunol. — 1996; 14: 397–440.
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов // Терапевтический архив. — 2007; 5: 5–8.
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в 21 век // Клиническая медицина. — 2005; 6: 8–12.
- Kuek A., Hazleman B.L., Ostor A.J.K. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution // Postgrad. Med. J. — 2007; 83: 251–269.

шение было зафиксировано у всех больных, а 16 (50%) пациентов по своему состоянию соответствовали критерию АКР 90. В течение года терапии тоцилизумабом получают 14 детей и у всех сохраняется высокий терапевтический эффект препарата (рис. 11).

В целом, следует подчеркнуть, что дифференцированная биологическая терапия в отличие от классических иммунодепрессантов (метотрексат, циклоспорин, лефлуномид и др.) через 1 год от начала терапии позволяет добиться клинко-лабораторной ремиссии у 70% пациентов и значительно снизить активность болезни у 20% детей (рис. 12).

Заключение

Результаты многолетнего исследования эффективности различных биологических агентов, полученных генно-инженерным путем, позволили разработать алгоритм биологической терапии при этом заболевании. У больных с олиго- и полиартритом, а также ювенильным анкилозирующим спондилитом, целесообразно назначение ингибиторов ФНО α , у больных с артритом и увеитом — человеческих антител к ФНО α — адалимумаба. Для достижения быстрого противовоспалительного эффекта у пациентов с полиартритом и ювенильным анкилозирующим спондилитом с тяжелым суставным поражением, высокими лабораторными показателями активности, выраженной функциональной недостаточностью и болевым синдромом целесообразно назначение инфликсимаба или адалимумаба, а при вторичной неэффективности инфликсимаба — адалимумаба. При тяжелом системном артрите ингибиторы ФНО α неэффективны и их назначение нецелесообразно. В этих случаях при неэффективности стандартной иммуносупрессивной терапии больным с тяжелыми экстраартикулярными проявлениями и выраженным суставным синдромом предпочтительнее назначать ритуксимаб, пациентам с висцеральными проявлениями, выраженной анемией, тромбоцитозом и умеренно выраженным суставным синдромом (артралгии, миалгии, олиго- и ограниченный полиартрит) — тоцилизумаб. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами повышает качество жизни детей с ЮРА и их семей, обеспечивает нормальный рост и развитие маленьких пациентов и меняет прогноз этого ранее практически некурабельного хронического аутоиммунного заболевания.

- Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Русский медицинский журнал. — 2000; 8 (17): 718–722.
- Ackermann C., Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease // Expert. Opin. Ther. Targets. — 2007; 11: 1369–1384.
- Smolen J.S., Han C., van der Heijde D.M. et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (6): 823–827.
- Takeuchi T., Yamanaka H., Inoue E. et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J) // Mod. Rheumatol. — 2008; 18 (5): 447–454.
- Pavelka K., Gatterova J., Tegzova D. et al. Radiographic progression of rheumatoid arthritis in patients from the Czech National Registry receiving infliximab treatment // Clin. Exp. Rheumatol. — 2007; 25 (4): 540–555.
- Takeuchi T. Indications for and use of biologics in early rheumatoid arthritis based on the evidence // Nippon Rinsho. — 2009; 67 (5): 1043–1049.



ВОЗРОЖДЕНИЕ

Право просто двигаться

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

Наша миссия — помочь нашим детям
вернуться к счастливому детству



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

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

16. Van der Kooij S.M., le Cessie S., Goekoop-Ruiterman Y.P. et al. Clinical and radiological efficacy of initial delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (7): 1153–1158.
17. Sfrikakis P.P. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions // *Curr. Dir. Autoimmun.* — 2010; 11: 180–210.
18. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R. et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. URL: <http://ard.bmj.com/content/early/2009/04/29/ard.2008.100354.full.pdf>
19. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M. et al. Adahumab, a fully human anti tumor necrosis factor a monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis results of STAR (Safety Trial of Adahumab in Rheumatoid Arthritis) // *J. Rheumatol.* — 2003; 30: 2563–2571.
20. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate the ARMADA trial // *Arthritis Rheum.* — 2003; 48: 35–45.
21. Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy a randomized, placebo-controlled, 52-week trial // *Arthritis Rheum.* — 2004; 50: 1400–1411.
22. Van de Putte L.B., Atkins C., Malaise M. et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004; 63 (5): 508–516.
23. Katsicas M.M., Russo R.A. Use of adalimumab in patients with juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept and/or infliximab // *Clin. Rheumatol.* — 2009; 28 (8): 985–8.
24. Feher J., Lengyel G. Effectiveness and safety of biological therapy with adalimumab // *Orv. Hetil.* — 2009; 150 (26): 1215–22.
25. Duckers G., Niehues T. The importance of biologicals in the treatment of SoJIA // *Z. Rheumatol.* — 2010; 69 (6): 505–515.
26. Horneff G. Juvenile arthritides // *Z. Rheumatol.* — 2010; 69 (8): 719–736.
27. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER study a multicenter, randomized, double blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment // *Arthritis Rheum.* — 2006; 54: 26–37.
28. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Первый опыт применения адалимумаба в России: предварительные результаты 24-недельного открытого исследования // *Научно-практическая ревматология.* — 2008; 5: 28–32.
29. Ruperto N., Lovell D.J., Goodman S. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA): data over two years of treatment in a phase III study. Abstract presented at: 8th Annual European League Against Rheumatism (EULAR 2007), June 13–16. — Barcelona, Spain, 2007. Abstract THU0195.
30. Benezra D., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents // *Br. J. Ophthalmol.* — 2006; 89: 444–448.
31. Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood // *Br. J. Ophthalmol.* — 2007; 91 (3): 319–324.
32. Zhang Z., Bridges S.L.J. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* — 2001; 27: 335–353.
33. Насонов Е.Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В лимфоцитам (ритуксимаб) // *PMЖ.* — 2006; 25: 1778–1782.
34. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека // *PMЖ.* — 2007; 15 (26): 1958–1963.
35. Smolen J.S., Betteridge N., Breedveld F.C. et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007; 66: 143–150.
36. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L. et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents // *Arthritis Rheum.* — 2007; 56: 1417–1423.
37. Youinou P., Jamin C., Saraux A. B-cell: a logical target for treatment of rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2007; 25: 318–328.
38. Browning J.L. B-cell move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment // *Nature Rev.* — 2006; 5: 564–576.
39. Bizzaro N., Tozzoli R., Shoenfeld Y. Are we at stage to predict autoimmune rheumatic diseases? // *Arthritis Rheum.* — 2009; 56: 1736–1744.
40. Edwards J.C.W., Cambridge G., Leandro M.J. B-cell depletion therapy in rheumatic disease // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2006; 20: 915–928.
41. Siddiqui M.A. The efficacy and tolerability of newer biologics agents in rheumatoid arthritis: best current evidence // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2007; 19 (3): 308–318.
42. Kishimoto T. The biology of interleukin 6 // *Blood.* — 1989; 74: 1–10.
43. Akira S., Kishimoto T., Taga T. Interleukin 6 in biology and medicine // *Adv. Immunol.* — 1993; 54: 1–78.
44. Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., David M. et al. Recombinant human interleukin 6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes // *FEBS Lett.* — 1988; 232: 347–350.
45. Bergman G.J., Hochberg M.C., Boers M. et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs // *Semin. Arthritis. Rheum.* — 2010; 39 (6): 425–441.
46. Nam J.L., Winthrop K.L., van Vollenhoven R.F. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010; 69 (6): 976–986.
47. Papagoras C., Voulgari P.V., Drosos A.A. Strategies after the failure of the first anti-tumor necrosis factor alpha agent in rheumatoid arthritis // *Autoimmun. Rev.* — 2010; 9 (8): 574–582.
48. Jones G. The AMBITION trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis // *Expert Rev. Clin. Immunol.* — 2010; 6 (2): 189–195.
49. Frey N., Grange S., Woodworth T. Population pharmacokinetic analysis of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis // *J. Clin. Pharmacol.* — 2010; 50 (7): 754–766.
50. Hirabayashi Y., Ishii T., Harigae H. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice // *Rheumatol. Int.* — 2010; 30 (8): 1041–1048.
51. De Benedetti F. Targeting interleukin 6 in pediatric rheumatic diseases // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2009; 21 (5): 533–537.
52. Tamura T., Udagawa N., Takahashi N. et al. Soluble interleukin 6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1993; 90: 11924–11928.
53. Mihara M., Kasutani K., Okazaki M. et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family // *Int. Immunopharmacol.* — 2005; 5 (12): 1731–1740.
54. Nishimoto N., Yoshizaki K., Maeda K. et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis: phase I/II clinical study // *J. Rheumatology.* — 2003; 30 (7): 1426–1435.
55. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Перспективы анти-ФНО-терапии в ревматологической практике // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008; 7 (1): 56–66.
56. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И. и др. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008; 7 (2): 42–54.
57. Алексеева Е.И., Козлова А.Л., Валиева С.И. и др. Эффективность инфликсимаба у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009; 8 (2): 20–26.
58. Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И. и др. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009; 8 (4): 42–50.
59. Лисицин А.О., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения адалимумаба у больной юношеским полиартритом с поражением глаз // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008; 7 (5): 115–120.
60. Алексеева Е.И., Лисицин А.О., Карагулян Н.А. и соавт. Адалимумаб новые возможности лечения ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009; 8 (3): 88–94.
61. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009; 8 (5): 51–57.

Е.Н. Байбарина, З.Х. Сорокина

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

Исходы беременности в сроки 22–27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации

Контактная информация:

Сорокина Земфира Халлиуловна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела медико-социальных исследований Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: (495) 438-19-00, e-mail: NikSorokin@gmail.com

Статья поступила: 24.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

Оценены исходы беременностей, завершенных на сроках 22–27 нед по результатам анализа новых статистических форм. В работе использованы данные официальной статистики о рождении и смерти детей экстремально низкой массы тела (ЭНМТ) в Российской Федерации, федеральных округах и субъектах в 2009 г. Выявлено снижение смертности среди детей весовой категории 750–999 г и, в меньшей степени — детей с массой тела 500–749 г. На основании выявленной динамики показателей установлена важность разработки и внедрения в медицинских учреждениях всех субъектов РФ новых форм статистической отчетности для мониторингирования, анализа и обоснованного совершенствования качества медицинской помощи при родоразрешении и выхаживании крайне недоношенных детей.

Ключевые слова: дети, экстремально низкая масса тела, критерии живорождения, качество медицинской помощи, младенческая смертность.

Российская Федерация с 1992 г. приступила к поэтапному переходу на рекомендуемые экспертами ВОЗ изменения критериев живорождения, определение перинатального периода с 22 нед беременности и государственной регистрации рождений детей с массой тела от 500 г. На I этапе приказом МЗ РФ № 318 от 04.12.92 г. и Постановлением Госкомстата РФ № 190 от 04.12.92 г. были введены новые критерии живорождения и мертворождения, рекомендованные экспертами ВОЗ. В приложениях к приказу № 318 были даны рекомендации для врачей по ведению родов, тех-

нологиям терапии и выхаживания детей с массой тела менее 1000 г. Однако одновременно с подписанием этого приказа не был осуществлен переход на международное определение сроков перинатального периода [1, 2]. До настоящего времени в РФ перинатальный период определяется не с 22, а с 28 нед беременности и заканчивается спустя 168 ч после рождения. В органах ЗАГС регистрации подлежат дети: родившиеся живыми или мертвыми с массой тела 1000 г и более; или если масса при рождении неизвестна, то длиной тела 35 см и более, или сроком беременности 28 нед

Ye.N. Baybarina, Z.Kh. Sorokina

V.I. Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

Outcomes of 22–27 weeks of pregnancy in health care institutions of Russian Federation

The study estimated outcomes of 22–27 weeks of pregnancy according to the analysis of new statistic forms. The official statistic data on births and deaths of children with extremely low body weight in Russian Federation, federal Districts and Subjects in 2009 were used in this work. Mortality decreased in children 750–999 g and in a less degree in children 500–749 g. Dynamics of results showed the necessity of development and delivery to health care institutions of Russian Federation the new forms of statistic reports for monitoring, analysis and improvement of health care quality in delivery and management of extremely premature infants.

Key words: children, extremely low body weight, criteria of live birth, quality of medical care, infants mortality.

и более. Из числа детей, родившихся с массой тела от 500 до 999 г, регистрируются только новорожденные, прожившие более 168 ч (ранний неонатальный период). Остальные случаи не учитываются как рождение живого или мертвого ребенка, а расцениваются как поздние аборт или выкидыши [1, 3]. Соответственно, эти случаи не регистрируются в органах ЗАГС и не отражаются в национальной статистике перинатальной и младенческой смертности.

К 2012 г., на II этапе перехода планируется: изменение сроков определения перинатального периода — с 22 нед завершенной беременности; регистрация в органах ЗАГС родившихся живыми и мертвыми с массой тела при рождении 500 г и более. Если масса при рождении неизвестна, следует использовать соответствующие критерии определения срока беременности (22 полные недели) или ориентироваться на длину тела (25 см от верхушки темени до пяток).

В августе 2008 г. Минздравсоцразвития России был издан приказ № 443 «О плане мероприятий Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации на 2008–2012 годы по переходу субъектов Российской Федерации на современные технологии выхаживания детей, родившихся в сроки беременности 22 недели и более и/или с низкой и экстремально низкой массой тела, в соответствии с критериями регистрации рождений, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения». Согласно утвержденным Минздравсоцразвития России порядкам оказания акушерско-гинекологической (Приказ Минздравсоцразвития России № 808н от 02.10.2009 г.) и неонатологической медицинской помощи (Приказ Минздравсоцразвития России № 409н от 01.06.2010 г.), регламентирована работа по модернизации стандартов оказания перинатальной помощи с учетом детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Одновременно происходит существенное обновление ресурсной, кадровой и технологической структуры учреждений, оказывающих помощь при родоразрешении и выхаживании крайне маловесных новорожденных, переоснащение отделений интенсивной терапии новорожденных специализированным оборудованием, необходимым для длительного выхаживания детей с ЭНМТ [4, 5].

В соответствии с приказом № 443 были внесены изменения в отраслевые статистические формы № 13 и 32:

- Федеральное государственное статистическое наблюдение (форма № 13) «Сведения о прерывании беременности в сроки до 28 недель», утвержденная Постановлением Госкомстата России от 29.07.2009 г. № 154;
- Федеральное государственное статистическое наблюдение (форма № 32) «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам», утвержденная постановлением Госкомстата России от 29.07.2009 г. № 154. Данная форма была дополнена разделом «Акушерская помощь в сроки беременности 22–27 недель включительно».

В соответствии с внесенными изменениями с 2009 г. федеральное статистическое наблюдение ведется за всеми исходами беременности в сроки 22–27 нед.

Целью исследования, результаты которого представлены ниже, была оценка исходов беременности в сроки 22–27 нед в РФ за 2009 г. по результатам анализа новых дополненных статистических форм.

В 2009 г. всего в акушерских стационарах РФ родилось 16 295 детей с массой тела от 500 до 999 г (живыми и мертвыми), из них — 29,6% родились живыми, 70,4% — мертвыми (отношение 2,38). На 11 административных территориях отношение мертво-и живорожденных не превышает 1,3. В 44 субъектах РФ шансы рождения мертвого плода в весовой категории 500–999 г были выше, чем 1,3, но при этом не превышали федеральные показатели. В 26 регионах отношение числа мертворождений к живорождению варьировало от 4 до 8 раз. Следует отметить, что даже в сопредельных регионах в составе одного федерального округа эти соотношения имеют значительные различия. Полученные результаты могут объясняться тем, что на этих территориях вследствие нарушений определения критериев живо-и мертворождения число живорожденных в весовой категории 500–999 г занижено. Особенно заметны эти различия в весовой группе 500–749 г. Среди родившихся с массой тела 500–749 г мертворожденных детей в 6 раз больше, чем живорожденных, а в ряде территорий — до 15–25 раз.

Живорожденные дети с ЭНМТ практически всегда рождаются в очень тяжелом состоянии. В 14 субъектах РФ смертность среди них в течение первых 0–24 ч от момента рождения составила 100%, в 44 регионах — превысила 50%.

По данным отраслевой статистики, с 1991 г. наблюдается нестабильная динамика рождения живых детей с ЭНМТ из всех родившихся живыми в сроки беременности 22 нед и более (увеличение показателя с 0,21% в 1991 г. до 0,30% к 1994–1995 гг., затем снижение — до 0,22% в 2006 г. и новым ростом к 2009 г. — 0,28%). Наибольшая доля детей этой весовой категории родилась в 1994–1995 гг., в эти же годы был отмечен рост смертности среди них. В последующие годы удельный вес живорожденных с массой тела 500–999 г имел тенденцию к снижению, а выживаемость этих детей повысилась. В 2008 г. несколько увеличился процент живорожденных с ЭНМТ, вслед за ним, в 2009 г., отмечено повышение смертности среди детей этой весовой группы на 10%, (возможно, за счет возросшей точности регистрации). Между этими показателями отмечалась умеренная положительная корреляция (коэффициент корреляции по Спирмену составил 0,48; $p = 0,09$).

По сравнению с 1995 г., в 2009 г. уровень смертности детей с ЭНМТ в возрасте 0–6 дней снизился на 37%: с 795,5 до 498,6 на 1000 родившихся живыми (табл. 1). Шансы наступления смертельного исхода в этот период у детей с массой тела 500–999 г в 1995 г. были в 3,9 (95% доверительный интервал 3,6–4,3) раза выше, чем в 2009 г.

При оказании медицинской помощи на постах интенсивной терапии и в отделениях реанимации и интенсивной терапии акушерских стационаров шанс развития неблагоприятного исхода у детей с ЭНМТ был в 5,7 (95% ДИ 4,9–6,5) раза выше, чем у новорожденных,

Таблица 1. Смертность детей с массой тела 500–999 г в возрасте 0–6 сут в Российской Федерации (на 1000 родившихся живыми)

Годы	Родилось живыми	Смертность, ‰	Умерло в возрасте 0–6 сут (%)		
			в роддомах	в ОПН	Всего
1995	4000	795,5	3084 (96,9)	98 (3,1)	3182 (100)
2009	4831	498,6	2299 (95,6)	110 (4,4)	2409 (100)

Примечание. ОПН — отделение патологии новорожденных.

госпитализированных в отделения недоношенных новорожденных детских больниц и перинатальных центров. Динамика данного показателя является косвенным признаком повышения качества организации и оказания медицинской помощи при родоразрешении и выхаживании детей ЭНМТ. Их стали оценивать с большей перспективой, раньше переводить в учреждения с необходимыми условиями и возможностями для длительного выхаживания.

Отдельного анализа требуют отдаленные результаты и исходы детей с ЭНМТ в отделениях второго этапа выхаживания перинатальных центров или детских больниц (отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей). В основном, снижение смертности в этой группе новорожденных происходило за счет детей весовой категории 750–999 г. Показатели выживаемости за 2009 г. демонстрируют, что среди новорожденных с массой тела 750–999 г выживаемость по России в 1,8 раз выше (551,3 на 1000 родившихся живыми), чем в группе 500–749 г (299,4 на 1000 родившихся живыми). Показатели выживаемости имеют существенные региональные различия (табл. 2).

Необходимо отметить, что нарушения регистрации рождения и смерти детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела способствуют искажению показателей неонатальной и младенческой смертности. Для расчета прогнозных показателей младенческой смертности с учетом детей, родившихся с массой тела 500–999 г, имеет значение достоверность учета родившихся живыми [6].

Таблица 2. Выживаемость детей с ЭНМТ в весовых группах по данным акушерских стационаров в 2009 г. (на 1000 родившихся живыми весом 500–999 г)

Регионы РФ	Вес при рождении (г)	
	500–749	750–999
Центральный ФО	265,1	511,5
Северо-Западный ФО	455,1	714,7
Южный ФО	147,9	442,8
Приволжский ФО	268,3	607,7
Уральский ФО	345,5	643,8
Дальневосточный ФО	370,4	571,4
Все	299,4	551,3

Оценивая исходы беременностей в 2009 г., завершившихся родами в сроки 22–27 нед включительно, следует отметить, что из 17 493 беременностей в 54,6% случаев зарегистрировано самопроизвольное прерывание беременности, в 41,1% — беременность прервана по медицинским показаниям. В 2009 г. живыми родилось 4407 детей (25%), мертвыми — 13 391 (75%).

Высокий уровень репродуктивных потерь на 22–27 нед беременности зарегистрирован во всех возрастных группах женщин (табл. 3). При этом каждый второй ребенок не пережил 168 ч (51%). Из них больше половины (54%) умерли в течение первых 24 ч жизни.

Таблица 3. Исходы беременности в сроки 22–27 нед (2009 г.)

Исходы беременности	Возраст матери, годы					
	Всего	< 15	15–17	18–19	20–39	≥ 40
Репродуктивные потери с 22 нед до 0–6 сут на 1000 родившихся живыми и мертвыми	877,8 (15 623)*	1000,0 (79)	932,1 (453)	912,4 (1104)	871,3 (13 438)	919,7 (538)
Смертность детей в первые 0–6 сут жизни на 1000 родившихся живыми	506,5 (2232)	1000,0 (3)	492,3 (32)	589,1 (152)	498,4 (1972)	572,7 (63)
Мертворождаемость на 1000 родившихся живыми и мертвыми	752,4 (13 391)	962,0 (76)	866,3 (421)	786,8 (952)	743,4 (11 466)	812,0 (475)

Примечание. * — в скобках указано абсолютное число случаев (человек).

Смертность детей, родившихся на 22–27 нед, в 2009 г. составила 506,5 на 1000 родившихся живыми. Полученные результаты свидетельствуют о том, что существующие до настоящего времени статистические отчетные формы не позволяют объективно оценить качество оказания помощи беременным, роженицам и детям до 28 нед беременности. Так, в масштабах всей страны, мы не можем оценить число детей с ЭНМТ, поступивших в отделения реанимации новорожденных, длительность их госпитализации в разных структурных подразделениях, а также уровень младенческой смертности и осложнений среди них.

В отечественной литературе результаты катамнестического наблюдения и анализ особенностей развития и состояния здоровья детей, рожденных на 22–27 нед беременности, представлены лишь единичными работами [4, 5]. Полученные в них результаты и данные зарубежных клиник диктуют необходимость изучения влияния различных организационных технологий, тактики родоразрешения, методов интенсивного выхаживания на исходы и прогноз отдаленного развития крайне недоношенных детей [3, 7]. В связи с планируемой корректировкой работы учреждений здравоохранения РФ по новым критериям регистрации рождения и смерти новорожденных детей требуется решение важнейших задач: снижение уровня перинатальной и младенческой смертности в стране и ее регионах; сохранение и восстановление здоровья детей, снижение частоты инвалидности среди глубоко-недоношенных младенцев. Для решения поставленных задач необходима оптимизация качества пренатального динамического наблюдения, обеспечение доступности и своевременной госпитализации беременных с угрозой

преждевременных родов в стационары третьего уровня, а также организация адекватной медицинской помощи крайне недоношенным детям.

В России до сих пор сохраняются значительные резервы снижения младенческой смертности, которые смогут компенсировать рост потерь, ожидаемый за счет регистрации всех новорожденных в сроки беременности 22 нед и более. Самым существенным среди них остается сокращение потерь от болезней органов дыхания, инфекционных заболеваний и других потенциально контролируемых врачами состояний, на которые приходится до 30% в структуре младенческой смертности [5]. Указанные перспективы были продемонстрированы рядом стран, более 30 лет назад перешедших на критерии регистрации живо- и мертворождения, рекомендованные ВОЗ [3, 7, 8].

Чрезвычайно важным направлением также является минимизация доли детей первого года жизни, умерших вне лечебного учреждения, и снижение досуточной летальности в стационарах.

Заключение

Успех государственных программ и законодательных инициатив, направленных на повышение рождаемости и выживания детей первого года жизни, зависит от наличия всеобъемлющей и достоверной информации о числе родившихся и умерших во всех медицинских учреждениях РФ. Точность регистрации случаев рождения и смерти имеет значение не только для получения корректной статистики движения населения, но и для полноценного обеспечения всех юридических, социальных и медицинских прав и гарантий детей и их семей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения России. — М., 2009. — 328 с.
2. Байбарина Е.Н., Цымлякова Л.М. и соавт. Организационные принципы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела / Материалы II Регионального форума «Мать и Дитя». — Сочи, 2008. — С. 258–259.
3. Сорокина З.Х., Юсупова А.Н. Эффективность различных организационных подходов к родоразрешению и выхаживанию новорожденных экстремально низкой массы тела // Проблемы управления здравоохранением. — 2010; 3: 80–85.
4. Байбарина Е.Н. Дети с экстремально низкой массой тела: заблуждения, сомнения, перспективы / Материалы XI Всероссийского форума «Мать и дитя». — М., 2010. — С. 609–610.
5. Сорокина З.Х. Выживаемость, состояние здоровья и особенности развития детей с экстремально низкой массой тела при рождении // Российский педиатрический журнал. — 2009; 5: 12–16.
6. Фролова О.Г., Паленая И.И., Цымлякова Л.М. Региональные особенности мертворождаемости и ее причины / Материалы XI Всероссийского форума «Мать и Дитя». — М., 2010. — С. 643.
7. Smith L.K., Draper E.S., Mankletow B.N. et al. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. — 2007; 92: 11–14.
8. Ancel P.Y., Lelong N., Papiernik E. et al. History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey // Hum. Reprod. — 2004; 19: 734–740.

Единственный в России внутривенный
иммуноглобулин с содержанием IgG 100 мг/мл.¹

in the largest and longest clinical trial in CIDP
GAMUNEX significantly improved
CIDP patient outcomes



ГАМУНЕКС® - ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ



Высокая концентрация IgG в препарате Гамунекс® позволяет в 2 раза снизить нагрузку объемом при сохранении высокой скорости инфузии²



Применение препарата Гамунекс® приводит к значительному сокращению продолжительности инфузии и экономии времени медицинского персонала и пациента³



Гамунекс® обладает оптимальными свойствами, что позволяет проводить безопасную терапию даже у пациентов с сопутствующими заболеваниями^{2,4}



Гамунекс® значительно снижает частоту возникновения инфекций у пациентов с первичным иммунодефицитом, в том числе по сравнению с другими ВВИГ⁵



Гамунекс® обеспечивает быстрое повышение уровня тромбоцитов и его сохранение в пределах нормы у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой⁶

Литература: 1. Государственный реестр лекарственных средств 2010; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Гамунекс. ЛСР-002531/08 04.04.2008; 3. Gelfand EW, et al. Safety and Tolerability of Increased Rate of Infusion of Intravenous Immunoglobulin G, 10% in Antibody-Deficient Patients. Journal of Clinical Immunology. 2006; Volume 26, Number 3: 284-290; 4. Data on file. Tactris Biotherapeutics Inc. 5. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, et al, and the IGIV-C in PID Study Group. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency: a randomized double-blind trial. Int Immunopharmacol. 2003;3:1325-1333; 6. Busse J, Eldor A, Kelton JG, et al, and the IGIV-C in ITP Study Group. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action, and impact on quality of life. Thromb Haemost. 2004;91:771-778;



Tactris
BIOTHERAPEUTICS

ЗАО «Р-Фарм», 123154, Москва,
ул. Берзарина, д.19, к.1
тел: +7-495-956-79-37
факс: +7-495-956-79-38

Доказано наукой. Подтверждено пациентами.



гамунекс®



иммуноглобулин человеческий
нормальный 100 мг / 1 мл

Т.И. Легонькова, Е.В. Матвеева

Смоленская государственная медицинская академия

Влияние различных видов вскармливания на физическое и нервно-психическое развитие детей первого года жизни: результаты 12-месячного наблюдения

Контактная информация:

Легонькова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Смоленской государственной медицинской академии

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, тел.: (4812) 27-05-96, e-mail: Legonkova@yandex.ru

Статья поступила: 18.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

22

Основой здорового питания детей первого года жизни является материнское молоко. При невозможности грудного вскармливания принципиально важен подбор искусственной смеси, свойства которой должны быть максимально приближены к свойствам грудного молока. **Цель исследования:** изучение состояния здоровья детей первого года жизни, находящихся на естественном и искусственном вскармливании. **Методы:** анализировалась эффективность и переносимость адаптированной смеси «Нутрилон Комфорт» по сравнению с результатами вскармливания стандартной смесью или грудным молоком. В течение 12 мес отслеживалась динамика физического и нервно-психического развития детей. Фиксировались случаи инфекционных заболеваний, оценивалась переносимость искусственных смесей. **Результаты:** долговременное наблюдение за детьми, получавшими адаптированную смесь с иммуномодулирующими факторами (ДЦПНЖК и пребиотики), показало, что ее комплексное влияние на физическое, нервно-психическое развитие и инфекционную заболеваемость не отличается от аналогичных показателей у детей на грудном вскармливании. Частота развития острых респираторных инфекций и атопического дерматита у детей на грудном вскармливании и у получавших адаптированную смесь были ниже, чем у детей, получавших стандартную смесь ($p < 0,05$). **Заключение:** вскармливание смесью «Нутрилон Комфорт» при невозможности кормления грудным молоком позволяет обеспечить показатели развития ребенка, близкие к таковым у детей на естественном вскармливании.

Ключевые слова: дети первого года жизни, вскармливание, адаптированная смесь, физическое развитие, заболеваемость, пребиотики.

T.I. Legon'kova, Ye.V. Matveyeva

Smolensk State Medical Academy

Influence of different types of nutrition on physical and neuro-psychical development of infants: results of 12-months observation

The basic ingredient of normal nutrition in infants is breast milk. If breast feeding is impossible the choice of artificial feeding formula should be made taking into account the qualities of formula which must be extremely close to that ones of breast milk. **Objectives:** to evaluate of state of health of infants having breast and artificial feeding. **Methods:** effectiveness and tolerance to adopted formula «Nutrilon Comfort» compared to standard milk formula and breast milk were analyzed. Dynamics of physical and neuro-psychical development of children was observed during 12 months. The cases of infectious diseases and tolerance to artificial feeding formulas were estimated. **Results:** prolonged observation of children from the group of adopted formula with immunomodulatory factors (long-chain polyunsaturated fatty acids and prebiotics) showed its complex action (influence on physical, neuro-psychical development and infectious morbidity) is similar to that one of breast feeding. Acute respiratory infections and atopic dermatitis in children having breast feeding and adopted formula developed rarely than in children from group of standard formula ($p < 0.05$). **Conclusion:** nutrition with «Nutrilon Comfort» formula in cases when breast feeding is impossible allows child's development similar to children with breast feeding.

Key words: infants, nutrition, adopted compound, physical development, morbidity, prebiotics.

Основой здорового питания детей первого года жизни является материнское молоко, которое обеспечивает гармоничное физическое, психомоторное и интеллектуальное развитие малышей, защиту от инфекций, устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды [1]. В силу ряда объективных причин социального, экономического и медицинского характера количество женщин, кормящих младенцев грудью, уменьшается [2, 3]. В этой связи использование заменителей женского молока приобретает все большее значение. Наиболее перспективными можно считать смеси, созданные на основе частично гидролизованного сывороточного белка с добавлением пребиотических волокон *Immunofortis* (положительно влияющих на формирование кишечной микрофлоры), длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦПНЖК) — арахидоновой и докозагексаеновой, а также нуклеотидов, укрепляющих иммунную систему ребенка. Целью настоящего исследования явилось изучение состояния здоровья детей первого года жизни в зависимости от вида вскармливания.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Многоцентровое открытое сравнительное проспективное исследование.

Место проведения

Исследование было проведено во всех ($n = 6$) детских поликлиниках Смоленска. Период проведения исследования — с 2008 по 2010 гг.

Участники исследования

В исследование включали детей в возрасте 1-го мес, находящихся на естественном и/или искусственном вскармливании. В числе других критериев включения учитывали:

- гестационный возраст 38–42 нед;
- оценка по шкале Апгар не менее 7 баллов;
- условно здоровые дети I–II группы здоровья.

В исследование не включали детей, находившихся на смешанном вскармливании, с непереносимостью смесей, существенными функциональными нарушениями со стороны органов ЖКТ (срыгивания, колики, метеоризм, запоры) во время приема смеси, получавших пребиотики, при наличии выраженных проявлений перинатального поражения головного мозга, аллергических заболеваний на период взятия под наблюдение, с острыми инфекционными заболеваниями.

Клинические группы

В 1-ю группу были включены дети, которые находились на грудном вскармливании; во 2-ю — дети получавшие смесь «Нутрилон Комфорт» (Нутриция, Нидерланды); в 3-ю — получавшие адаптированную стандартную смесь на основе коровьего молока, не содержащую гидролизат белка молочной сыворотки, ДЦПНЖК и не обладающую пребиотическими свойствами. Группы детей были сформированы таким образом, что значения гестационного возраста, оценки по шкале Апгар, длины и массы тела при рождении, величина первичной убыли массы

тела, а также социальный статус родителей в сравниваемых группах не имели статистически значимых отличий. Период наблюдения за детьми составил 12 мес. Перед началом исследования от всех родителей было получено информированное согласие на участие.

Оценка состояния здоровья

Здоровье детей оценивалось комплексно в соответствии с методическими рекомендациями РМАПО*.

Оценка физического развития проводилась ежемесячно согласно общепринятой методике антропометрических измерений.

Оценка нервно-психического развития (НПР) детей проводилась по методике Л. Т. Журбы и О. В. Тимониной (2001) [4] в декретированные сроки. На каждом возрастном этапе НПР оценивались: соотношение сна и бодрствования, коммуникабельность, голосовые реакции, безусловные рефлексы, мышечный тонус, асимметричный шейный тонический рефлекс, цепной симметричный рефлекс, адаптация (сенсорные реакции). Определялось состояние черепных нервов, патологические движения, стигмы дизэмбриогенеза. Количественная оценка НПР (каждого отдельного признака) проводилась по 4-балльной системе (оптимальное развитие функции — 3 балла, недостаточное развитие — 1–2 балла, отсутствие — 0 баллов). Максимально положительная суммарная оценка НПР по шкале возрастного развития соответствовала 30 баллам. Результаты клинического обследования позволили выделить 3 группы детей по НПР. Оценка 27–30 баллов на одном возрастном этапе расценивалась как вариант нормы (I группа), при 23–26 баллах детей относили к группе риска (II), при оценке менее 22 баллов — к группе задержки НПР (III).

Критерии эффективности вскармливания

В качестве первичного критерия эффективности рассматривалась динамика физического развития детей, их массы тела и роста. Дополнительно определяли динамику НПР, частоту обнаружения детей группы риска (II группа НПР) и с задержкой развития (III группа НПР). Кроме того, путем опроса родителей оценивали заболеваемость острыми инфекциями в течение 12 мес исследования и ее нозологическую структуру (респираторные, ЛОР, кишечные инфекции).

Переносимость

Переносимость вскармливания искусственными смесями оценивалась по наличию отказов от еды, появлению или усилению срыгиваний, рвоты, вздутия живота, аллергических реакций на коже, ухудшения характера стула. Диагноз атопического дерматита (АтД) считался подтвержденным в случае обнаружения у ребенка зуда, мелкопапулезных высыпаний на коже лица и разгибательных поверхностей конечностей. Тяжесть поражения кожи оценивалась по индексу SCORAD. Учитывались площадь поражения кожи, выраженность симптомов, наличие субъективных проявлений заболевания — зуда и нарушений сна [5].

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение, их

* Доскина В.А., Рахманова М.Н. Диагностика и профилактика ранних отклонений в состоянии здоровья детей. — М., 1993.

сравнение выполнено с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение дискретных признаков в группах выполнено с помощью критерия хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика детей

В исследование было включено 166 детей. Из них 72 ребенка (девочек — 44%) составили 1-ю группу (естественное вскармливание), 53 (девочек — 40%) — 2-ю (вскармливание смесью «Нутрилон Комфорт»), 41 (девочек — 66%) — 3-ю (другая молочная смесь).

При оценке социального статуса выявлено, что большинство детей были из семей со средним социально-экономическим статусом (78,1%), у 16,4% — статус был ниже среднего уровня, у 5,5% — выше среднего уровня. В исследовании выявлены ante- и интранатальные факторы риска развития гипогалактии и перевода детей на искусственное вскармливание (табл. 1).

Динамика физического развития детей

Анализ антропометрических показателей в течение 1-го полугодия наблюдения показал, что во всех 3 группах ежемесячная прибавка массы тела и роста были сопоставимы и соответствовали средневозрастным значениям. В целом физическое развитие большинства детей оценено как гармоничное. Во 2-м полугодии жизни (с 6 по 12 мес) и в целом за весь 1-й год наблюдения прибавка массы тела была выше у детей, находящихся на искусственном вскармливании (2 и 3 группы), по сравнению с детьми на грудном вскармливании (табл. 2).

Динамика нервно-психического развития детей

Число детей с разным НПР в сравниваемых группах на протяжении первых 5 мес не различалось. В последующем отмечено статистически значимое увеличение числа детей группы риска (II группа НПР) среди младенцев, находившихся на вскармливании стандартной смесью

Таблица 1. Ante- и интранатальные факторы риска развития гипогалактии и перевода детей на искусственное вскармливание

Показатель	1-я группа (n = 72), абс. (%)	Искусственное вскармливание, абс. (%)			p**
		2-я группа (n = 53)	3-я группа (n = 41)	4-я группа (n = 94)*	
Поздние роды (> 30 лет)	14 (19)	15 (28)	14 (34)	29 (31)	0,096
Аборты в анамнезе	23 (32)	15 (28)	17 (42)	37 (39)	0,324
Поликистоз яичников	2 (3)	2 (4)	2 (5)	4 (4)	0,613
Во время беременности:					
анемия	16 (22)	24 (45)	20 (49)	44 (47)	0,001
гестоз	20 (27)	25 (47)	25 (61)	50 (53)	0,001
угроза прерывания беременности	26 (36)	20 (38)	25 (61)	45 (48)	0,129
острые респираторные инфекции	7 (10)	10 (19)	8 (20)	18 (19)	0,092
обострение хронических заболеваний	1 (1)	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0,723
В период родов:					
стремительные роды	4 (6)	4 (8)	2 (5)	6 (6)	0,824
длительный безводный промежуток	4 (6)	3 (6)	3 (7)	6 (6)	0,824
кесарево сечение	9 (13)	22 (42)	9 (22)	31 (33)	0,001

Примечание. * — 4-я группа сформирована в результате объединения данных обследования матерей, дети которых находились на искусственном вскармливании; ** — величина рассчитана при сравнении 1 и 4-й групп.

Таблица 2. Темпы прироста массы тела (в граммах) у детей 1-го года жизни при различных видах вскармливания

Группы	Пол	Возрастной период (мес)						
		1–3	3–6	6–9	9–12	1–6	6–12	1–12
1-я группа (естественное вскармливание)	Мальчики (n = 40)	2923 ± 498	1590 ± 245	1168 ± 311	889 ± 377	4513 ± 562	2057 ± 494	6570 ± 708
	Девочки (n = 32)	2427 ± 563	1615 ± 353	1147 ± 332	869 ± 353	4041 ± 687	2016 ± 502*	6058 ± 769
2-я группа («Нутрилон Комфорт»)	Мальчики (n = 32)	2999 ± 648	2022 ± 479*	1351 ± 520	1018 ± 319	5021 ± 768**	2368 ± 629	7389 ± 1069***
	Девочки (n = 21)	2450 ± 504	1863 ± 716	1451 ± 397**	1020 ± 332	1414 ± 1028	2470 ± 489**	6784 ± 1172**
3-я группа (стандартная смесь)	Мальчики (n = 14)	2937 ± 576	1915 ± 421**	1239 ± 511	1035 ± 446	4852 ± 657	2275 ± 786	7126 ± 802*
	Девочки (n = 27)	2542 ± 570	1821 ± 572	1263 ± 394	1078 ± 328*	4363 ± 891	2341 ± 530*	6704 ± 1105*

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателем в аналогичном возрасте у детей, находившихся на естественном вскармливании (1-я группа).



NUTRILON® — ВАШ ГЛАВНЫЙ ПОМОЩНИК СДЕЛАТЬ ВЫБОР ПРОСТО

Подбор смеси при синдроме колик

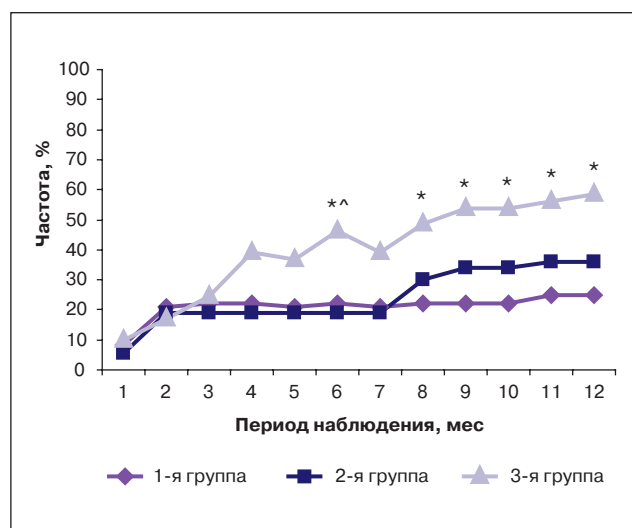


Алгоритм обследования ребенка с синдромом кишечных колик



(см. рис.). В этой же группе у одного ребенка в возрасте 5 и 6 мес жизни была зафиксирована задержка развития (III группа НПР), сопровождавшаяся отставанием по таким критериям, как коммуникабельность, голосовые реакции, сенсорное поведение, симметричный шейный тонический рефлекс. При сравнении НПР у детей в группе естественного вскармливания и получавших адаптированную смесь статистически значимых различий не выявлено.

Рис. Частота определения II группы НПР (группа риска) у детей на 1-м году жизни в зависимости от вида вскармливания



Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателем в 1-й группе (естественное вскармливание); ^ — $p < 0,05$ по сравнению с показателем во 2-й группе (адаптированная смесь).

Таблица 3. Частота развития атопического дерматита у детей 1-го года жизни при различных видах вскармливания

Группы детей	Возрастной период (мес)	
	1–6	7–12
1-я группа ($n = 72$), абс. (%)	15 (20,8)*	1 (1,4)
2-я группа ($n = 53$), абс. (%)	11 (20,8)*	4 (7,5)
3-я группа ($n = 41$), абс. (%)	24 (58,5)	4 (9,8)

Примечание. * — $p < 0,001$ по сравнению с показателем в 3-й группе (дети, вскармливаемые стандартной смесью).

Таблица 4. Частота развития ОРИ у детей 1-го года жизни при различных видах вскармливания

Группы детей	Возрастной период (мес)			
	1–3	4–6	7–9	10–12
1-я группа ($n = 72$), абс. (%)	9 (12,5)	27 (37,5)	31 (43,1)	21 (29,2)
2-я группа ($n = 53$), абс. (%)	8 (15,1)	22 (41,5)	20 (37,7)	16 (30,2)
3-я группа ($n = 41$), абс. (%)	20 (48,8)** ^	19 (46,3)	23 (56,1)	20 (48,8)*

Примечание. * — $p = 0,037$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с показателем в 1-й группе; ^ — $p < 0,001$ по сравнению с показателем во 2-й группе.

Переносимость смесей

В исследовании показана хорошая переносимость смесей. Все дети положительно относились к предлагаемым смесям, спокойно выдерживали интервал между кормлениями.

Аллергические реакции

Изучение состояния кожных покровов в первые месяцы наблюдения не выявило статистически значимых различий в частоте возникновения опрелостей и гиперемии щек (они не требовали системной медикаментозной терапии). У 2 (3,8%) детей, получавших адаптированную смесь, отмечались признаки пищевой аллергии, выраженность которых значительно снизилась на 10–14 день от начала приема смеси. В дальнейшем, при расширении рациона питания, у некоторых детей были отмечены изменения кожи с характерными симптомами АТД. В течение всего периода наблюдения (12 мес) АТД был диагностирован у 16 (22,2%) детей 1-й группы, 15 (28,3%) — 2-й, 28 — 3-й (68,3%; $p < 0,001$ при сравнении с 1 и 2-й группами) (табл. 3). При этом у детей, получавших адаптированную смесь, в отличие от детей, вскармливаемых стандартной смесью, отмечались более легкие формы АТД: значения индекса SCORAD в период максимальных проявлений заболевания составили в среднем $11,4 \pm 2,3$ и $21,1 \pm 4,2$ баллов, соответственно ($p = 0,006$).

Заболеваемость острыми респираторными инфекциями

За период наблюдения в структуре инфекционной заболеваемости доминировали болезни органов дыхания, среди которых наиболее распространенными были острые респираторные инфекции (ОРИ). У детей, получавших стандартную смесь (3-я группа), ОРИ в возрасте 1–3 и 10–12 мес отмечалась чаще, чем у детей, находившихся на естественном вскармливании (табл. 4). Значимых различий между группами детей, получавших грудное молоко и адаптированную смесь, не выявлено. Статистически значимых различий в частоте развития отита, бронхита, пневмонии и энтероколита между сравниваемыми группами также не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение адаптированных молочных смесей позволяет обеспечить физиологические потребности ребенка в основных питательных веществах и энергии, обеспечивая нормальное физическое развитие ребенка [6]. В настоящем исследовании показано, что вскармливание адаптированной смесью, содержащей ДЦПНЖ

в концентрации и соотношении максимально приближенных к грудному молоку, позволяет достичь той же динамики НПР, что и у детей на грудном вскармливании. Комплексное влияние полноценной адаптированной смеси на рост, развитие, дифференцировку головного мозга и нервной системы обеспечивается за счет таурина (обладающего мембраностабилизирующим действием нейрональных и синаптических мембран), холина (стимулирующего развитие структур головного мозга), эссенциальных для ЦНС микронутриентов (железа, цинка, йода), незаменимых ДЦПНЖК (арахидоновой и докозагексаеновой кислот, составляющих большую часть фосфолипидов головного мозга), нуклеотидов (стимулирующих созревание нервной системы). Так, в исследовании Е. Е. Birch и соавт. было показано, что от концентрации ДЦПНЖК зависят электрофизиологические свойства тканей ЦНС, текучесть мембраны, активность связанных с мембраной ферментов и рецепторов. ДЦПНЖК способствуют улучшению мозгового кровообращения, обменных процессов в головном мозге, повышающих индекс нервно-психического развития у детей [7].

В настоящем исследовании показано существенное снижение частоты и тяжести АгД в группе детей, получавших грудное вскармливание и адаптированную смесь, по сравнению с показателем в группе детей, вскармливаемых стандартной смесью. Уменьшение выраженности аллергических реакций свидетельствует о гипосенсибилизирующем влиянии на организм ребенка адаптированной смеси за счет частично гидролизованного белка и комплекса галакто- и фруктоолигосахаридов, наличие которых предупреждает развитие аллергических заболеваний. Снижение частоты аллергических реакций в 1 и 2-й группах в отличие от детей, получающих стандартную смесь (3-я группа), можно объяснить пребиотическим действием грудного молока и адаптированной смеси, так как пребиотики являются субстратом для нормальной кишечной микрофлоры. Более того, известно, что бифидобактерии и лактобактерии способны пере-

ключать пролиферацию Т-хелперов с Th2 на Th1, активируя, таким образом, синтез интерлейкина 10 и ингибируя синтез интерлейкина 12. Кроме того, бифидобактерии и лактобактерии уменьшают проницаемость эпителия кишечника, предотвращая тем самым развитие пищевой аллергии [8].

Грудное молоко, несомненно, является лучшим видом вскармливания, способствующим снижению риска развития инфекционных заболеваний и атопии [9, 10]. Олигосахариды грудного молока обладают пребиотическим действием и оказывают положительное влияние на иммунную систему [9]. Смесь «Нутрилон Комфорт» содержит пребиотики *Immunofortis*, представленные фруктоолигосахаридами (10%) и галактоолигосахаридами (90%), максимально приближенными по составу к пребиотикам грудного молока. Такая комбинация позволяет воспроизвести бифидогенный эффект грудного молока, снизить число аллергических и инфекционных заболеваний за счет модулирования иммунного ответа [11, 12]. Олигосахариды, которые содержатся в адаптированной смеси и грудном молоке, имеют структурное сходство с рецепторами клеток слизистых оболочек, к которым могут адгезироваться патогены. Эта особенность строения позволяет олигосахаридам связывать патогенные бактерии, вирусы или их токсины, выводить их из организма, защищая таким образом ребенка от развития инфекционных заболеваний [13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Долговременное клиническое исследование показало комплексное влияние различных видов вскармливания на физическое, нервно-психическое развитие, инфекционную заболеваемость у детей, частоту возникновения атопических заболеваний. Несомненно, лучшим питанием для ребенка первого года жизни является материнское молоко, однако в случае его отсутствия максимально близкие показатели психофизического развития ребенка достигаются при вскармливании адаптированными смесями, содержащими ДЦПНЖК и комплекс пребиотиков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ямпольская Ю. А., Мустафина И. З., Жигарева Н. С. Физическое развитие детей в гендерном аспекте // Педиатрия. — 2009; 88 (6): 61–64.
2. Конь И. Я., Воробьева И. Н., Гмошинская М. В., Копытько М. В. Отношение будущих матерей к грудному вскармливанию (результаты анкетирования) // Педиатрия. — 1998; 5: 82–83.
3. Лежнина И. В. Качество питания детей первого года жизни как фактор оптимизации состояния здоровья / Материалы XII Всероссийского конгресса диетологов и нутрициологов. — М., 2010. — С. 45–46.
4. Журба Л. Т., Тимонина О. В. Метод количественной оценки двигательных, речевых и психических функций ребенка для раннего выявления задержки возрастного развития. — М., 2001. — С. 52.
5. Kunz B., Oranje A., Labreze L. et al. Clinical validation and guidelines for the SCO-RAD index: Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // Dermatology. — 1997; 195: 10–19.
6. Тутельян В. А., Конь И. Я. Руководство по детскому питанию. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — С. 662.
7. Birch E. E., Garfield S., Castaneda Y. et al. Visual acuity and cognitive outcomes at 4 years of age in a double-blind, randomized

- trial of long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented infant formula // Early Human Dev. — 2007; 83: 279–284.
8. Нетребенко О. К. Роль пре- и пробиотиков и умеренно гидролизованного белка в снижении риска атопии у детей // Педиатрия. — 2009; 87 (3): 110–116.
9. Boehm G., Stahl B. Oligosaccharides from milk // J. Nutrition. — 2007; 137 (3): 847–849.
10. Schumacher G., Bendas G., Stahl B., Beermann C. Human milk oligosaccharides affect P-selectin binding capacities: in vitro investigation // Nutrition. — 2006; 22 (6): 620–627.
11. Boehm G., Lidestri M., Casetta P. et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of fecal bifidobacteria in preterm infants // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed. — 2002; 86: 178–181.
12. Knol J., Sholtens P., Kafka C. et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo- oligosaccharides: more like breast-fed infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2005; 40: 36–42.
13. Crane J. K., Azar S. S., Stam A., Newburg D. S. Oligosaccharides from human milk block binding and activity of the *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin (STa) in T84 intestinal cells // J. Nutr. — 1994; 124 (12): 2358–64.
14. Newburg D. S. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization // JPGN. — 2000; 30: 8–17.

О.Л. Лукоянова¹, Т.Э. Боровик^{1, 2}, И.А. Беляева¹, Н.А. Маянский^{1, 2}, Л.К. Катосова¹,
А.Н. Калакуцкая¹, И.В. Зубкова¹, О.С. Мельничук¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Влияние замораживания и длительности хранения сцеженного грудного молока на его пищевую, биологическую ценность и микробиологическую безопасность

Контактная информация:

Лукоянова Ольга Леонидовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-26-00, e-mail: anlouk@yandex.ru

Статья поступила: 17.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

Изучение безопасности длительного хранения сцеженного грудного молока, используемого для питания детей грудного возраста, остается актуальной задачей современной нутрициологии. **Цель исследования:** изучить влияние замораживания и длительного хранения сцеженного грудного молока на его пищевую, биологическую ценность и микробиологическую безопасность. **Методы:** в пробах сцеженного молока (в нативных образцах, а также через 1 и 3 мес хранения в контейнерах Philips AVENT при t -18°C) определяли уровни секреторного IgA, лизоцима, трансформирующего фактора роста (ТФР) β1, калия, кальция, фосфора, магния, pH, буферной емкости и количество бактериальных клеток. **Результаты:** не отмечено статистически значимого влияния низких температур и длительного хранения сцеженного грудного молока на содержание в нем секреторного IgA, лизоцима, ТФР β1, фосфора и магния, бактериальных клеток. Обнаружено незначительное снижение уровней калия (на 10%) и кальция (на 20%), а также некоторое увеличение pH и уменьшение буферной емкости молока в процессе его хранения в замороженном виде в течение 3 мес. **Заключение:** вскармливание ребенка как нативным, так и размороженным после 3 мес хранения сцеженным грудным молоком по питательной и биологической ценности, а также микробиологической безопасности не уступает кормлению из груди матери.

Ключевые слова: дети, питание, сцеженное грудное молоко, хранение, замораживание.

O.L. Lukoyanova¹, T.E. Borovik^{1, 2}, I.A. Belyayeva¹, N.A. Mayanskiy^{1, 2}, L.K. Katosova¹,
A.N. Kalakutskaya¹, I.V. Zubkova¹, O.S. Mel'nychuk¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Influence of freezing and prolonged storage of expressed breast milk on its nutritive, biological values and microbiological safety

Evaluation of prolonged storage of breast milk safety for nutrition of newborns remains actual problem of modern nutritiology. **Objectives:** to evaluate an influence of freezing and prolonged storage of expressed breast milk on its nutritive, biological values and microbiological safety. **Methods:** samples of expressed breast milk (native samples and after 1 and 3 months of storage in containers Philips AVENT in t -18°C) were analyzed; levels of secretory IgA, lysozyme, transforming growth factor (TGF) β1, potassium, calcium, magnesium, pH, buffer capacity and bacterial cells were detected. **Results:** there is no statistically significant influence of low temperature and prolonged storage of expressed breast milk on levels of secretory IgA, lysozyme, TGF β1 and bacterial cells. Potassium and calcium levels significantly decreased (on about 10% and 20% accordingly), pH increased, and buffer capacity of milk lowered after freezing during 3 months. **Conclusion:** children's feeding with native and expressed breast milk defrosted after 3 months of storage is equal in nutritive and biological values and microbiological safety.

Key words: children, nutrition, expressed breast milk, storage, freezing.

Адекватное и безопасное кормление сцеженным грудным молоком стало возможным благодаря современным технологиям, при помощи которых лактирующие женщины самым щадящим образом могут сцеживать грудное молоко и подвергать его длительному хранению. В настоящее время уже ни у кого не возникает сомнений о преимуществе грудного молока перед молочными смесями. Большой объем знаний о значении грудного молока в питании ребенка позволяет с уверенностью говорить, что оно влияет не только на состояние младенца в период грудного вскармливания, но и в определенной степени на формирование механизмов функционирования всех физиологических систем детского организма в будущем [1, 2].

Современные методы изучения состава грудного молока (протеомный метод, молекулярно-генетические исследования) позволяют открывать все новые компоненты, которые обладают высоким нутритивным, иммунорегуляторным и информационным потенциалом. Многочисленные исследования подтверждают бесспорное биологическое преимущество и принципиальную незаменимость грудного вскармливания для оптимального развития ребенка [3–5].

Известно, что многие формы патологии у ребенка объясняют необходимость в некоторых случаях полного, частичного или временного отказа от кормления из груди с переходом на питание сцеженным материнским или, в исключительном случае, донорским молоком. Особое значение приобретает организация грудного вскармливания детей, родившихся с перинатальным поражением ЦНС [6, 7]. Такие особенности периода адаптации новорожденных, перенесших гипоксию, как большая транзиторная потеря массы тела и более медленное ее восстановление, вегето-висцеральные расстройства, метаболические нарушения, термолабильность, склонность к генерализации инфекции, повышенная проницаемость слизистой оболочки кишечника, диктуют необходимость обеспечения этих детей питанием, максимально соответствующим их постнатальным потребностям.

Другими причинами перехода на такой способ питания могут стать возникшие трудности в кормлении грудью (плоские или втянутые соски, их болезненность при сосании или наличие трещин, а также вяло сосущий ребенок, кормление близнецов), желание кормить по режиму, выход на работу. Некоторые женщины, дети которых в силу разных причин длительное время не прикладывались к груди после рождения, продолжают сцеживать молоко по инерции и после стабилизации состояния малыша и его выписки из стационара. Вместе с тем, независимо от причин кормления сцеженным молоком, такие женщины заслуживают уважения и поддержки. Внимательное отношение к ним со стороны врачей, разъяснение преимуществ грудного вскармливания перед искусственным, а также особенностей хранения сцеженного грудного молока и способов его обработки обеспечат дополнительную стимуляцию доминанты материнства и лактации у женщин. По пищевой, биологической и психофизиологической ценности такое питание отличается от естественного вскармливания

из груди матери, однако является альтернативой при невозможности его организации прежде всего по медицинским показаниям [6, 7].

По данным зарубежных исследований, охлаждение и замораживание грудного молока практически не вызывают изменения содержания в нем основных нутриентов (белков, жиров, лактозы) [8]. Не отмечено также существенного влияния замораживания на уровень биотина, ниацина, фолиевой кислоты, цинка [9]. Известно, что низкие температуры не изменяют активности липазы (в то время как при пастеризации ее активность снижается на 50%, что приводит к снижению ретенции жира) [10, 11]. Температурный режим не оказывает влияния на уровень олигосахаридов грудного молока [12]. Установлено, что остаточная активность такого защитного фактора молока, как лактоферрин, остается на достаточно высоком уровне (75–90%) как после тепловой обработки, так и после размораживания [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния замораживания и длительности хранения сцеженного грудного молока на его пищевую, биологическую ценность и микробиологическую безопасность.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Открытое проспективное исследование.

Место проведения

Исследование проведено на базе отделения питания здорового и больного ребенка и отделения недоношенных детей Научного центра здоровья детей РАМН (Москва).

Участники исследования

В исследование включали кормящих женщин, родивших доношенных новорожденных (на 38–40 нед беременности) с оценкой по шкале Апгар ≥ 7 баллов. Не включали женщин, страдающих обострениями хронических, тяжелыми хроническими или острыми инфекционными заболеваниями. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом НЦЗД РАМН.

Получение образцов молока

Взятие проб грудного молока проводилось на 10–35 день лактации. Женщины сцеживали грудное молоко в контейнеры Philips AVENT после обработки околососковой области молочной железы 0,5% водным раствором хлоргексидина. После сцеживания молоко делили на 3 порции. Первая порция исследовалась в день сцеживания, 2 и 3-я порции хранились в морозильной камере в контейнерах Philips AVENT при температуре -18°C и подвергались исследованию через 1 и 3 мес, соответственно.

Биохимические исследования

Биохимическая часть работы выполнена в лаборатории клинической иммунологии НЦЗД РАМН. Во всех порциях грудного молока определяли следующие показатели: секреторный IgA (sIgA), лизоцим, трансформирующий фактор роста (ТФР) $\beta 1$, калий, кальций, фосфор, магний, pH, буферную емкость. Методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) в пробах произ-

Таблица 1. Характеристика женщин, включенных в исследование

Показатели		Абс. (%)
Возраст (лет):	20–25	6 (40)
	26–35	9 (60)
Образование:	высшее	8 (53)
	среднее	7 (47)
Наличие хронических заболеваний		8 (53)
Гестоз беременных		7 (47)
Угроза прерывания беременности		10 (67)
Оперативное родоразрешение		5 (33)
ОРИ во время беременности		4 (27)
Прием ВМК во время лактации		8 (53)

Примечание. ОРИ — острые респираторные инфекции; ВМК — витаминно-минеральные комплексы.

водилось количественное определение sIgA и лизоцима, ТФР β1. Для первых 2 показателей были использованы реактивы Immundiagnostik AG (Bensheim, Германия), для третьего — Human TGF-β1 (Bender MedSystem GmbH, Австрия). Содержание калия и кальция были определены методом непрямой потенциометрией с помощью соответствующих ион-селективных электродов на аппарате UniCel DxС600, (Beckman Coulter, США); неорганический фосфор и магний определялся по реакции с молибденово-кислым аммонием на аппарате UniCel DxС600 (Beckman Coulter, США). Кислотность (pH), буферную емкость и ионизированный кальций определялись с помощью газового анализатора Cobas b 121 (Roche Diagnostics, Швейцария).

Микробиологическое исследование

Микробиологические исследования выполнены в лаборатории микробиологии НЦЗД РАМН. Во всех пробах грудного молока количество бактериальных клеток определялось классическим культуральным методом. Использовали количественный метод посева. Посев молока производили на питательные среды: кровяной и желточно-солевой агар. Молоко в количестве 0,1 мл вносили на питательные среды и распределяли шпателем на поверхности питательного и селективного агара.

Идентификацию микрофлоры проводили классическими микробиологическими методами, а также в баканализаторе VITEK (bioMerieux, Франция). Количественный учет микроорганизмов проводили прямым подсчетом колоний, выросших на питательных средах на 1 и 2-е сутки инкубации. Результат микробной обсемененности грудного молока выражали числом колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл молока.

Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакета программ SPSS 16.0 (SPSS Inc., США). Результаты представлены в виде медианы (25; 75 перцентили). Поскольку производился анализ связанных выборок, то для их сравнения применяли тест Фридмана. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В исследование были включены 15 кормящих женщин. Анализ анамнестических данных позволил установить, что у половины женщин были диагностированы хронические заболевания (53%), у 44% отмечался гестоз беременных (табл. 1). У большинства (67%) была угроза прерывания беременности. Отмечено, что около половины женщин во время беременности и лактации принимали поливитаминные комплексы.

Биохимические характеристики молока

Проведенный анализ не выявил статистически значимых различий между содержанием sIgA, лизоцима и ТФР β1 в нативном грудном молоке и его размороженных образцах, хранившихся в течение 1 и 3 мес (табл. 2). Не было отмечено влияния низких температур и длительного хранения на содержание в грудном молоке магния и фосфора (табл. 3). Вместе с тем анализ содержания калия и кальция продемонстрировал снижение их уровня на 10 и 20%, соответственно. Кроме того, в процессе хранения в замороженном виде в течение 1 и 3 мес было выявлено статистически значимое увеличение pH и уменьшение буферной емкости грудного молока (табл. 4).

Результаты микробиологического исследования

Микробиологическое исследование молока показало, что исходно, во всех образцах, определялся эпидермальный стафилококк в количестве 15872 ± 2341 КОЕ/мл ($1,6 \times 10^4$).

Таблица 2. Динамика содержания sIgA, лизоцима и ТФР β1 в грудном молоке при его хранении в контейнерах Phillips AVENT (при t -18°C)

Параметры	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	p
sIgA, г/л	4,2 (3,5–6,7)	4,8 (3,2–7,4)	3,8 (2,6–5,7)	0,40
Лизоцим, мкг/мл	15,5 (9,7–38,2)	21,7 (14,1–32,4)	20,1 (11,3–26,8)	0,26
ТФР β1, пг/мл	31,0 (30,0–32,8)	30,0 (30,0–32,8)	41,6 (32,8–45,9)	0,12



Мы заботимся о здоровье малышей и их мам

Материнское грудное молоко – идеальное питание для новорожденного. Оно обеспечивает малышу комфортное самочувствие и гармоничное развитие с самого рождения, и создает прочную основу для будущей здоровой жизни.¹ Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) рекомендует, чтобы новорожденный находился на грудном вскармливании не менее первых 6 месяцев после рождения.¹ Понимая, что для этого некоторым матерям нужна особая поддержка, компания Philips AVENT разработала для них отдельную поэтапную целевую программу.

Создавая свои продукты, Philips AVENT берет все лучшее от самой природы и с гордостью представляет вам уникальную линейку молокоотсосов, которые максимально точно воспроизводят сосательные движения ребенка. В отличие от аналогичных приспособлений, которые работают по принципу обычного насоса, инновационный лепестковый массажер от Philips AVENT дает кормящим матерям более естественные физиологические ощущения. Клинически доказано, что ручной молокоотсос позволяет сцеживать больше молока, чем электрический*, используемый в больницах.

Информацию о продуктах Philips AVENT вы можете найти на нашем веб-сайте по адресу www.philips.com/aventprofessional



* Выборочное сравнение эффективности нового ручного и стандартного электрического молокоотсосов за один и тот же 20-минутный промежуток времени (непрерывное сцеживание) женщинами, которые имеют недоношенных грудных детей. Авторы: М.С.Фьютрелл (M.S.Fewtrell), П. Лукас (P.Lucas) и др. Научно-исследовательский центр детского питания при Совете медицинских исследований, Лондон, Педиатрия, июнь 2001 г., Фьютрелл М.С. (M.S.Fewtrell) и др. J Hum Lact 2001; 17 (2):126-131, Фьютрелл М.С. (M.S.Fewtrell) и др. Педиатрия 2001; 107 (6): 1291-1297

Сноски: 1. Послеродовой уход за матерью и новорожденным: практическое руководство. Доклад технической рабочей группы Всемирной Организации Здравоохранения. Доступно на веб-сайте: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/MSM_98_3/en/index.html. Последнее посещение: февраль 2010 г.

PHILIPS
AVENT

разумно и просто

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ
ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Таблица 3. Динамика содержания калия, кальция, фосфора и магния (все в мг/100 мл) в грудном молоке при его хранении в контейнерах Phillips AVENT (при t -18°C)

Параметры	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	p
Калий	55,5 (50,3–60,1)	50,3 (46,0–56,7)	52,6 (50,3–58,8)	0,02
Кальций	24,8 (20,0–27,9)	19,2 (14,8–25,2)	18,4 (15,4–27,1)	0,01
Фосфор	3,9 (3,2-5,9)	4,2 (3,9–6,2)	4,0 (3,8–5,9)	0,50
Магний	3,0 (2,9–3,2)	3,2 (2,9–3,5)	3,1 (3,0–3,4)	0,51

Таблица 4. Динамика уровней pH и буферной емкости в грудном молоке

Параметры	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	p
pH	7,4 (7,4–7,5)	7,1 (6,9–7,5)	7,1 (6,9–7,5)	0,02
Буферная емкость	-15,8 (-14,2; -17,3)	-26,7 (-18,7; -28,2)	-29,2 (-26,1; -30,0)	0,01

Золотистый стафилококк обнаруживался в 4 (27%) образцах в количестве 230 ± 70 КОЕ/мл ($2,3 \times 10^2$). Отмечалась незначительная тенденция к снижению количества указанных микроорганизмов в замороженном грудном молоке в процессе его хранения, однако эти различия не были подтверждены статистически (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ

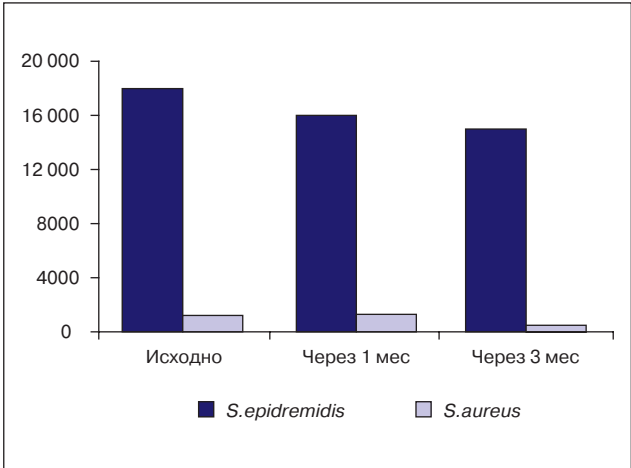
Изучение динамики содержания в грудном молоке исследуемых компонентов было обусловлено их высокой функциональной значимостью в процессах роста и развития детского организма. Так, наличие в женском молоке sIgA и лизоцима, обладающих выраженными антибактериальными свойствами, обеспечивает активную защиту детского организма от инфекций. Обнаружение лизоцима в женском молоке в течение всего периода лакта-

ции в довольно высоких концентрациях позволяет считать присутствие этого фермента крайне необходимым и целесообразным для детей, находящихся на естественном вскармливании [1].

Одним из наиболее важных ростовых факторов женского молока считается иммунорегуляторный цитокин ТФР β, который участвует в активации и пролиферации Т клеток, регуляции функций В клеток, NK клеток, макрофагов, дендритных клеток, стимулирует продукцию IgA и играет важную роль в формировании оральной толерантности. Большая роль отводится ТФР β в модуляции у новорожденного иммунного ответа и противовоспалительной реакции [13].

Богатый минеральный состав женского молока обеспечивает оптимальное развитие ребенка, учитывая существенное физиологическое значение минеральных веществ и их высокую биодоступность из грудного молока. Так, кальций наряду с фосфором составляет основу костной ткани и является важным компонентом системы свертывания крови; необходим для реализации процессов мышечного сокращения и нервного возбуждения. Фосфор — существенный компонент многих биологически важных органических соединений. Физиологическая роль магния определяется его участием в биосинтезе белка и нуклеиновых кислот и регуляции активности многих важнейших ферментативных систем углеводно-фосфорного и энергетического обмена. Калий важен для физиологических процессов в клетке [14]. Анализ колебаний уровней калия и кальция показал, что они были статистически значимыми, но с практической точки зрения величину этих изменений можно считать допустимой, так как такое снижение их концентрации не будет иметь существенных отрицательных последствий для ребенка. Выявленное повышение кислотности замороженного молока в процессе его хранения, вероятно, носит защитный характер, препятствуя таким образом росту условно-патогенной флоры в грудном молоке.

Рис. Количество бактериальных клеток в нативном и размороженном грудном молоке после его хранения в контейнерах Phillips AVENT (при t -18°C)



Количество эпидермального стафилококка в грудном молоке обычно не нормируется, так как может быть результатом контаминации с рук женщины, сцеживающей молоко. Допустимым содержанием золотистого стафилококка в грудном молоке считают до 250 КОЕ/мл [15, 16]. В нашем исследовании не зарегистрировано увеличения численности бактериальных клеток в замороженном грудном молоке через 1 и 3 мес его хранения, что, на наш взгляд, имеет большую практическую ценность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования убедительно показали, что замораживание грудного молока и его хранение в течение 3 мес в контейнерах Philips AVENT существенно не влияет на содержание таких биологически активных веществ, как IgA, лизоцим, TGF β 1, а также на уровни фосфора и магния. Незначительное снижение уров-

ней калия и кальция, а также увеличения кислотности и буферной емкости в процессе хранения замороженного молока может считаться приемлемым и не иметь отрицательного значения для ребенка. Отсутствие роста бактериальных клеток в процессе длительного хранения сцеженного замороженного молока позволяет считать его безопасным продуктом для питания грудного ребенка. Вскармливание ребенка как нативным, так и размороженным сцеженным грудным молоком по питательной и биологической ценности, а также микробиологической безопасности не уступает кормлению из груди матери. Отличия, связанные со способом «подачи» молока и отсутствием специфического эмоционально-тактильного взаимодействия между матерью и ребенком при кормлении сцеженным молоком, не умаляют достоинств этого «продукта», который в любом случае намного превосходит по качеству искусственные заменители.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воронцов И. М., Фатеева Е. М. Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка. — СПб.: Фолиант, 1998. — 260 с.
2. Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста / Региональные публикации ВОЗ (Европейская серия). — 2003; 87: 369 с.
3. Buts J. P. Department de pediatrie. Polyamines in milk // Annales Nestle. — 1996; 54: 98–104.
4. Lawrence R. Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession. — Philadelphia, Pennsylvania: Mosby, 2005. — С. 781.
5. May J. T. and Australian Breastfeeding Association 1997, 2004. URL: <http://www.breastfeeding.asn.au>
6. Лукоянова О. Л., Боровик Т. Э., Скворцова В. А., Ладодо К. С. Предпосылки создания смеси с синбиотическими свойствами // Вопросы детской диетологии. — 2010; 8 (4): 49–54.
7. Организация работы по поддержке и поощрению грудного вскармливания медицинскими работниками ЛПУ родовспоможения и детства / Методические рекомендации (№ 2). — М., 2000.
8. Ezz el Din Z. M., Abd el Ghaffar S., Gabry E. K. et al. Is stored expressed breast milk an alternative for working Egyptian mothers // East. Mediterr. Health. J. — 2004; 10 (6): 815–821.
9. Hanna N., Ahmed K., Anwar M. et al. Effect of storage on breast milk antioxidant activity // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. — 2004; 89 (6): 518–520.
10. Friend B. A., Shahani K. M., Long C. A., Vaughn L. A. The effect of processing and storage on key enzymes, B vitamins, and lipids of mature human milk. I. Evaluation of fresh samples and effects of freezing and frozen storage // Pediatr. Res. — 1983; 17 (1): 61–64.
11. Berkow S. E., Freed L. M., Hamosh M. et al. Lipases and lipids in human milk: effect of freeze-thawing and storage // Pediatr. Res. — 1984; 18 (12): 1257–1262.
12. Vos A. P., Rabet L. M., Stahl B. et al. Иммуномодулирующие свойства и возможные механизмы действия неперевариваемых углеводов // Педиатрия. — 2008; 87 (3): 110–115.
13. Saito S., Yoshida M., Ichijo M. et al. Transforming growth factor-beta (TGF- β) in human milk // Clin. Exp. Immunol. — 1993; 94: 220–224.
14. Руководство по детскому питанию / под ред. В. А. Тутельяна, И. Я. Коня. — М.: МИА, 2004. — 661 с.
15. Методические рекомендации по бактериологическому контролю грудного молока. — М., 1984. — 27 с.
16. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М., 2009. — 63 с.

Информация для педиатров

II СЪЕЗД ДЕТСКИХ УРОЛОГОВ-АНДРОЛОГОВ

Москва, 19–20 февраля 2011 г.

Глубокоуважаемые коллеги!

От имени Межрегиональной общественной организации детских урологов-андрологов приглашаем вас на II съезд детских урологов-андрологов, который будет проведен 19–20 февраля 2011 г.

В программе съезда: актуальные вопросы диагностики и лечения детей с уро-

андрологической патологией, научные и практические аспекты; организационные вопросы Межрегиональной общественной организации детских урологов-андрологов.

Будем рады приветствовать всех участников съезда. Надеемся на активное сотрудничество.

Организаторы съезда

Межрегиональная общественная организация детских урологов-андрологов.

Место проведения

Санаторий «Истра» РОП РФ (Генпрокуратуры), 31-й км Новорижского шоссе, Павловская Слобода, д. Аносино.

Организационный комитет в Москве

Казанская Ирина Валерьевна

Тел.: +7 (905) 522-13-44;

тел./факс: +7 (495) 256-62-84,

+7 (495) 529-94-27;

e-mail: dialog@pedurol.ru

Э.Э. Локшина, О.В. Кравченко, О.В. Зайцева

Московский государственный медико-стоматологический университет

Применение пидотимода при терапии детей с острой респираторной инфекцией, сопровождающейся рецидивирующим бронхообструктивным синдромом

Контактная информация:

Зайцева Ольга Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии МГМСУ

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1, тел.: (499) 268-72-95, e-mail: olga6505963@yandex.ru

Статья поступила: 21.12.2010 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

34

Высокая частота случаев рецидивирующих респираторных инфекций у детей подчеркивает необходимость изучения профилактической эффективности иммуномодулирующих препаратов. **Цель исследования:** изучить клинико-иммунологическую эффективность и безопасность пидотимода в комплексной терапии детей с острыми респираторными инфекциями (ОРИ), протекающих с бронхообструктивным синдромом. **Методы:** в исследование включали детей в возрасте от 3 до 10 лет, госпитализированных с ОРИ и бронхообструктивным синдромом. Дети основной группы ($n = 30$) получали пидотимод в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 14 дней, дети группы контроля ($n = 30$) — стандартную терапию без добавления иммуномодулирующего препарата. Оценивалась динамика клинической картины заболевания, иммунологических показателей в крови (ИЛ 2, 4 и 8, ИФН α и γ , IgA, M и G, общий IgE) и смывах со слизистой оболочки носоглотки (ИЛ 2, 4 и 8, ИФН α и γ , sIgA). Учитывались случаи развития повторных ОРИ в течение 12 мес с момента начала исследования. **Результаты:** на фоне терапии, включавшей пидотимод, было отмечено статистически значимое снижение уровней цитокинов (ИЛ 2, ИЛ 8, ИФН γ) и повышение уровня sIgA. У детей этой группы частота повторных случаев ОРИ в течение 12 мес наблюдения была ниже, чем в группе контроля. Отмечена также и более низкая частота повторных эпизодов бронхиальной обструкции. **Заключение:** выявлена высокая клинико-иммунологическая эффективность и безопасность пидотимода при терапии детей с ОРИ, протекающих с развитием бронхообструктивного синдрома.

Ключевые слова: дети, острая респираторная инфекция, бронхообструктивный синдром, пидотимод, лечение.

E.E. Lokshina, O.V. Kravchenko, O.V. Zaytseva

Moscow State University of Medicine and Dentistry

Pidotimod in treatment of children with acute respiratory infection with concomitant recurrent obstructive syndrome

Respiratory infections are frequent in children; consequently evaluation of prophylactic effectiveness of immunomodulators is needed. **Objective:** to evaluate of clinical, immunological efficacy and safety of pidotimod in complex treatment of children with acute respiratory infections (ARI) and obstructive syndrome. **Methods:** patients 3–10 years old hospitalized with ARI and obstructive syndrome participated the study. Children from first group ($n = 30$) were treated with pidotimod 400 mg 2 times daily during 14 days, children from control group ($n = 30$) received standard treatment without immunomodulatory agent. Dynamics of clinical course of a disease, immunological indices of blood (IL 2, 4 and 8, interferon α and γ , IgA, M, G and total IgE) and swabs from mucous tunica of nasopharynx (sIgA) was estimated. The cases of recurrent ARIs during 12 months after the beginning of a study were controlled. **Results:** treatment with pidotimod induced statistically significant decrease of cytokines levels (IL 2, IL 8, and interferon γ) and increase of sIgA. The rate of recurrent ARIs during 12 months after the beginning of a study was lower than in control group. Recurrent episodes of bronchial obstruction occurred rarely. **Conclusion:** pidotimod has high clinical and immunological effectiveness and safety in treatment of children with ARI and concomitant obstructive syndrome.

Key words: children, acute respiratory infections, obstructive syndrome, pidotimod, treatment.

Профилактика и лечение острых респираторных инфекций (ОРИ) по-прежнему остаются в центре внимания педиатров, так как на их долю приходится до 90% всех заболеваний у детей. Частота ОРИ у детей может достигать 6 раз в год и выше. Кроме того, существует тенденция увеличения числа часто болеющих детей, у которых ОРИ протекает с бронхообструктивным синдромом, — с 10 до 30% [1–4]. Эти данные отражены и в национальной программе по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы: каждый четвертый ребенок переносит хотя бы один эпизод бронхиальной обструкции в возрасте до 6 лет [5].

Причины развития бронхиальной обструкции у детей весьма разнообразны и многочисленны. Дебют бронхообструктивного синдрома у детей, как правило, происходит на фоне ОРИ, и у подавляющего большинства пациентов становится одним из клинических проявлений обструктивного бронхита или бронхиолита. Однако в 1/3 случаев бронхообструктивный синдром бывает проявлением бронхиальной астмы [6].

Частота рецидивирования бронхообструктивного синдрома наиболее высока у детей раннего возраста. Это объясняется анатомо-физиологическими особенностями дыхательного тракта и реагированием иммунной системы. У детей раннего возраста преобладают бронхи мелкого калибра, незначительное сужение просвета которых приводит к резкому возрастанию сопротивления при дыхании. Обструкцию усиливает и выраженный отек слизистой оболочки бронхов, а также гиперсекреция и изменение вязко-эластических свойств мокроты. Способствуют развитию бронхообструкции у детей и особенности врожденного и адаптивного иммунитета: Th2 направленность иммунного ответа, несостоятельность макрофагально-фагоцитарного звена, интерфероногенеза, снижение концентрации компонентов комплемента при альтернативном пути воспаления и продукции иммуноглобулинов (Ig) классов A и G, незрелость T и B лимфоцитов [6–8].

В настоящее время одним из перспективных методов профилактики рецидивирующих инфекций респираторного тракта, обострений основного заболевания, в том числе бронхиальной астмы у детей, является назначение иммуномодуляторов. Современным требованиям к препаратам этого класса полностью отвечает инновационный иммуномодулятор мультинеправленного действия — пидотимод — синтетический иммуноотропный препарат, относящийся к группе регуляторных олигопептидов. Пидотимод характеризуется высокой биодоступностью при пероральном использовании. Экспериментальные данные подтверждают истинный иммуномодулирующий эффект пидотимода, то есть эффективное стимулирующее действие в условиях ослабленного иммунитета.

Согласно данным ряда международных клинических исследований препарата [9–13], пидотимод оказывает как неспецифическое (активация хемотаксиса и полиморфно-ядерного фагоцитоза, активация NK клеток, стимуляция выработки интерферона γ), так и специфическое иммуномодулирующее действие (стимуляция пролиферации T и B лимфоцитов, нормализация отношения T хелперов/T супрессоров, активация синтеза лимфокинов, экспрессия специфических рецепторов лимфоцитами, стимуляция синтеза антител). Протективный эффект пидотимода проявляется уже на 5 сут от начала перораль-

ного применения. Также следует отметить наличие синергизма у иммуномодулирующего препарата с антибактериальными препаратами из группы β -лактамов [14].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности, безопасности и переносимости пидотимода у часто болеющих детей в терапии и профилактике ОРИ, сопровождающихся развитием рецидивирующего бронхообструктивного синдрома.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Пострегистрационное открытое проспективное исследование (фаза IV) в параллельных группах.

Место проведения

Отделение острых респираторных заболеваний детской городской клинической больницы Св. Владимира (Москва).

Участники исследования

В исследование в период 2008–2009 гг. включали детей в возрасте от 3 до 10 лет, госпитализированных с ОРИ и рецидивирующим на этом фоне бронхообструктивным синдромом (не менее 3 эпизодов обструкции), в том числе часто болеющих детей с отягощенным аллергологическим анамнезом. Наличие бронхообструктивного синдрома устанавливали с учетом данных анамнеза при наличии таких симптомов, как свистящее дыхание, удушье, сухой или малопродуктивный кашель, сухие свистящие хрипы в легких, выявляемые при физикальном обследовании.

В исследование не включали детей при наличии в анамнезе указаний на гиперчувствительность или аллергические реакции на компоненты препарата, бронхиальной астмы, тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, туберкулез, хронические заболевания печени и почек, онкологические заболевания в любой стадии, ВИЧ). Кроме того, в исследование не включали детей, принимавших иммуномодулирующие препараты в течение 4 нед до начала исследования.

Клинические группы

В соответствии с очередностью поступления первые 30 больных были включены в группу пидотимода (1-я группа), последующие 30 детей — в группу контроля (2-я группа). Все дети получали стандартную терапию без использования иммуномодулирующих препаратов. Согласно протоколу исследования, всем пациентам разрешалось назначение антигистаминных, жаропонижающих, муколитических препаратов, бронходилататоров. По показаниям проводилась антибактериальная терапия, физиотерапевтическое лечение и инфузионная терапия. Дети 1-й группы дополнительно к стандартной терапии получали пидотимод по 400 мг (1 флакон) 2 раза в день вне приема пищи. Длительность терапии составила 14 дней.

Лабораторные исследования

Всем пациентам при поступлении и после проведенной терапии (через 8 нед) проводилось лабораторное обследование, в том числе клинический анализ крови, клинический анализ мочи, иммунологическое исследование. Последнее включало определение в сыворотке крови

и смыках со слизистой оболочки носоглотки уровня интерферонов (ИФН) α и γ , интерлейкинов (ИЛ) 2, 4 и 8, IgA, M и G, общего IgE (в сыворотке крови), секреторного IgA (slgA в смыках со слизистой носоглотки). Лабораторные и иммунологические исследования выполнялись в лаборатории ДГКБ Св. Владимира и специалистами НИИЭМ им. Г. Н. Габричевского. Определение уровней цитокинов, а также slgA проводилось с помощью твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа (реактивы «Вектор-Бест», Россия). Нормой при оценке профиля цитокинов считали данные 2 исследований, проведенных ранее [15, 16]. Для исследования содержания IgA, M и G использовали метод простой радиальной иммунодиффузии. Общий IgE определялся в сыворотке крови при помощи тест-систем для иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия).

Исходы

Критериями эффективности проводимой терапии были: положительная динамика симптомов болезни (нормализация температуры, уменьшение катаральных явлений, сокращение продолжительности заболевания), лабораторных показателей, снижение частоты осложнений в период исследования. Оценка клинической симптоматики проводилась ежедневно. В соответствии с протоколом исследования проводилось катamnестическое наблюдение за детьми с оценкой состояния их здоровья на 15 день исследования, а также через 8 нед, 6 и 12 мес с момента включения в него.

Мониторинг нежелательных явлений, связанных с проводимым лечением, проводился в течение всего периода исследования: оценивалась серьезность, интенсивность и непосредственная связь нежелательных явлений с исследуемым препаратом.

Статистический анализ

Анализ проведен с помощью пакета программ STATISTICA 5.0 (StatSoft Inc, США). Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение, их сравнение в 1 и 2-й группах проведено с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия в частоте дискретных признаков в независимых группах оценивались с помощью критерия Пирсона χ^2 или точного критерия Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 < 5$). Для оценки наличия или отсутствия связи между количественными показателями проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции (*r*) по Пирсону. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников

Дети в сравниваемых группах были сопоставимы по полу (в 1-й группе мальчиков — 67%, во 2-й — 64%; $p = 0,791$) и возрасту ($5,4 \pm 2,0$ и $5,5 \pm 2,2$ лет, соответственно; $p = 0,470$). Все пациенты при поступлении имели схожую клиническую картину ОРИ, протекавших с признаками бронхообструктивного синдрома (рис. 1). В клинической картине более половины детей отмечалась гипертермия, снижение аппетита, у большинства — насморк и малопродуктивный кашель. Почти у 1/3 детей в каждой группе наблюдались признаки дыхательной недостаточности.

Число эпизодов бронхообструкции в течение всей жизни у детей 1 и 2-й групп было одинаковым: ≥ 5 приступов отмечено у 20 (67%) и 22 (73%) детей, соответственно ($p = 0,572$). В анамнезе у большинства обследованных нами детей появление признаков бронхообструктивного синдрома и дальнейшее его рецидивирование всегда было сопряжено с проявлениями респираторной инфекции, протекавшей на фоне лихорадки, катаральных явлений, признаков интоксикации. Лишь у 2 детей из основной группы и 1 ребенка из группы контроля эпизоды бронхообструктивного синдрома отмечались вне связи с ОРИ. При этом > 3 случаев ОРИ в анамнезе было отмечено у 90% детей в обеих группах, > 6 — у 18 (60%) детей в 1-й группе и 14 (47%) — во 2-й ($p = 0,301$). На первом году жизни ОРИ перенесли 33 и 23% детей, соответственно ($p = 0,530$).

Аллергологический анамнез был выявлен у большого числа детей. В частности, развитие пищевой аллергии у детей 1 и 2-й групп было отмечено в 10 (33%) и 13 (43%; $p = 0,427$) случаях, аллергический ринит или дерматит в последующем диагностированы у 5 (17%) и 2 (7%; $p = 0,424$) детей, соответственно. Атопические заболевания у родителей были установлены у 5 (17%) детей 1-й группы и 9 (30%; $p = 0,222$) — 2-й.

Из числа участников исследования искусственное питание на первом году жизни получали более половины (57 и 50% детей в сравниваемых группах; $p = 0,603$), в возрасте до 3 мес жизни — каждый пятый (23 и 20% детей, соответственно; $p = 0,752$).

Большинство детей, включенных в исследование, поступили на 3–7 сут с момента появления симптомов ОРИ (80% в 1-й группе и 67% — во 2-й; $p = 0,244$). Позже этого срока поступил только один ребенок 1-й группы и 6 (20%) — в группе контроля ($p = 0,103$), раньше (на 1–2 сут) — 5 (17%) и 4 (13%) ребенка, соответственно. Причина госпитализации в 59 (98%) случаях была обусловлена развитием бронхообструктивного синдрома.

Эффективность лечения в стационаре

В результате проведенной терапии на 15-й день наблюдения в обеих группах были купированы симптомы интоксикации (нормализовалась температура тела, улучшился аппетит, отсутствовала вялость, бледность кожных покровов). На фоне лечения катаральные проявления болезни уменьшились у большинства наблюдаемых детей, явления ринита сохранились у 5 (17%) детей группы пидотимода и у 6 (20%) — контрольной, редкий продуктивный кашель — у 12 (40%) детей в каждой группе. Другие симптомы ОРИ и бронхообструкции также были купированы.

Средняя продолжительность лихорадки у детей, получавших пидотимод, составила $2,6 \pm 1,2$ дня, в группе контроля — $2,4 \pm 1,0$ ($p = 0,09$). Продолжительность симптомов интоксикации составила $2,7 \pm 1,3$ дня в основной группе против $2,8 \pm 0,9$ — в контрольной ($p = 0,07$). Изменение продуктивности кашля и его общая длительность у детей, получавших пидотимод, были несколько ниже, чем в контрольной группе ($6,7 \pm 1,3$ и $8,6 \pm 1,5$ дней, соответственно), однако указанные различия не были статистически значимы ($p = 0,09$). Явления ринита в 1-й группе разрешились уже через $3,1 \pm 1,0$ дня, в то время как во 2-й группе заложенность и отделяемое из носа сохранялись в течение $4,1 \pm 1,2$ дней наблюдения.

С учетом клинических проявлений заболевания и результатов лабораторного исследования детям назначалась антибактериальная терапия: в 1-й группе — 24 (80%) пациентам, во 2-й — 21 (70%; $p = 0,371$) больному. Длительность проводимой антибактериальной терапии в сравниваемых группах была сопоставимой: в среднем $5,8 \pm 0,9$ и $6,2 \pm 0,8$ дней, соответственно ($p = 0,082$).

Профилактическая эффективность пидотимода

Оценка результатов терапии проводилась на основании результатов анкетирования в течение 12 мес от начала терапии. Через 8 нед от начала исследования в группе детей, получавших пидотимод, лишь у 1 ребенка отмечался повторный случай ОРИ. При этом респираторная инфекция у него не сопровождалась появлением симптомов бронхообструкции и протекала в виде ринофарингита умеренной степени выраженности в течение 3 дней. В то же время симптомы ОРИ через 5–7 дней после выписки из стационара были отмечены у 5 (17%) детей группы контроля, причем у 2 из них на фоне респираторной инфекции развился бронхообструктивный синдром, который потребовал дополнительного назначения стандартной бронходилатирующей, противовоспалительной (ингаляционные глюкокортикоиды), а также симптоматической терапии. Лечение детей проводилось амбулаторно.

Через 6 мес от начала исследования в обеих группах было зарегистрировано примерно равное число случаев ОРИ: у 5 (17%) детей 1-й группы и 6 (20%) — 2-й. В целом за истекший период у каждого ребенка было отмечено по 1–2 эпизода ОРИ. Важно отметить, что у детей, получавших пидотимод, в течение 6 мес от начала терапии проявлений бронхообструктивного синдрома зарегистрировано не было, тогда как в группе контроля симптомы бронхообструкции развились у 3 (10%) детей. Длительность ОРИ у детей 1-й группы составила $3,6 \pm 0,8$ дня, у детей 2-й группы — $5,8 \pm 1,2$ ($p = 0,043$). В течение 12 мес после начала исследования можно отметить более низкую частоту ОРИ в группе детей 1-й группы ($p = 0,001$; рис. 2). Причем длительность ОРИ до 3–5 дней и сопутствующий короткий (до 1–2 дней) период лихорадки (в основном повышение температуры до субфебрильных цифр) отмечено практически в 100% случаев у детей, получавших пидотимод, в то время как в контрольной группе детей с аналогичными проявлениями было лишь 50% (табл. 1).

За период катamnестического наблюдения в 1-й группе только 1 ребенок получал антибактериальную терапию по поводу ОРИ (курс макролида в связи с выявленной микоплазменной инфекцией). В группе контроля частота назначения антибактериальной терапии на фоне ОРИ в течение 12 мес наблюдения была выше и составила

Рис. 1. Симптоматика ОРИ у детей в сравниваемых группах при поступлении

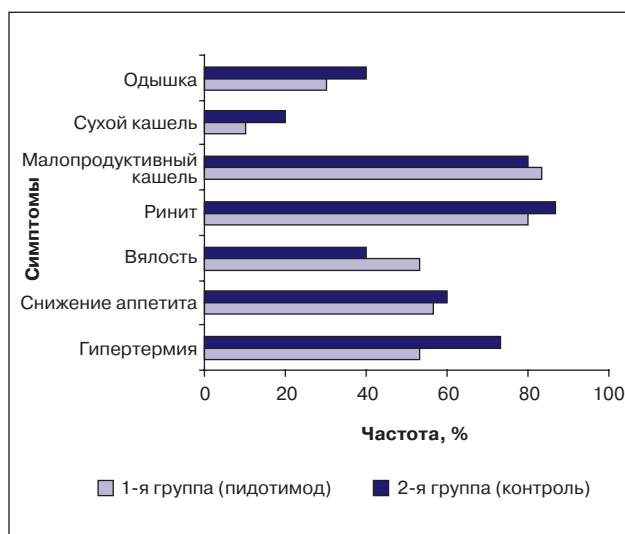
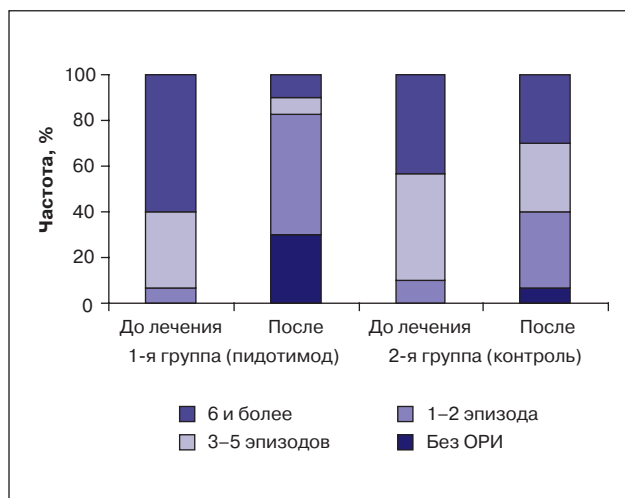


Рис. 2. Частота ОРИ до лечения и в течение 1 года наблюдения



43% ($p = 0,001$). Результатом снижения частоты заболеваемости ОРИ обследуемых детей, получавших пидотимод, стало уменьшение у них числа эпизодов бронхиальной обструкции, чего не отмечалось в группе сравнения (табл. 2).

Необходимо отметить также, что положительную субъективную оценку эффективности пидотимода дали родители всех обследованных нами детей. Они отмечали хороший

Таблица 1. Длительность ОРИ, зарегистрированных в течение 12 мес после начала исследования

Число дней	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)	p
2–3	21 (70)	8 (27)	0,001
4–5	8 (27)	7 (23)	0,760
≥ 7	1 (3)	15 (50)	0,001

Таблица 2. Частота эпизодов бронхообструктивного синдрома в течение 12 мес после начала исследования

Число эпизодов	1-я группа n (%)	2-я группа n (%)	p
0	24 (80)	10 (33,3)	0,001
1–2	6 (20)	17 (56,7)	0,003
3–5	0	3 (10)	0,021

(в 2/3 случаев) или отличный (у 1/3 детей) результат после приема препарата, уменьшение частоты или даже полное отсутствие ОРИ за период катамнестического наблюдения, меньшую выраженность и длительность проявлений.

Результаты иммунологического исследования

Анализ результатов иммунологического исследования показал, что у детей обеих групп до лечения отмечалось повышение уровня ИЛ 2 в сыворотке крови и в меньшей степени в смывах со слизистой носоглотки (табл. 3, 4). В динамике ни в одной группе средние значения этого

показателя не достигли значений, определяемых у здоровых детей. При этом в группе детей, получавших пидотимод, ИЛ 2 сохранялся на прежнем уровне.

Динамика уровня ИЛ 4 у детей 1-й группы отличалась от таковой в группе контроля и была выше в смывах со слизистой (см. табл. 3, 4). При этом в сыворотке крови можно отметить обратную тенденцию (уровень ИЛ 4 выше у детей 2-й группы). Однако в целом средние значения этого маркера аллергического воспаления в смывах не превышали средних значений показателя у здоровых детей сопоставимого возраста. Повышенные значения ИЛ 4 в сыворотке крови до лечения были обна-

Таблица 3. Уровень цитокинов и иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей при поступлении и через 8 нед после начала терапии

Показатель	Группы	Исходно	Через 8 нед	p
ИЛ 2, пг/мл	1-я (пидотимод)	27,8 ± 11,2	25,5 ± 10,7	0,173
	2-я (контроль)	24,7 ± 8,8	47,8 ± 8,6 *	0,043
ИЛ 4, пг/мл	1-я (пидотимод)	11,7 ± 5,5	8,6 ± 1,4	0,241
	2-я (контроль)	10,8 ± 5,6	13,6 ± 2,9	0,416
ИЛ 8, пг/мл	1-я (пидотимод)	13,3 ± 6,1	7,2 ± 3,1	0,015
	2-я (контроль)	12,9 ± 2,9	11,9 ± 4,5	0,427
ИФН α, пг/мл	1-я (пидотимод)	12,2 ± 4,5	2,5 ± 0,8	0,011
	2-я (контроль)	11,01 ± 4,1	2,7 ± 0,6	0,018
ИФН γ, пг/мл	1-я (пидотимод)	12,2 ± 4,0	1,8 ± 0,1	0,043
	2-я (контроль)	15,5 ± 5,1	1,6 ± 0,5	0,016
IgA, мг/дл	1-я (пидотимод)	121 ± 28	117 ± 53	0,328
	2-я (контроль)	109 ± 21	64 ± 19	0,038
IgM, мг/дл	1-я (пидотимод)	131 ± 23	90 ± 34	0,023
	2-я (контроль)	123 ± 40	104 ± 36	0,326
IgG, мг/дл	1-я (пидотимод)	971 ± 190	1030 ± 52	0,216
	2-я (контроль)	907 ± 209	830 ± 52	0,217

Примечание. * — $p = 0,01$ по сравнению с показателем в 1-й группе.

Таблица 4. Уровень цитокинов и иммуноглобулинов в смывах со слизистой оболочки полости носа у детей при поступлении и через 8 нед после начала терапии

Показатель	Группы	Исходно	Через 8 нед	p
ИЛ 2, пг/мл	1-я (пидотимод)	8,1 ± 3,0	3,7 ± 1,2	0,005
	2-я (контроль)	7,8 ± 3,3	1,0 ± 0,04	0,037
ИЛ 4, пг/мл	1-я (пидотимод)	3,9 ± 1,1	8,2 ± 2,6	0,011
	2-я (контроль)	3,7 ± 0,8	3,5 ± 0,6	0,145
ИЛ 8, пг/мл	1-я (пидотимод)	158 ± 67	166 ± 37	0,334
	2-я (контроль)	174 ± 66	733 ± 197 *	0,047
ИФН α, пг/мл	1-я (пидотимод)	7,9 ± 2,6	5,1 ± 1,9	0,039
	2-я (контроль)	8,1 ± 3,2	3,7 ± 0,6	0,187
ИФН γ, пг/мл	1-я (пидотимод)	2,2 ± 0,7	1,4 ± 0,6	0,321
	2-я (контроль)	2,6 ± 0,9	7,4 ± 2,4	0,036
sIgA, мг/л	1-я (пидотимод)	1,5 ± 0,4	14,7 ± 5,9	0,045
	2-я (контроль)	1,7 ± 0,9	1,1 ± 0,4	0,113

Примечание. * — $p = 0,003$ по сравнению с показателем в 1-й группе.

ВАРИАНТОВ МНОГО ...



КОД к здоровому иммунитету ОДИН

- Инновационный иммуномодулятор
- Эффективность доказана
- Лечит и защищает при инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей
- Лечит только поврежденные звенья иммунитета



ООО «Эбботт Продактс»
119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 24, 5 эт.
Тел: +7 (495) 411 69 11
Факс: +7 (495) 411 69 10
www.prostude.net

Произведено компанией Полихим С.А., Люксембург. Эксклюзивные права на маркетинг и распространение в странах СНГ принадлежат компании Эбботт Продактс.

ружены у 5 (17%) детей 1-й группы и у 2 (7%) — 2-й; после терапии высокий уровень ИЛ 4 был определен у 1 (3%) и 2 (7%) пациентов, соответственно.

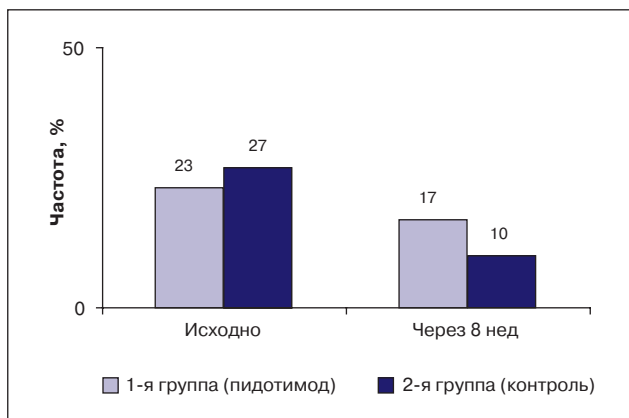
Уровень ИЛ 8 в сыворотке крови у детей в сравниваемых группах не различался. Однако в смывах со слизистой носоглотки можно отметить значительное увеличение концентрации этого цитокина в период заболевания. После лечения у детей 1-й группы уровень ИЛ 8 (также как и ИЛ 2 в сыворотке крови) практически не изменился, тогда как у детей 2-й группы увеличился в 4 раза ($p = 0,003$). Необходимо отметить, что между изменениями значений ИЛ 2 и ИЛ 8 была выявлена положительная корреляция ($r = 0,73$; $p = 0,03$).

При оценке динамики ИФН γ в двух группах отмечалось снижение его уровня после терапии. При этом необходимо отметить, что изменение уровня ИФН γ в сыворотке крови у детей в сравниваемых группах было одинаковым. Вместе с тем, в смывах со слизистой оболочки выявлено статистически значимое увеличение уровня ИФН γ у детей 2-й группы (с $2,6 \pm 0,9$ до $7,4 \pm 2,4$ пг/мл; $p = 0,032$).

Изменение уровня общего IgE в сыворотке крови также коррелировало с изменением уровня ИЛ 4 ($r = 0,91$; $p = 0,005$). Однако важно отметить, что увеличение уровня IgE относительно нормальных значений (для детей 3–5 лет > 60 кЕ/л, 6–9 лет > 90 кЕ/л, 10 лет > 120 кЕ/л) на 8 нед исследования не отмечалось ни в одной группе. В обеих группах на фоне проводимой комплексной терапии доля детей с повышенными значениями общего IgE уменьшилась (рис. 3).

Анализ динамики значений уровней IgA, M и G в сыворотке крови у детей в сравниваемых группах статистически значимых различий не выявил. Однако у небольшой части детей до лечения мы обнаружили низкие значения IgA (< 40 пг/мл) и IgG (< 470 пг/мл) — у 18% в 1-й группе и у 9% — во 2-й ($p = 0,03$). На фоне иммуномодулирующей терапии у детей в 1-й группе было отмечено увеличение концентрации этих иммуноглобулинов в сыворотке крови. У детей 2-й группы такой динамики не зафиксировано. При оценке изменений состояния местного иммунитета после терапии у детей 1-й группы было выявлено повышение уровня sIgA в смывах со слизистой носоглотки, что статистически значимо выше значений в группе контроля ($p = 0,001$).

Рис. 3. Частота обнаружения повышенного уровня общего IgE исходно и через 8 нед после начала терапии



Нежелательные явления

Во время проведения исследования нежелательные явления (НЯ) выявлены у 2 детей, получавших пидотимод. У одного пациента НЯ (диарея) было отмечено на 2-й день терапии после утреннего приема препарата. НЯ было купировано после отмены препарата и назначения сорбентов. Во втором случае также на 2-е сутки терапии у пациента отмечалось появление высыпаний на теле по типу крапивницы, появление зуда, усиление проявлений уже имевшегося сопутствующего atopического дерматита. НЯ купировалось в течение суток после назначения антигистаминного препарата и проведения местной маевой терапии. В дальнейшем препарат обоим пациентам был отменен, повторных эпизодов НЯ за время нахождения в стационаре не наблюдалось, за детьми было продолжено динамическое наблюдение.

Следует отметить, что НЯ в виде аллергических реакций на фоне проводимого комплексного лечения ОРИ с бронхообструктивным синдромом отмечались и в группе контроля, то есть у детей, не получавших пидотимод. У 3 детей на фоне проводимой комплексной терапии, в том числе и антибактериальной, отмечалась аллергическая реакция по типу крапивницы. Данная реакция была выявлена на 1–2 сут лечения. У детей отмечалась по телу сыпь пятнисто-папулезного характера, сопровождавшаяся зудом. После отмены антибактериального препарата и назначения антигистаминных средств НЯ были купированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведенного исследования, препарат пидотимод (Имунорикс) показал хороший профилактический эффект у детей с частыми ОРИ, протекавшими с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом. После 2-недельного применения препарата в течение последующих 12 мес было отмечено снижение частоты ОРИ по сравнению с детьми, получавшими в стационаре только стандартную терапию респираторных инфекций. Как результат, у всех наблюдаемых детей уменьшилось число или же полностью отсутствовали эпизоды бронхиальной обструкции в течение 1-го года наблюдения. Безусловно, это важный эффект терапии, который оказывает влияние на прогноз основного заболевания и улучшает качество жизни детей. Полученные в ходе нашего исследования данные сопоставимы с результатами ранее проводимых исследований, в которых было показано положительное влияние пидотимода на динамику основных клинических симптомов ОРИ [12, 17].

Вместе с тем было отмечено, что наилучший профилактический эффект отмечался при более продолжительном приеме пидотимода. Так, параллельно проводимому исследованию у нас сформировалась дополнительная группа из 9 детей, которые принимали препарат в течение 1,5–2 мес (в профилактической дозировке, по 1 флакону 1 раз в день). У всех детей мы отмечали значительное уменьшение частоты заболеваемости и выраженности симптомов ОРИ и бронхообструктивного синдрома вплоть до полного их отсутствия в течение 1 года наблюдения. Важно, что положительную субъективную оценку эффективности пидотимода дали родители всех обследованных нами детей. Они отмечали хороший или отличный результат после приема препарата, уменьшение частоты или даже полное отсутствие ОРИ за период катamnестическо-

го наблюдения, меньшую выраженность и длительность проявлений как ОРИ, так и бронхообструкции.

Практически у 1/3 обследованных нами детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией была выявлена сопутствующая аллергическая патология или наследственная предрасположенность к атопии, однако переносимость пидотимода, который представляет собой жидкость красно-фиолетового цвета с запахом лесных ягод, практически у всех детей была хорошей. И лишь у 1 ребенка из основной группы отмечалось появление высыпаний на теле по типу крапивницы и усиление проявлений сопутствующего атопического дерматита. В то же время нежелательные явления в виде аллергических реакций на фоне проводимой комплексной терапии бронхообструктивного синдрома отмечались и в группе контроля, то есть у детей, не получавших пидотимод. Но нельзя забывать, что дети с проявлениями аллергии составляют особую группу пациентов, и назначение им любых новых препаратов должно быть под контролем.

У части детей в нашем исследовании было выявлено снижение таких показателей системного иммунного ответа, как IgA, М и G. При этом на фоне иммуномодулирующей терапии у детей в 1-й группе было отмечено увеличение концентрации этих иммуноглобулинов в сыворотке крови, а также повышение уровня sIgA. Это может говорить о восстановлении функциональной активности иммунной системы, в том числе о повышении активности местного иммунитета, чего не отмечалось у детей в группе сравнения. В то же время увеличение уровня ИЛ 2 в группе детей, не получавших дополнительной иммунотропной терапии, может быть связан с рецидивирующим течением ОРИ.

При оценке иммунологических показателей было выявлено снижение ИФН γ в двух группах на фоне проведенной

терапии, что с одной стороны может быть обусловлено восстановлением иммунной системы в период выздоровления, а с другой — реализацией у обследуемых детей предрасположенности к атопии. Возможность формирования у части пациентов атопического фенотипа требует дальнейшего динамического наблюдения за детьми с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом. Однако отсутствие значимого роста уровня общего IgE именно на фоне иммуномодулирующей терапии в основной группе детей имеет особое значение для детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя клинко-иммунологические данные, полученные в ходе нашего наблюдения, выявлено хорошее протективное действие пидотимода (Имунорикс) в группе детей, часто болеющих респираторными инфекциями, сопровождающихся развитием бронхообструктивного синдрома, отмечено уменьшение частоты как ОРИ, так и эпизодов бронхиальной обструкции. При этом препарат показал достаточно высокую безопасность в группе детей, предрасположенных к атопии. В иммунологическом статусе обследованных нами детей на фоне терапии пидотимодом было выявлено статистически значимое снижение уровней цитокинов (ИЛ 2, ИЛ 8, ИФН γ) и повышение уровня sIgA в смывах со слизистой носоглотки. Это свидетельствует о восстановлении состояния местного и системного иммунитета у детей с частыми ОРИ в анамнезе, сопровождавшимися развитием бронхообструктивного синдрома. Результаты исследования позволяют рекомендовать пидотимод для комплексной терапии детей в возрасте старше 3 лет с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, протекающим на фоне ОРИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Куличенко Т.В., Климанская Е.В., Лукина О.Ф., Балыдина Г.Н. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Русский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000; 45 (6): 25–301.
- Серета Е.В. Бронхиты у детей: современные принципы терапевтической тактики // Фарматека. — 2002; 11: 38–43.
- Волков И.К. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей // Лечащий врач. — 2003; 8: 4–7.
- Martinez F.D. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates // N. Engl. J. Med. — 1995; 332 (3): 133.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» (3-е изд.). — М.: Атмосфера, 2008. — 108 с.
- Рачинский С.В., Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: Руководство для врачей. — М., 1987. — 495 с.
- Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / под ред. Г.А. Самсыгиной. — М.: Миклош, 2006. — 279 с.
- Макарова С.А. Клинко-функциональные особенности бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста и способы его коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 21 с.
- Caramia G., Clemente E., Solli R. et al. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children // Arzneimittelforschung. — 1994; 44 (12A): 1480–1484.
- Migliorati G., Di Adamio L., Coppi G. et al. Pidotimod stimulates natural killer activity and inhibits thymocyte cell

- death // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 1992; 14 (4): 737–748.
- Annoni G., Arosio B., Santambrogio D. et al. Gene expression for interleukin 2 and tumor necrosis factor- α in the spleen of old rats under physiological condition and during septic shock // Arzneimittelforschung. — 1994; 44 (12A): 1433–1436.
- Намазова Л.С. Новые возможности иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей // Практика педиатра. — 2008; 1: 78–82.
- Chiarenza A., Icerato M.P., Barbera L. et al. Modulating effects of the synthetic thymic dipeptide pidotimod on the immune system in the aging rat // Pharmacol. Toxicol. — 1994; 74 (4–5): 262–266.
- Coppi G., Falcone A., Manzardo S. Protective effects of pidotimod against experimental bacterial infections in mice // Arzneimittelforschung. — 1994; 44 (12A): 1417–1421.
- Сенцова Т.Б., Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Короткова Т.Н. Острые респираторные вирусные инфекции и их профилактика у детей с атопическими болезнями // Вопросы современной педиатрии. — 2003; 2 (3): 8–15.
- Кладова О.В. Иммунопатогенез, клиника и лечение рецидивирующего крупы у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — С. 37.
- Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Бевза С.Л. Применение препарата пидотимод при острой респираторной инфекции у часто болеющих детей // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (2): 27–33.

Е.И. Алексеева^{1, 2}, С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, Р.В. Денисова¹¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова

Метотрексат — «золотой стандарт» лечения ювенильного ревматоидного артрита

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, декан ФПО педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-97

Статья поступила: 11.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

В статье представлен обзор литературы последних лет об эффективности и безопасности метотрексата в лечении ювенильного артрита. Показано, что применение метотрексата в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю позволяет значительно снизить воспалительную активность ревматоидного процесса, а иногда и индуцировать клинико-лабораторную ремиссию заболевания. Для достижения максимального эффекта предпочтительно подкожное или внутримышечное введение препарата.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, дети, лечение, метотрексат.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — тяжелое системное деструктивно-воспалительное заболевание суставов, основой которого является хронический пролиферативный синовит, поражение внутренних органов и систем. Многолетнее персистирование воспаления приводит к постепенному разрушению структур суставов и периартикулярных тканей. В течение первых 5 лет болезни более 40% больных ЮРА становятся инвалидами [1–2]. Кроме того, многими авторами сообщается, что ЮРА уменьшает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет, хотя при контролируемом многолетнем лечении она может быть сопоставима с популяционными значениями [3].

ЮРА — болезнь с неизвестной этиологией, чрезвычайно сложным многокомпонентным патогенезом [3–6]. Предполагается возможное триггерное действие инфекции. Так, существуют предположения, что цитотоксический ответ Т лимфоцитов против чужеродного (бактериального или вирусного) антигена, располагающегося в ткани сустава, приводит к формированию антител, перекрестно реагирующих с собственными антигенами суставов [3]. Согласно другой гипотезе, в лимфоцитах синовиальной оболочки в результате активной пролиферации нарастает частота мутаций, что приводит к формированию пула клеток с измененным геномом [3]. Такие мутировавшие лимфоциты воспринимают

Ye.I. Alekseyeva^{1, 2}, S.I. Valiyeva¹, T.M. Bzarova¹, R.V. Denisova¹¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Methotrexate — «gold standard» of juvenile rheumatoid arthritis treatment

The article presents the literature review of recent publications on efficacy and safety of methotrexate in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Administration of methotrexate 15 mg/m² of body surface weekly results in significant decrease of inflammatory activity of rheumatoid process and in several cases in induction of clinical and laboratory remission of the disease. Maximal effect can be achieved via subcutaneous or intramuscular injection.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, children, treatment, methotrexate.

антигены нормальных тканей сустава как чужеродные и формируют против них иммунный ответ. Таким образом, в тканях сустава развивается реакция лимфоидных клеток на экзогенные или эндогенные антигены.

Результатом обработки антигена макрофагами и дендритными клетками синовиальной оболочки является стимуляция Т лимфоцитов, приводящая к выработке последними ряда цитокинов. Продуцируемый моноцитарными антиген-презентирующими клетками (АПК) интерлейкин (ИЛ) 12 вызывает дифференцировку Th0 в Th1, что запускает активацию клеточного звена иммунитета [3, 4]. Th1, в свою очередь, выделяют ИЛ 2, фактор некроза опухоли (ФНО) β и интерферон-гамма. ИЛ 2 индуцирует клональную экспансию Т лимфоцитов, дифференцировку В клеток в плазматические и синтез последними IgG. Под действием ИЛ 4, выделяемого мононуклеарами, происходит дифференцировка Th0 в Th2 и активация гуморального звена иммунитета. В свою очередь, Th2 лимфоциты синтезируют ИЛ 4, 6, 10 и некоторые другие биологически активные молекулы [3, 4].

Активированные макрофаги и синовиоциты продуцируют также ИЛ 17, который стимулирует выработку других провоспалительных цитокинов — ИЛ 1, ФНО α или β , ИЛ 6, 8 [3–5]. Провоспалительные цитокины играют ведущую роль в поддержании хронического воспаления, деструкции хряща и кости у больных ЮРА. ИЛ 1 и ФНО α стимулируют пролиферацию синовиоцитов, дифференцировку и активацию остеокластов, также активируют клетки эндотелия, вызывая выход мононуклеаров из сосудистого русла и развитие их в остеокласты. Под действием ИЛ 1 и ФНО α остеокласты, фибробласты и хондроциты синтезируют простагландин E_2 , а также большое количество протеолитических ферментов и активных соединений кислорода, что приводит к деструкции хрящевой и костной ткани суставов. Биологические эффекты ИЛ 1 и ФНО α приводят к нарушению репаративных процессов в тканях суставов [3–5]. Кроме того, в последних исследованиях показано влияние этих цитокинов на белковый обмен, что проявляется в преобладании катаболических процессов над анаболическими и приводит к потере мышечной массы и развитию кахексии у больных ЮРА [3–5].

При ЮРА отмечается снижение численности субпопуляции Th2 и, соответственно, изменение соотношения Th1/Th2 в сторону Th1 по сравнению со здоровыми детьми. Также отмечается сниженная продукция противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ 4. Некоторыми авторами предполагается, что в основе развития ЮРА может лежать генетически детерминированное изменение соотношения Th1/Th2 в сторону Th1 [5].

Для лечения ЮРА используется большое количество препаратов с различной химической структурой и фармакологическими свойствами, общими механизмами действия которых является способность подавлять развитие воспаления [6]. К ним относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (для орального, внутривенного и внутрисуставного применения), классические иммунодепрессанты (медленно действующие противоревматические средства) [6–9].

НПВП, обладая умеренным противовоспалительным и анальгезирующим эффектом, как правило, являются первыми препаратами, назначаемыми в дебюте заболевания. Однако длительная терапия НПВП имеет лишь вспомогательное симптоматическое значение, не предотвращая развития костно-хрящевой деструкции и функциональной недостаточности суставов [6, 7]. Вместе с тем применение НПВП часто сопряжено с рядом побочных эффектов со стороны ЖКТ, печени и почек. При нали-

чии выраженных системных проявлений применение НПВП повышает риск развития синдрома активации макрофагов [1, 2].

Глюкокортикоиды (ГК) до настоящего времени остаются самыми мощными из существующих препаратов с противовоспалительным действием. Однако длительное лечение ГК *per os* не предотвращает рецидивирования системных проявлений, прогрессирования суставного синдрома, развития костно-хрящевой деструкции и функциональной недостаточности суставов, а также не снижает общевоспалительную и иммунологическую активность ревматоидного процесса [7]. Длительное лечение ГК приводит к развитию тяжелых, часто необратимых, побочных эффектов, в частности угнетению системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники и формированию нанизма. Показано, что низкорослость у больных ЮРА является не только результатом влияния неблагоприятных факторов терапии ГК, но и факторов болезни (ранний дебют — до 7-летнего возраста — по типу системного или полиартикулярного варианта ЮРА, персистирующая высокая активность и непрерывное рецидивирование болезни) [2, 7]. Таким образом, терапия ГК *per os* усугубляет риск развития нанизма у самого тяжелого контингента больных ЮРА.

Основой патогенетического подхода к лечению ЮРА является назначение иммуносупрессивной терапии [6–9]. Среди иммуносупрессивных препаратов особое место занимает метотрексат, первое сообщение о применении которого для лечения больных ревматоидным артритом появилось в 1972 г. [10]. В последние годы метотрексат стали рассматривать как один из наиболее мощных и эффективных противовоспалительных препаратов для лечения не только ревматических, но и многих других иммуновоспалительных заболеваний человека (табл. 1). Метотрексат относится к группе антиметаболитов. По структуре препарат близок к фолиевой (птероилглутаминовой) кислоте, от которой отличается заменой аминогруппы на карбоксильную в 4-м положении птеридиновой молекулы и добавлением метиловой группы в 10-м положении 4-аминобензойной кислоты [10–12]. В организме человека фолиевая кислота расщепляется ферментом дегидрофолатредуктазой (ДФР) с образованием метаболитов активных продуктов — дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот, которые принимают участие в конверсии гомоцистеина в метионин, образовании пуринов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Одним из основных фармакологических эффектов метотрексата является инактивация ДФР. Кроме того, в клетке метотрексат подвергается полиглутамилированию с образованием метаболитов, которые имеют важное значение в реализации биологической активности метотрексата. Эти метаболиты в отличие от «нативного» метотрексата оказывают ингибирующее действие не только на ДФР, но на «дистальные» фолат-зависимые ферменты, включая тимидилатсинтазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (АИКАР) трансамилазу и др. [11].

Предполагается, что полное ингибирование ДФР, приводящее к снижению синтеза ДНК, имеет место главным образом при назначении сверхвысоких доз метотрексата (100–1000 мг/м² поверхности тела) и составляет основу антипролиферативного действия препарата, имеющего важное значение при лечении онкологических больных [10, 11]. Напротив, при использовании низких доз метотрексата, фармакологические эффекты препарата связаны с действием его глутаминированных метаболитов, ингибирующих активность АИКАР. Это ведет к избыточ-

Таблица 1. Спектр заболеваний, при которых продемонстрирована эффективность метотрексата

Заболевания	Наблюдения		
	контролируемые	только открытые	только клинические
Ревматические			
Ревматоидный артрит	+		
Псориатический артрит	+		
Болезнь Рейтера		+	+
Анкилозирующий спондилоартрит		+	+
Болезнь Стила взрослых			+
Ювенильный артрит	+		
Системная красная волчанка		+	+
Полиммиозит/дерматомиозит		+	+
Системная склеродермия		+	+
Синдром Шегрена		+	
Гранулематоз Вегенера		+	+
Гигантоклеточный артериит/ревматическая полимиалгия		+	+
Болезнь Бехчета		+	+
Болезнь Такаясу		+	+
Гангренозная пиодермия			+
Множественный ретикулогистиоцитоз			+
Синдром Когана			+
Неревматические			
Псориаз		+	
Болезнь Крона	+	+	
Склерозирующий холангит			+
Первичный билиарный цирроз			+
Саркоидоз		+	+
Бронхиальная астма	+		

ному накоплению аденозина — пуринового нуклеозида, образующегося после внутриклеточного расщепления АТФ, обладающего способностью подавлять агрегацию тромбоцитов и моделировать иммунные и воспалительные реакции [12].
Приведенные выше данные позволяют рассматривать метотрексат, по крайней мере при использовании его в низких дозах, не как антипролиферативный (иммуно-супрессивный) агент, а как представителя нового класса

НПВП, противовоспалительный эффект которого связан не с ингибированием синтеза простагландинов (как у классических НПВП), а со стимуляцией высвобождения аденозина в очаге воспаления (табл. 2). Некоторые фармакологические эффекты метотрексата могут быть связаны с его влиянием на синтез полиаминов, которые необходимы для пролиферации клеток и синтеза белка и принимают участие в клеточно-опосредованных иммунных реакциях [2, 10–12].

Таблица 2. Эффекты метотрексата и аденозина

Эффекты	Метотрексат	Аденозин
ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8	↓	↓
ФНО α	?	↓
Супероксидные радикалы	↓	↓
Металлопротеиназы	↓	↓
Рецепторы цитокинов	↑	↑
Прилипание нейтрофилов к эндотелию капилляров	↓	↓

Противовоспалительный эффект метотрексата был продемонстрирован в экспериментальных исследованиях на моделях адьювантного артрита; артрита, индуцированного иммунизацией стенкой стрептококка и коллагенового артрита [10]. В клинических исследованиях было показано, что при использовании метотрексата клиническое улучшение наступает значительно быстрее, чем при лечении другими базисными препаратами, в том числе цитостатическими, имеет четкую зависимость от дозы, быстро исчезает после отмены препарата и коррелирует со снижением концентрации острофазовых белков [11]. Учитывая фундаментальную роль дефектов иммунорегуляции в иммунопатогенезе воспалительных ревматических заболеваний, особый интерес представляют данные, касающиеся влияния препарата на синтез «иммунорегуляторных» и «противовоспалительных» цитокинов [12]. В целом создается впечатление, что на фоне лечения низкими дозами метотрексата происходит переключение синтеза цитокинов с Th1 (ИЛ 2, интерферона γ) на Th2 типа (ИЛ 10). Это предположение позволяет объяснить выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты низких доз препарата, особенно очевидные при так называемых Th1-зависимых заболеваниях человека, таких как ревматоидный артрит [12]. Другой точкой приложения эффектов метотрексата является ингибирование продукции протеолитических ферментов (коллагеназы и стромелизина), играющих важную роль в деструкции суставов при ревматоидном артрите. Наконец, совсем недавно получены дан-

ные о том, что *in vitro* метотрексат стимулирует дифференцировку моноцитов и экспрессию Fas-антигена, что ассоциируется с усилением высвобождения противовоспалительных цитокинов (растворимого антагониста ИЛ 1 и рФНО-75p) и ингибирование синтеза ИЛ 1b. При этом усиление дифференцировки моноцитов ассоциируется с увеличением чувствительности этих клеток к ФНО-индуцированному апоптозу. В целом эти данные позволяют предположить, что один из вероятных механизмов противовоспалительного действия метотрексата связан с подавлением рекрутирования незрелых и «воспалительных» моноцитов из костного мозга в зону воспаления и снижением продолжительности жизни этих клеток в воспаленных тканях [10, 11].

В начале 80-х гг. XX века были предприняты многочисленные открытые и плацебоконтролируемые испытания для изучения эффективности и безопасности этого препарата [12–15]. Результаты этих испытаний показали, что метотрексат в дозе 7,5–25 мг в неделю был эффективнее плацебо; в последующих исследованиях была также доказана его эффективность в сравнении с другими медленно действующими противоревматическими средствами — препаратами золота, ауранофином, азатиоприном. Клинический эффект метотрексата развивался значительно раньше (в сроки между 3 и 8-й нед), чем при применении других базисных препаратов, достигал максимума к 3–6-му мес и имел четкую зависимость от дозы препарата. Отмена метотрексата приводила к обострению заболевания, развивавшемуся через 4–8 нед после

medac
autoimmune

TIRUPHARM

эксклюзивный представитель medac, Германия

Методжект

метотрексат в предварительно
заполненных шприцах



**Тяжелый ювенильный
хронический артрит**
Ревматоидный артрит
Псориатический артрит
**Тяжелые генерализованные
формы псориаза**

**meto
ject**
Methotrexate syringe®

Качество определяет
эффективность и безопасность

125424 г. Москва,
Сходненский тупик, д. 4, офис 516
Тел. 8 (495) 926 69 82
Факс 8 (495) 926 69 83, 8 (495) 491 28 02

прекращения лечения. Одним из главных достоинств метотрексата является возможность его приема в течение длительного времени без развития тяжелых побочных эффектов [12–15]. В 1988 г. препарат был зарегистрирован в США для лечения ревматоидного артрита взрослых [10].

Установлено, что более половины больных продолжают принимать препарат и через 5–10 лет после назначения. Это значительно превосходит возможность длительного лечения другими базисными противоревматическими препаратами. Примечательно, что отсутствие эффекта является основанием для прекращения лечения менее чем у 10% больных [10–15].

В детской ревматологической практике для лечения ЮРА метотрексат стал применяться с 1983 г. в дозах 10 мг/м² поверхности тела в неделю [16]. Клинические исследования эффективности метотрексата при ЮРА свидетельствовали об эффективности препарата через несколько недель приема и хорошей переносимости у пациентов, которые раньше отвечали только на терапию глюкокортикоидами [17–19]. Рандомизированные сравнительные исследования показали, что метотрексат более эффективнее, чем плацебо. Благодаря полученным результатам препарат был одобрен в США и странах Европы для лечения ЮРА [20, 21].

В одном из исследований приняло участие 127 пациентов в возрасте младше 18 лет, средний возраст составил 10,1 лет, средняя продолжительность болезни — 5,1 г. Пациенты были разделены на 3 группы: 46 больных в группе А получали метотрексат в дозе 10–15 мг/м² поверхности тела в неделю, 40 детей в группе В — метотрексат в дозе 5 мг/м², 41 ребенок в группе С получал плацебо в течение 6 мес [20]. В исследовании был разрешен прием не более двух НПВП и преднизолона в дозе до 10 мг/сут: исходно в группе А преднизолон получали 15 (33%), в группе В — 14 (37%), в группе С — 14 (34%) больных. Через 6 мес зарегистрировано улучшение у 114 детей; в группе А — у 63% детей, группе В — у 32% и группе С — у 36% пациентов ($p = 0,013$). За время исследования были зарегистрированы такие нежелательные явления, как стоматит, головная боль, боль в животе, тошнота. Трем пациентам метотрексат был отменен в связи с повышением концентрации АЛТ и АСТ, гематурией. Таким образом, результаты данного исследования показали, что метотрексат в дозе 10–15 мг/м² поверхности тела в неделю достоверно эффективней, чем в дозе 5 мг/м² и плацебо [20].

В другом многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовало 88 детей с ЮРА в возрасте младше 16 лет [21]. Дети получали плацебо или метотрексат в дозе 15 мг/м² поверхности тела в нед с постепенным повышением дозы до 20 мг/м² поверхности тела в нед в течение 2 мес. Результаты исследования показали, что через 8 мес терапии в группе детей, лечившихся метотрексатом, зарегистрировано улучшение по трем из шести педиатрических критериев АКР (СОЭ, оценка состояния здоровья врачом и родителями по визуальной аналоговой шкале) по сравнению с плацебо ($p = 0,006$). По числу нежелательных явлений между группами детей, получавших метотрексат или плацебо, статистически значимых различий не выявлено [21]. Представляет интерес двойное слепое рандомизированное исследование эффективности метотрексата и лефлуномида у 94 детей с ЮРА. Была доказана эффективность обоих препаратов, однако метотрексат оказался более эффективным по педиатрическим критериям АКР [22].

Необходимо отметить дозозависимый эффект метотрексата. В исследовании N. Ruperto и соавт. у детей с ЮРА сравнивалась эффективность метотрексата в различных дозах [23]. У 80 из 595 пациентов, лечившихся метотрексатом в дозе 8–12,5 мг/м² поверхности тела в неделю, не было зарегистрировано даже 30% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР). Эту группу разделили на две подгруппы: детям из первой подгруппы ($n = 40$) дозу метотрексата повысили до 15–20 мг/м² поверхности тела в неделю, второй подгруппы ($n = 40$) — до 30–40 мг/м². Препарат вводился подкожно или внутримышечно. Через 6 мес лечения не было выявлено статистически значимых различий между группами по эффективности и безопасности метотрексата. Таким образом, результаты исследования показали, что оптимальной в терапии детей с ЮРА является доза метотрексата не менее 15 мг/м² поверхности тела в неделю с внутримышечным или подкожным способом введения, а оценивать эффект от терапии метотрексатом необходимо не раньше чем через 9–12 мес лечения [23].

Интерес представляют сравнительные исследования эффективности метотрексата в зависимости от способа введения. В исследовании биодоступности метотрексата чешскими учеными доказано, что у детей предпочтительным является парентеральный способ введения метотрексата в дозе 10–15 мг/м² поверхности тела в неделю над пероральным [24]. В другом исследовании проводилась оценка эффективности подкожного введения метотрексата у детей с недостаточным ответом на пероральный прием. В исследование был включен 61 ребенок с ЮРА (43 девочки, 18 мальчиков; 8 — с системным артритом, 25 — с полиартритом, 14 — с олигоартритом, 5 — с артритом, ассоциированным с энтезитом, 3 — с недифференцируемым артритом). Метотрексат для подкожного введения был назначен 31 ребенку в связи с отсутствием эффекта от перорального приема (у 13), недостаточной эффективностью (у 7) и развитием тошноты (у 18 больных) [25]. Через 3 мес лечения у 76% детей было зарегистрировано улучшение, при этом гепатотоксичность метотрексата была меньше в группе детей, получавших препарат парентерально, чем перорально [25].

Данные о влиянии метотрексата на прогрессирование деструктивных изменений в суставах при ревматоидном артрите несколько разноречивы. В то время как одни специалисты признают его тормозящее влияние на прогрессирование анатомической деструкции в суставах при суставных вариантах ЮРА, другие отмечают нарастание деструктивных изменений в суставах несмотря на клиническое улучшение на фоне приема препарата [26].

Метотрексат эффективен не только для лечения артрита, но и ревматоидного увеита [27, 28]. В ретроспективное исследование было включено 25 детей с ЮРА, ассоциированным с увеитом. Средняя продолжительность увеита составила 7,8 лет (от 1,8 до 15,8 лет), средний возраст дебюта ЮРА — 7,3 года (от 1,3 до 15,7 лет). Метотрексат был назначен в среднем через 11,4 мес (диапазон от 0 до 12 мес) после выявления увеита. Средняя доза метотрексата составила 15,6 мг/м² поверхности тела в неделю. Ремиссия увеита развивалась через 4,3 мес (1–12), средняя продолжительность ремиссии составила 10,3 мес (3–27). Суммарная продолжительность терапии метотрексатом у всех пациентов составила 661 мес, при этом ремиссия заболевания сохранялась у пациентов в течение 417 из 661 мес. Таким образом, данное

исследование свидетельствует о том, что метотрексат эффективен не только при артрите, но и при ревматоидном увеите [29].

Многолетнее применение метотрексата в ревматологической практике позволило хорошо изучить спектр его побочных эффектов. В настоящее время установлено, что соотношение эффективность/токсичность метотрексата существенно лучше, чем других противоревматических препаратов [4]. Фактически частота токсических реакций на фоне лечения метотрексатом приближается к таковой и даже ниже, чем при приеме некоторых НПВП. Тяжелые побочные реакции (пневмонит, тромбоцитопения, нарушение функции печени) чаще всего развиваются в течение первого года лечения метотрексатом, а в дальнейшем не отмечается кумулирование токсических реакций [1]. В целом побочные реакции, развивающиеся на фоне лечения метотрексатом, могут быть условно разделены на 3 основные категории:

- 1 — связанные с дефицитом фолатов (стоматит, супрессия кроветворения), которые корригируются при назначении фолиевой или фолининовой кислот;
- 2 — «идиосинкразические» или аллергические реакции (пневмонит), которые иногда купируются при прерывании лечения;
- 3 — связанные с накоплением полиглутаминированных метаболитов (поражение печени).

Имеются данные о достоверном снижении частоты и выраженности побочных явлений лечения метотрексатом (за исключением цитопении и поражения легких) при назначении фолиевой кислоты в дозе 5–50 мг в сутки. Наряду с фолиевой кислотой можно использовать фолинат кальция — синтетическую форму редуцированного метаболически активного коэнзима фолата (5-формилтетрагидрофолиевая кислота), для последующего расщепления которого необходимость в дигидрофолатредуктазе отсутствует. Препарат специально создан для преодоления метаболического блока, возникающего при введении высоких доз метотрексата, и используется как антидот при токсических реакциях на метотрексат и профилактически для снижения частоты и выраженности побочных действий лечения высокими дозами препарата [1]. По данным мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований, при назначении фолиевой кислоты в течение первых 6 мес лечения метотрексатом частота гастроэнтерологических побочных явлений снижается на 70% [1].

Терапевтические возможности метотрексата в лечении ЮРА не исчерпываются его применением в качестве монотерапии в стандартных дозах [30, 31]. На сегодняшний день он считается идеальным препаратом для комбинированной иммуносупрессивной терапии. Особый интерес вызывает изучение возможности комбинированной терапии метотрексатом и циклоспорином, который является одним из наиболее мощных лекарственных средств с селективной иммуносупрессивной активностью. В исследованиях было установлено, что сочетанный прием метотрексата и циклоспорино приводит к повышению концентрации метотрексата в плазме крови на 26% и снижению концентрации основного его метаболита (7-ОН-МТ) на 80% [32]. При этом какого-либо изменения метаболизма самого циклоспорино не наблюдается. Таким образом, в процессе комбинированной терапии метотрексатом и циклоспорином наблюдается новый, ранее не известный тип синергического действия лекарственных препаратов, который, с одной стороны, может обуславливать усиление противовоспалительного действия метотрексата, а с другой — ослаблять побочные

реакции, обусловленные накоплением токсического метаболита 7-ОН-МТ [32].

Эффективность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом оказалась выше, чем монотерапии каждым из этих препаратов в отдельности, а также монотерапии сульфасалазином [31]. Некоторые исследователи находят комбинацию циклоспорино с метотрексатом одной из наиболее многообещающих среди различных схем комбинированной базисной терапии при тяжелом ревматоидном артрите взрослых и ЮРА [33]. Сообщают о достижении 20, 50 и 70% улучшения и ремиссии у достоверно большего числа больных по сравнению с группами монотерапии, а также о значительной способности комбинированной терапии циклоспорино с метотрексатом приостанавливать прогрессирование анатомической деструкции в суставах [33].

Во взрослой ревматологической практике был предпринят ряд исследований по сравнению эффективности комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом с эффективностью монотерапии каждым из препаратов у больных ревматоидным артритом [1]. Так, по данным P. Tugwell и соавт., назначение комбинации циклоспорино с метотрексатом больным тяжелым ревматоидным артритом, рефрактерным к монотерапии метотрексатом, приводило к статистически значимому снижению числа припухших и болезненных суставов, снижению активности заболевания как по оценке врача, так и самого пациента [34]. A. Marchesoni и соавт. приводят данные исследования, в котором больные ранним ревматоидным артритом (продолжительностью болезни не более 2 лет), не получавшие ранее медикаментозного лечения, были разделены на две группы. Одной группе была назначена комбинированная терапия циклоспорином в дозе 3–4 мг/кг/сут и метотрексатом в дозе 10–20 мг/м² поверхности тела в неделю, другой — монотерапия метотрексатом в той же дозе. В группе комбинированной терапии частота достижения 70% улучшения по критериям АКР была в 2,5 раза выше, чем в группе монотерапии метотрексатом. Более того, результаты 12-месячного наблюдения позволяют говорить о значительной способности комбинированной терапии циклоспорино с метотрексатом тормозить процесс анатомической деструкции суставов: в группе метотрексата нарастание числа эрозий и степени сужения суставных щелей оказалось примерно в 2,5 раза выше, чем в группе комбинированной терапии [35]. G. F. Ferraccioli и соавт. приводят данные о том, что комбинированная терапия циклоспорином и метотрексатом эффективнее, чем монотерапия каждым из этих препаратов в отдельности, и снижает воспалительную активность заболевания у больных ранним ревматоидным артритом [36]. A. H. Gerards и соавт. сообщают о том, что назначение комбинации циклоспорино с метотрексатом достоверно лучше приостанавливает прогрессирование анатомической деструкции в суставах у больных ревматоидным артритом по сравнению с монотерапией циклоспорином [37]. В исследовании P. Sarzi-Puttini и соавт. сравнивались эффективность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом с монотерапией циклоспорином и комбинированным лечением циклоспорином и гидроксихлорохином у больных ранним тяжелым ревматоидным артритом. Анализ результатов исследования показал, что комбинированный прием циклоспорино с метотрексатом обеспечивал лучший контроль над клиническими симптомами заболевания и значительно эффективнее снижал скорость анатомической деструкции суставов по сравнению с двумя другими режимами терапии [38].

В детской ревматологической практике исследования по сравнению эффективности комбинированного лечения циклоспорином и метотрексатом с эффективностью монотерапии одним из препаратов единичны. Так, лишь А. Ravelli и соавт. приводят данные проведенного исследования, в котором 17 больным ЮРА, рефрактерным к терапии метотрексатом в дозе 15–25 мг/м² поверхности тела в неделю, была назначена комбинированная терапия циклоспорином и метотрексатом. Перед началом комбинированного лечения у всех пациентов отмечался активный полиартрит. На фоне терапии в сроки от 6 до 30 мес 30 и 70% улучшение было зарегистрировано у 47 и 29% больных, соответственно [39]. К сожалению, в данном исследовании комбинированная терапия циклоспорином и метотрексатом была назначена небольшому числу больных суставными вариантами ЮРА. Между тем возможное использование этой комбинации у детей с системными вариантами ЮРА имеет особое значение, поскольку именно системные проявления болезни считаются угрожающими для жизни. Их наличие служит фактором риска развития тяжелого инвалидизирующего поражения суставов, и лишь циклоспорин признается препаратом, контролирующим системные проявления заболевания.

В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН накоплен уникальный опыт применения метотрексата в различных дозовых режимах у больных ЮРА [40]. Нами проводилась оценка эффективности пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю у больных тяжелым системным вариантом ЮРА. В исследование было включено 80 детей (32 мальчика и 48 девочек). Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от характера иммуносупрессивной терапии. В основную группу вошло 40 пациентов с системным вариантом ЮРА, получавших циклоспорин в дозе 3,5–4,0 мг/кг массы тела в сутки, и пульс-терапию метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю. Группу сравнения составили 40 больных с системным вариантом ЮРА, получавших комбинированную терапию циклоспорином в дозе 3,5–4,0 мг/кг массы тела в сутки и метотрексат в стандартной дозе (не более 15 мг/м² поверхности тела в неделю). Результаты исследования показали, что у 65% пациентов основной группы через 3 мес от начала терапии была зафиксирована стадия неактивной болезни, у 20% пациентов активность заболевания соответствовала I степени, и лишь у 15% больных сохранялась II степень активности заболевания. В дальнейшем у больных, продолжающих лечение, наблюдалось снижение общей активности процесса: через 6 мес после начала комби-

нированной терапии клинико-лабораторная ремиссия отмечалась у 70% пациентов, I степень активности заболевания — у 20%, II степень активности — у 15% больных [40].

Внедрение в практику ревматолога новой группы препаратов — генно-инженерных биологических агентов, в первую очередь ингибиторов ФНО α, также позволило оценить метотрексат как идеальный препарат для комбинированной терапии [41–43]. Выявлено синергическое действие метотрексата и антител к ФНО α, проявляющееся в увеличении длительности клинического улучшения. Примечательно, что одна из причин синергического действия может быть связана со способностью метотрексата снижать иммуногенность антител [43]. Результаты крупных рандомизированных исследований показывают, что частота стойкой ремиссии при лечении комбинацией метотрексата с каждым из блокаторов ФНО α (инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом) при наблюдении в течение 2–3 лет была сопоставима и составляла около 50% [44–46]. В настоящее время доказано, что комбинация метотрексата с препаратом растворимых рецепторов к ФНО α усиливает эффективность терапии и увеличивает процент больных ЮРА, достигших ремиссии [47].

Заключение

Широкое использование метотрексата в клинической практике для лечения хронических воспалительных заболеваний человека (в первую очередь ревматических) явилось одним из наиболее ярких достижений медицины конца XX века и по значимости немногим уступает внедрению в практику ГК и НПВП. Применение метотрексата для лечения ревматоидного артрита позволило изменить прогноз этого тяжелого инвалидизирующего заболевания. На сегодняшний день метотрексат признан «золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита и эффективность всех новых препаратов не должна уступать эффективности метотрексата. В результате многочисленных исследований показано, что применение метотрексата в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю позволяет значительно снизить воспалительную активность ревматоидного процесса, а иногда и индуцировать клинико-лабораторную ремиссию заболевания. Для достижения максимального эффекта целесообразно подкожное или внутримышечное введение препарата. Метотрексат является идеальным препаратом для комбинированной иммуносупрессивной терапии. Обладая синергическим действием, он значительно увеличивает «выживаемость» и эффективность терапии ингибиторами ФНО α, не увеличивая частоту побочных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. Textbook of paediatric rheumatology, 5th ed. — Elsevier Saunders, 2005.
2. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ревматоидный артрит. Этиология, патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. — М.: Веди, 2007. — 359 с.
3. Kroot E. J. A., van Leeuwen M. A., van Rijswijk M. H. et al. No increased mortality in patient with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow-up from disease onset // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000; 59: 954–958.
4. Kutukculer N., Caglayan S., Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF-α, IL-1-α, IL-6) and T-cell derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: Correlations with clinical and laboratory parameters // *Clin. Rheumatol.* — 1998; 17: 288–92.
5. Mangge H., Kenzian H., Gallist S. et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis: correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes // *Arthritis Rheum.* — 1995; 38: 211–20.
6. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 25–71, 120–140.
7. Fleischmann R. Safety and efficacy of disease-modifying antirheumatic agents in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis // *Expert Opin. Drug. Saf.* — 2003; 2 (4): 347–365.
8. Алексеева Е. И., Шихбазян И. Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита // *Аутоиммунные болезни.* — 2002; 5: 127.
9. Hashkes P. J., Laxer R. M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // *JAMA.* — 2005; 294 (13): 1671–1684.

10. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. — М.: М-Сити, 1996. — 345 с.
11. Alarcon G.S. Methotrexate: Its use for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In *Arthritis and Allied Conditions. A Text book of rheumatology*, 13th Edition / ed. W.J. Koopman. — Baltimore, Philadelphia, London: Williams & Wilkins, 1997; 1: 679–98.
12. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate // *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.* — 1997; 23: 739–755.
13. Furst D.E. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis // *Br. J. Rheumatol.* — 1997; 36: 1196–1204.
14. Bologna C., Viu P., Picot M.C. et al. Long-term follow-up of 453 rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: an open, retrospective, observational study // *Brit. J. Rheumatol.* — 1997; 36: 535–540.
15. Scott D.L., Symmons D.P., Coulton B.L., Popert A.J. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years // *Lancet.* — 1987; 1: 1108–1111.
16. Tambic-Bukovac L., Malcic I., Prohic A. Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis // *Rheumatism.* — 2002; 49 (1): 20–24.
17. Cassidy J.T. Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis // *J. Pediatr.* — 1998; 133: 179–180.
18. Ramanan A.V., Whitworth P., Baidam E.M. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis // *Arch. Dis. Child.* — 2003; 88: 197–200.
19. Yokota S. Classification and treatment strategy for juvenile idiopathic arthritis // *Therapy.* — 1999; 81: 766–772.
20. Giannini E.H., Brewer E.J., Kuzmina N. et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1992; 326: 1043–1049.
21. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2000; 43 (8): 1849–1857.
22. Silverman E., Mouy R., Spiegel L. et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2005; 352: 1655–1666.
23. Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V. et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate // *Arthritis Rheum.* — 2004; 50: 2191–2201.
24. Tukova J., Chladek J., Nemcova D. et al. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2009; 27 (6): 1047–1053.
25. Alsufyani K., Ortiz-Alvarez O., Cabral D.A. et al. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate // *J. Rheumatol.* — 2004; 31 (1): 179–182.
26. Ravelli A., Viola S., Migliavacca D. et al. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis // *J. Pediatr.* — 1999; 135 (3): 316–20.
27. Heiligenhaus A., Mingels A., Heinz C., Ganser G. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2007; 17 (5): 743–748.
28. Foeldvari I., Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis // *J. Rheumatol.* — 2005; 32 (2): 362–365.
29. Chikanza I.C. Juvenile rheumatoid arthritis: therapeutic perspectives // *Paediatr. Drugs.* — 2002; 4 (5): 335–348.
30. Johnsen V., Forre O., Haga H.J. et al. Combination therapy in rheumatoid arthritis // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* — 2003; 123 (11): 1511–1513.
31. Dougados M., Combe B., Cantagrel A. et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components // *Ann. Rheum. Dis.* — 1999; 58: 220–225.
32. Garrood T., Scott D.L. Combination therapy with disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis // *BioDrugs.* — 2001; 15 (8): 543–561.
33. Tugwell P., Pincus T., Yocum D. et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis // *N. Eng. J. Rheumatol.* — 1995; 333 (3): 137–142.
34. Marchesoni A., Batafarano N., Arreghini M. et al. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone // *Rheumatol.* — 2003; 42 (12): 1545–1549.
35. Ferraccioli G.F., Gremese E., Tomietto P. et al. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years // *Rheumatol.* — 2002; 41: 892–898.
36. Gerards A.H., Landewe R.B.M., Prins A.P.A. et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003; 62: 291–296.
37. Sarzi-Puttini P., D'Ingianna E., Fumagalli M. et al. An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* — 2005; 25 (1): 15–22.
38. Ravelli A., Moretti C., Temporini F. et al. Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2002; 20 (4): 569–572.
39. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Эффективность пульс-терапии метотрексатом у больных тяжелым системным ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008; 7 (1): 29–34
40. St. Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2004; 11: 3432–3443.
41. Van der Kooij S.M., Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K. et al. Clinical and radiological efficacy in fourth different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis: 3-year follow-up of the BeSt Study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007; 66 (2): 91.
42. Van der Kooij S.M., Allaart C.F., de Vries-Bouwstra J.K. et al. Remission induction in Early Rheumatoid Arthritis with initial infliximab and methotrexate therapy: 4-year follow-up data of the disease course after infliximab discontinuation in the BeSt trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007; 66 (2): 192.
43. Van der Kooij S.M., Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K. et al. Initial versus delayed treatment with infliximab plus methotrexate in in patients with early rheumatoid arthritis: results from the BeSt Study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007; 66 (2): 53.
44. Breedveld F., Weisman M., Kavanaugh A. et al. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment // *Arthritis Rheum.* — 2006, 54: 26–37.
45. Van der Heijde D., Klareskog L., Rodriguez-Valverde V. et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. two-year clinical and radiographic Results from the TEMPO Study, a double-blind, randomized trial // *Arthritis Rheum.* — 2006, 54: 1063–1074.
46. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1998; 41: 1552–1563.
47. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 2000; 342: 763–769.

И.В. Андреева

НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии

Современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* Bb-12 в педиатрической практике

Контактная информация:

Андреева Ирина Вениаминовна, старший научный сотрудник, доцент, кандидат медицинских наук

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, а/я 5, тел.: (4812) 61-13-01, e-mail: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Статья поступила: 12.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

50

В настоящее время достаточно широко распространено профилактическое и терапевтическое применение пробиотиков при самых различных патологических состояниях, однако доказанной эффективностью они обладают лишь при некоторых заболеваниях. В данном обзоре представлены сведения об эффективности использования двух пробиотических микроорганизмов (*L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12) в педиатрической практике. Суммированы имеющиеся на сегодняшний день доказательные данные относительно эффективности использования пробиотиков для лечения острой диареи, профилактики антибиотик-ассоциированной диареи и нозокомиальных инфекций, определено место *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12 в профилактике инфекций дыхательных путей и ЖКТ у детей, рассмотрено лечебное и профилактическое использование пробиотиков при аллергических заболеваниях и других нозологических формах. Отдельное внимание уделено вопросам безопасности пробиотиков.

Ключевые слова: дети, пробиотики, лактобактерии, бифидобактерии, безопасность.

В настоящее время во всем мире отмечается повышенный интерес населения и врачей к лечебному и профилактическому применению пробиотиков. Согласно определению ВОЗ, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах ока-

зывают благотворное влияние на здоровье человека [1]. Термин «пробиотики» в настоящее время применяют преимущественно для обозначения фармакологических препаратов или биологически активных добавок (БАД), содержащих штаммы одного или нескольких представи-

I.V. Andreyeva

Scientific Center of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical Academy

Evidence-based data on effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium lactis* Bb-12 in pediatric practice

Prophylactic and therapeutic administration of prebiotics in treatment of different disorders is used very often nowadays. However, this kind of a treatment confirmed its efficacy in only several diseases. The review presents the data on efficacy of two probiotic microorganisms (*L. rhamnosus* GG and *B. lactis* Bb-12) in pediatric practice. Author summarizes and analyzes existing evidence-based data on efficacy of probiotics in treatment of acute diarrhea, prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea and nosocomial infections. *L. rhamnosus* GG and *B. lactis* Bb-12 have their own place in prophylaxis of infections of airways and gastrointestinal tract. Administration of probiotics for treatment and prophylaxis of allergic and other diseases is reviewed. Safety of probiotics is described as well.

Key words: children, probiotics, lactobacteria, bifidobacteria, safety.

телей нормальной микрофлоры человека и оказывающих положительное влияние на организм человека.

Проведенные многочисленные клинические исследования пробиотиков свидетельствуют о наличии у них целого ряда положительных эффектов для здоровья человека. Тем не менее конкретный профилактический или лечебный эффект может быть приписан только определенному штамму, доказательства эффективности применения которого были получены в адекватных контролируемых клинических исследованиях, и данный эффект не должен переноситься на другие штаммы этого же вида [2].

Основные пробиотики — это бифидо- и лактобактерии, которые являются наиболее типичными представителями нормальной микрофлоры человека [3]. В данной публикации речь пойдет о двух представителях рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* — *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) и *Bifidobacterium lactis* Bb-12 (ATCC 25527), одних из наиболее изученных штаммов пробиотических микроорганизмов с установленными положительными эффектами на здоровье человека [4].

B. lactis относится к виду *B. animalis*, который входит в состав рода *Bifidobacterium* (семейство *Bifidobacteriaceae*). Полное название подвида — *Bifidobacterium animalis lactis*. *B. lactis* содержится в естественной биопленке кишечника здоровых людей и обеспечивает колонизационную резистентность (т.е. устойчивость к колонизации кишечника патогенными микроорганизмами) [5]. Наиболее известным пробиотическим штаммом является *B. animalis lactis* Bb-12 ATCC 25527 (входит в состав БАД «Бифиформ Бэби», «Бифиформ Малыш», «Бифиформ Комплекс», компания «Ферросан А/С», Дания и др.).

L. rhamnosus относится к роду *Lactobacillus* (семейство *Lactobacillaceae*). Штамм *L. rhamnosus* ATCC 53103 (синонимы *Lactobacillus* GG и LGG) был выделен из кишечника здорового человека в 1983 г. и запатентован в 1985 г. S. Gorbach и B. Goldin (аббревиатура «GG» в наименовании штамма взята от первых букв их фамилий) [6]. В патенте и более поздних публикациях S. Gorbach и B. Goldin отмечают, что данный штамм устойчив к воздействию соляной кислоты желудочного сока и желчи, поэтому после приема внутрь *L. rhamnosus* GG остается жизнеспособным при прохождении через ЖКТ, обладает высокой способностью адгезии к эпителию слизистой оболочки кишечника и продуцирует молочную кислоту [7, 8]. В настоящее время штамм *L. rhamnosus* GG входит в состав целого ряда пробиотических и кисломолочных продуктов, распространенных в странах Европы, США и в России. Кроме этого, существуют БАД к пище, содержащие данный пробиотический штамм (например, «Бифиформ Малыш», «Бифиформ Комплекс»). В 2010 г. в России зарегистрировано новое лекарственное средство для детей с 3 лет, содержащее *B. lactis* Bb-12 и *L. rhamnosus* GG, — «Бифиформ Кидс» («Ферросан А/С», Дания).

Эффективность использования *B. lactis* Bb-12 и *L. rhamnosus* GG при различных нозологических формах в педиатрической практике продемонстрирована в целом ряде клинических исследований.

Острая диарея

В связи с увеличением резистентности возбудителей кишечных инфекций к антибиотикам в последнее вре-

мя возникла необходимость поиска новых методов лечения диареи. Непатогенные микроорганизмы (пробиотики) колонизируют стенку кишечника и ограничивают избыточный рост патогенных бактерий, а конкуренция за рецепторы слизистой уменьшает адгезию и рост энтеротоксичных грамотрицательных анаэробов и энтеропатогенных вирусов. Лакто- и бифидобактерии секретируют вещества, обладающие антибактериальными свойствами, снижают кислотность кишечного содержимого, позволяя «полезным» бактериям размножаться на поверхности слизистой [9]. Кроме того, *L. rhamnosus* GG обладает иммуномодулирующим эффектом, может уменьшать выраженность воспаления в кишечной стенке [9].

В настоящее время в электронной базе данных Национальной медицинской библиотеки США цитируются результаты более 40 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и 5 мета-анализов, посвященных применению пробиотиков для профилактики и лечения острой диареи у детей. Так, Европейским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) было проведено крупномасштабное исследование по применению *L. rhamnosus* GG в лечении среднетяжелой и тяжелой острой диареи у детей [10]. В исследовании приняли участие 287 детей в возрасте от 1 до 36 мес из 10 стран. Пациенты, получавшие стандартное лечение — регидратационную терапию, — были рандомизированы на прием *L. rhamnosus* GG или плацебо. На фоне применения лактобактерий отмечалось сокращение длительности диареи в среднем на 14 ч, а у детей с ротавирусной этиологией диареи — на 20 ч, сокращались сроки пребывания в стационаре и вероятность длительной персистенции [10].

Аналогичное РКИ у 137 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет с острой диареей было проведено в России (Петрозаводск). Результаты этого исследования показали, что применение *L. rhamnosus* GG сокращает продолжительность заболевания на 1 сут у пациентов с ротавирусной диареей, но не с диареей бактериальной этиологии [11]. Еще в одном РКИ применение *L. rhamnosus* GG у детей (средний возраст 13 мес) с водянистой диареей сокращало персистирование заболевания: на 2-е сут симптомы отмечались у 31% — в группе пробиотика и 75% — в группе плацебо ($p < 0,01$). Кроме того, было отмечено уменьшение количества эпизодов рвоты [12].

В 2002 г. опубликован мета-анализ РКИ, в которых изучалось применение стандартной регидратационной терапии в сочетании с пробиотиками в лечении острой диареи у детей. Бактериальная этиология диареи отмечалась у небольшого количества пациентов, а в 10–100% случаев имела место ротавирусная инфекция. В исследованиях применялись следующие пробиотики: *L. rhamnosus* GG (9 исследований); *B. infantis*, *B. subtilis*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. delbrückii*, *L. reuteri*, *Saccharomyces boulardii* и *Streptococcus thermophilus* ($n = 9$). В большинстве случаев выявлено уменьшение продолжительности заболевания на 0,6–1,0 день, в то время как в 3 исследованиях наблюдалось сокращение продолжительности диареи на 1,5–3 дня. Следует отметить, что при применении лактобактерий наблюдалось наибольшее сокращение продолжительности диареи — на 1,1 дня [13].

В другом мета-анализе выявлено уменьшение количества дефекаций на 1,6 в сут ко 2-му дню лечения при использовании лактобактерий по сравнению с группой контроля и сокращение продолжительности диареи у детей в среднем на 0,7 дня [14].

Таким образом, можно утверждать, что применение пробиотика *L. rhamnosus* GG является целесообразным дополнением к регидратационной терапии в лечении острой инфекционной диареи у детей.

Профилактика развития кишечных колик

В 2004 г. результаты проспективного двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, в котором приняли участие 118 здоровых детей в возрасте от 3 до 24 мес, доказали, что длительное (в течение более 200 дней) применение штаммов *B. lactis* Bb-12 и *S. thermophilus* в составе молочной смеси обеспечивает статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение числа эпизодов кишечной колики или симптомов раздражительности у детей, получавших пробиотики, по сравнению с контрольной группой, а также снижает частоту назначения антибиотиков на фоне использования пробиотиков ($p < 0,001$). Исследование продемонстрировало также хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности *B. lactis* Bb-12 и *S. thermophilus* при длительном применении [15].

Профилактика нозокомиальных инфекций

Помимо лечебного эффекта при острой диарее использование *L. rhamnosus* GG эффективно и для профилактики нозокомиальной диареи и ротавирусного гастроэнтерита — наиболее частой формы нозокомиальной диареи у детей. Так, в РКИ у детей в возрасте от 1 до 36 мес, госпитализированных в стационар (диарея не являлась показанием к госпитализации), профилактическое назначение *L. rhamnosus* GG в сравнении с плацебо оказалось эффективно для предотвращения развития нозокомиальной диареи (частота нозокомиальной диареи составила 6,7% в группе детей, получавших лактобактерии, и 33% — в группе плацебо) и ротавирусного гастроэнтерита (2,2 и 16,7%, соответственно). Расчеты показали, что для предотвращения одного случая нозокомиальной диареи необходимо пролечить 4 пациентов [16].

В 2010 г. в журнале «Pediatrics» были опубликованы результаты крупномасштабного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, проведенного в Хорватии и посвященного изучению эффективности *L. rhamnosus* GG в профилактике нозокомиальных инфекций ЖКТ и дыхательной системы у 742 госпитализированных детей в возрасте от 1 до 18 лет [17]. Как оказалось, в группе использования *L. rhamnosus* GG ($n = 376$) отмечалось снижение относительного риска развития нозокомиальных инфекций ЖКТ на 40% по сравнению с группой плацебо ($n = 366$). Применение лактобактерий также приводило к снижению риска возникновения нозокомиальных инфекций дыхательной системы по сравнению с плацебо на 62%. Таким образом, назначение *L. rhamnosus* GG может быть рекомендовано в качестве эффективного профилактического средства, направленного на снижение риска возникновения нозокомиальных инфекций ЖКТ и дыхательной системы в детских стационарах [17].

Профилактика антибиотик-ассоциированной диареи

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) является частой нежелательной лекарственной реакцией антибактериальной терапии, причем ААД может протекать в различных формах — от нетяжелой самокупирующейся диареи до псевдомембранозного и фульминантного колита [18].

Применение пробиотиков для лечения и профилактики ААД обосновано с точки зрения патогенеза данного состояния [19]. Механизм действия лактобактерий при лечении и профилактике диареи заключается в стимуляции местного иммунитета слизистой кишечника (синтез иммуноглобулинов (Ig) А и G, высвобождение интерферона); выработке соединений, обладающих антимикробной активностью и препятствии адгезии энтеропатогенов к эпителиоцитам кишечника [20].

В исследовании Т. Arvola и соавт. 167 детей в возрасте от 2 нед до 13 лет (в среднем 4,5 года), получавших антибиотик по поводу инфекций дыхательных путей, были рандомизированы на применение *L. rhamnosus* GG или плацебо в течение 2 нед с момента начала антибактериальной терапии. Как оказалось, в группе применения лактобактерий отмечалось снижение частоты диареи на ~70% по сравнению с плацебо (5 и 16%, соответственно) [21]. Похожий результат был получен в другом исследовании с участием 202 детей в возрасте от 6 мес до 10 лет, получавших антибиотики внутрь: использование *L. rhamnosus* GG одновременно с антибиотиками привело к сокращению частоты развития диареи (8% — в группе лактобактерий и 26% — в группе плацебо) [22]. По данным мета-анализа, посвященного оценке роли различных пробиотиков в профилактике ААД у детей, использование *L. rhamnosus* GG снижает риск развития диареи на 71% [23]. Аналогичные результаты были получены еще в двух мета-анализах, в соответствии с которыми наиболее перспективными пробиотиками, продемонстрировавшими свою эффективность в профилактике ААД у детей, являются *L. rhamnosus* GG и дрожжевой грибок *S. boulardii* [24, 25].

Профилактика и лечение atopических заболеваний

Согласно одной из гипотез, причиной столь широкого распространения atopических заболеваний, таких как atopический дерматит и бронхиальная астма, являются качественные и количественные изменения кишечной микрофлоры. Так, у лиц с указанными заболеваниями было обнаружено повышенное содержание клостридий и сниженное содержание бифидобактерий в стуле [26–28].

Показано, что применение лакто- и бифидобактерий может стимулировать противовоспалительный и противоаллергический ответ, что, предположительно, обусловлено их способностью компенсировать нарушения состава микрофлоры и нормализовать проницаемость кишечной стенки [29, 30]. Не исключено, что возможные механизмы действия пробиотиков включают конкурентное микробное взаимодействие, продукцию антибактериальных метаболитов, изменение состояния слизистой кишечника и модуляцию иммунного ответа [31]. Согласно другой гипотезе, пробиотики усиливают специфический IgA-ответ и снижают выработку цитокинов, связанных с аллергическим воспалением [28].

Существует ряд клинических исследований, посвященных оценке профилактического и лечебного эффекта пробиотиков при atopических заболеваниях, проведенных в последние годы.

Профилактика atopической экземы

В РКИ 159 беременных женщин с atopией в анамнезе (atopическая экзема, ринит, бронхиальная астма у пациентки, ее ближайших родственников или мужа) получали *L. rhamnosus* GG или плацебо в течение 2–4 нед до родов [32]. В последующие 6 мес кормящие грудью матери (при естественном вскармливании) или непосредственно дети (при искусственном вскармливании) продолжали получать *L. rhamnosus* GG или плацебо. Первичным критерием оценки эффективности в рамках исследования была частота возникновения хронической рецидивирующей atopической экземы у ребенка (период последующего наблюдения — 2 и 4 года). При обследовании детей в возрасте 2 лет частота возникновения atopической экземы составляла 23% у детей, получавших пробиотик, по сравнению с 46% в группе плацебо (снижение риска на 49%; $p < 0,001$). В соответствии с полученными данными число пациентов, которое необходимо пролечить пробиотиком для предотвращения 1 случая atopической экземы составляет 4,5*. Аналогичная тенденция отмечалась и при повторном обследовании детей через 4 года от момента начала исследования: частота возникновения atopической экземы в сравниваемых группах составила 26 и 46%, что соответствует снижению риска на 43% [32]. Частота положительных кожных скарификационных проб на пищевые аллергены между группами не различалась (20% — в группе лечения пробиотиком и 18% — в контрольной группе). Последний факт свидетельствует о том, что использование пробиотиков не уменьшает выраженность сенсибилизации организма к пищевым аллергенам, а способствует тому, что сенсибилизация не проявляется клинически.

Еще в одном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, в котором приняли участие 62 пары (матери и дети с высоким риском возникновения atopии), также было показано, что назначение пробиотиков *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12 женщинам во время беременности и кормления грудью значительно (на 68%) снижало риск возникновения у ребенка atopической экземы в течение первых 2 лет жизни по сравнению с пла-

цебо (15 и 47%, соответственно; $p = 0,01$). Интересным является тот факт, что наиболее выраженный эффект от применения пробиотиков матерями отмечался у детей с повышенным уровнем IgE в пуповинной крови. При этом у матерей, получавших пробиотики во время беременности и лактации, отмечалось увеличение уровня противовоспалительного цитокина — трансформирующего фактора роста β_2 в молоке [33].

Важно отметить, что применение пробиотиков при беременности и грудном вскармливании включено в «Рекомендации по ведению пациентов с atopическим дерматитом», разработанные Американской академией дерматологии, и имеет самый высокий уровень доказательности — I (см. табл.) [34].

Лечение atopической экземы

В плацебоконтролируемом исследовании по оценке эффективности применения *L. rhamnosus* GG у детей с atopической экземой и аллергией на коровье молоко принял участие 31 ребенок в возрасте от 2,5 до 15,7 мес. Все дети получали питательную молочную смесь на основе высокогидролизованной сыворотки с добавлением или без добавления *L. rhamnosus* GG в течение 1 мес. Тяжесть заболевания оценивалась по шкале SCORAD. При оценке через 1 мес отмечено значительное снижение суммы баллов у детей, получавших пробиотик (с 26 до 15 баллов; $p = 0,008$) по сравнению с группой плацебо (с 21 до 19 баллов; $p = 0,89$) [30].

В другом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 27 детей (средний возраст — 4,6 мес) с atopической экземой, находившихся на грудном вскармливании, были переведены на искусственное вскармливание молочной смесью на основе высокогидролизованной сыворотки с или без добавления одного из двух штаммов пробиотиков: *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103) или *B. lactis* Bb-12 в течение 6 мес. Основными оцениваемыми критериями были распространенность, тяжесть и субъективные симптомы (зуд и нарушение сна) atopической экземы, оцениваемые с помощью шкалы SCORAD. Спустя 2 мес балльная оценка тяжести atopического дерматита по шкале SCORAD уменьшилась в обеих лечебных группах по сравнению с контрольной ($p = 0,002$). Так, оценка по шкале составляла 16 баллов перед началом исследования и уменьшилась в группе *B. lactis* Bb-12 до 0, а в группе

Таблица. Рекомендации женщинам во время беременности и после родов по профилактике atopии у ребенка [34]

Рекомендация	Уровень доказательности	Описание
Диета	I–II2	Отсутствие обоснованности строгой диеты и избегания контакта с аэроаллергенами
Исключение контакта с аэроаллергенами	I	
Длительное грудное вскармливание	II2	Отсутствие доказательств предотвращения atopии, отсрочка начала заболевания
Применение пробиотиков	I	Отсрочка начала заболевания

Примечание. I — хорошо организованные рандомизированные контролируемые исследования; II2 — хорошо организованные когортные исследования или аналитические исследования типа случай-контроль, проведенные более чем в одном центре.

* Статистический параметр «number needed to treat» (NTT) — число пациентов, которое надо пролечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода (в данном случае, развития atopической экземы).

L. rhamnosus GG — до 1, по сравнению с 13 баллами в контрольной группе [35].

В последнем исследовании с аналогичным дизайном 230 детей, страдающих атопическим дерматитом или атопической экземой и предполагаемой непереносимостью коровьего молока, получали либо *L. rhamnosus* GG либо плацебо в течение 4 нед. После окончания исследования у 120 детей была проведена двойная слепая плацебоконтролируемая проба на переносимость коровьего молока. Как оказалось, не было отмечено статистически значимых различий в изменении оценки по шкале SCORAD между исследуемыми группами непосредственно после окончания лечения и через 4 нед. Однако у детей, сенсибилизированных к белку коровьего молока (наличие специфических IgE), применение лактобактерий привело к более выраженному снижению оценки по шкале SCORAD, чем в группе плацебо (на 26 и 20 баллов, соответственно; $p = 0,036$), от исходного визита до оценки через 4 нед после завершения лечения [36]. Результаты этого исследования свидетельствуют, что у детей с клиникой атопической экземы применение *L. rhamnosus* GG облегчает симптомы заболевания именно в случае IgE-зависимой формы заболевания.

Профилактика инфекций дыхательных путей и ЖКТ

Инфекции дыхательных путей и ЖКТ по-прежнему остаются актуальной проблемой у детей, посещающих детские коллективы. Так, у детей, посещающих детские дошкольные учреждения, риск развития инфекций дыхательных путей и ЖКТ по сравнению с «домашними» детьми выше в 1,5–3,0 раза [37, 38]. Считается, что прием пробиотиков может улучшить иммунные свойства макроорганизма, особенно устойчивость к инфекционным заболеваниям дыхательной системы и ЖКТ.

Первое исследование, посвященное эффективности применения пробиотиков для профилактики инфекций дыхательных путей и ЖКТ, было опубликовано в 2001 г. [39]. В многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, проведенное в Финляндии, включали здоровых детей ($n = 571$) в возрасте от 1 до 6 лет (средний возраст — 4,6 года), посещающих детские центры дневного пребывания [39]. Дети были рандомизированы на получение молока, обогащенного *L. rhamnosus* GG на протяжении 7 мес в осенне-зимне-весенний период или на прием такого же по составу молока, но без пробиотика. Оказалось, что в группе детей, получавшей *L. rhamnosus* GG, отмечалось меньшее количество дней отсутствия в детском саду по болезни (соответственно, 4,9 и 5,8; $p = 0,03$), меньше случаев развития инфекций дыхательных путей (97 и 123; $p = 0,05$), ниже (на 17%) была частота осложненных случаев инфекций дыхательных путей, в том числе инфекций нижних отделов респираторного тракта. Кроме этого, детям основной группы по сравнению с контрольной реже требовалось проведение антибиотикотерапии по поводу острого среднего отита, острого синусита, острого бронхита или пневмонии (111 и 140 случаев, соответственно; $p = 0,03$). Период отсутствия симптоматики со стороны дыхательных путей был продолжительнее в группе применения лактобактерий по сравнению с контролем (5 и 4 нед; $p = 0,03$). В то же время не отмечено достоверных различий в дли-

тельности периода ремиссии симптомов поражения ЖКТ (25 и 24 нед; $p = 0,2$) [39].

В исследовании, проведенном в Хорватии, была продемонстрирована профилактическая эффективность *L. rhamnosus* GG. В ходе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования дети ($n = 281$), посещающие детские центры дневного пребывания, были рандомизированы на получение в течение 3 мес ферментированного молочного продукта, обогащенного *L. rhamnosus* GG, или такого же молочного продукта, но без лактобактерий. Оказалось, что применение *L. rhamnosus* GG снижает риск развития инфекций верхних дыхательных путей на 34%, заболеваний, продолжающихся более 3 дней, — на 43%, уменьшает количество дней с симптомами инфекции дыхательных путей ($p < 0,001$). Не было выявлено влияния употребления лактобактерий на снижение риска развития инфекций нижних дыхательных путей, инфекций ЖКТ, эпизодов рвоты и эпизодов диареи [40]. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование *L. rhamnosus* GG в качестве эффективной меры профилактики инфекций верхних дыхательных путей у детей, посещающих детские коллективы.

Первые месяцы жизни являются критическими для формирования иммунной системы ребенка, и вместе с этим представляют собой «окно» для проведения мероприятий по снижению риска заболеваний. Существует гипотеза, что определенные штаммы пробиотических микроорганизмов могут ускорить созревание иммунной защиты слизистых оболочек у детей, находящихся на искусственном вскармливании. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании приняло участие 72 ребенка в возрасте до 1-го года, находившихся на раннем искусственном вскармливании [41]. Дети получали молочную смесь, обогащенную *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12, или смесь с добавлением плацебо на протяжении первого года жизни. На 3, 7 и 12 мес жизни исследовалось общее количество клеток, секретирующих IgA, и количество клеток, секретирующих специфичные к коровьему молоку IgA. В конце первого года жизни проводился анализ сывороточных концентраций IgA-индуцирующего цитокина — трансформирующего фактора роста β_2 и растворимого рецептора sCD14. Количество клеток, секретирующих специфичные к коровьему молоку IgA, было выше у детей, получавших пробиотики, по сравнению с контрольной группой ($p = 0,045$). В возрасте 12 мес средние сывороточные концентрации sCD14 составили 1479 пг/мл у детей, получавших пробиотики, и 1291 пг/мл у детей, получавших плацебо ($p = 0,046$). Таким образом, добавление к искусственному питанию детей 1-го года жизни пробиотиков *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12 в момент введения в рацион коровьего молока приводит к более выраженной продукции специфичных для коровьего молока IgA, что может быть следствием повышенного образования растворимого рецептора sCD14.

Еще в одном РКИ, проведенном в Финляндии, оценивалась эффективность одновременного применения двух пробиотических штаммов (*L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12) в снижении риска возникновения инфекционных заболеваний у детей в возрасте до 1-го года [42]. В исследование включались дети, которым потребовался перевод на искусственное вскармливание, в возрасте до 2 мес.

Дети получали либо детскую молочную смесь, обогащенную пробиотиками *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12, либо молочную смесь без пробиотиков ежедневно до достижения ими возраста 12 мес. Основными оцениваемыми в ходе исследования параметрами были частота возникновения инфекций в раннем детском возрасте (до 7 мес) и частота рецидивирующих инфекций (3 и более) на первом году жизни. На протяжении первых 7 мес жизни острый средний отит перенесли 7 из 32 детей (22%), получавших пробиотики, и 20 из 40 в группе плацебо (снижение риска на 66%; $p = 0,014$); антибиотики назначались 10 (31%) и 24 (60%) детям, соответственно (снижение риска на 48%; $p = 0,015$). В течение первого года жизни у 9 (28%) детей в группе пробиотиков и у 22 (55%) — в группе плацебо отмечались рецидивирующие инфекции дыхательных путей (снижение риска на 49%; $p = 0,022$) [42]. Таким образом, *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12 могут рассматриваться в качестве эффективного и безопасного средства снижения частоты возникновения острого среднего отита, рецидивирующих инфекций дыхательных путей и использования антибиотиков у детей первого года жизни.

Влияние использования *B. lactis* Bb-12 на риск возникновения острых инфекционных заболеваний было изучено у здоровых детей первого года жизни [43]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 109 детей в возрасте 1-го мес были рандомизированы на получение

B. lactis Bb-12 ($n = 55$) или плацебо ($n = 54$) до достижения ими 8-месячного возраста. В ходе исследования регистрировались: тип вскармливания ребенка, использование пустышки, особенности режима кормлений, применение лекарственных средств, все признаки и симптомы острых инфекционных заболеваний. Исходные характеристики двух групп пациентов так же, как и продолжительность исключительно грудного вскармливания, были сопоставимыми. В ходе исследования не зарегистрировано статистически значимых различий между сравниваемыми группами в частоте возникновения симптоматики со стороны ЖКТ, частоте развития острого среднего отита или использования антибиотиков. В то же время меньшее число эпизодов инфекций дыхательных путей было отмечено у детей, получавших *B. lactis* Bb-12 по сравнению с контрольной группой (65 и 94%; снижение риска на 31%; $p = 0,014$) [43]. Таким образом, результаты данного исследования еще раз подтвердили профилактическую эффективность пробиотиков (а именно *B. lactis* Bb-12) в отношении инфекций дыхательных путей.

Профилактика кариеса

У *L. rhamnosus* GG продемонстрированы антагонистические эффекты в отношении многих патогенных микроорганизмов, включая *Streptococcus mutans*. *S. mutans* играет главную роль в разрушении зубов, переводя сахарозу в молочную кислоту. Кислая среда, создаваем

НОВИНКА! СПЕЦИАЛЬНЫЙ ПРОБИОТИК ДЛЯ ДЕТЕЙ С 3-Х ЛЕТ



Лекарственное средство
Регистрационное удостоверение
№ ЛСР-009020/10 от 31.08.2010г

- **Бифиформ® Кидс** - лекарственное средство для профилактики и лечения дисбактериозов и желудочно-кишечных расстройств у детей с 3-х лет
- **Бифиформ® Кидс** - содержит хорошо изученные лактобактерии LGG*, бифидобактерии и витамины группы В
- **Бифиформ® Кидс** - в виде жевательных таблеток, удобных для приема малышей

*Более 400 исследований по всему миру, J. Vanderhoof MD, E.M. Qugley 2008

мая в ротовой полости, является причиной уязвимости высокоминерализованной зубной эмали [44]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании оценивалась эффективность молока, обогащенного *L. rhamnosus* GG, в сравнении с обычным молоком в профилактике развития кариеса у детей [45]. В исследование было включено 594 ребенка в возрасте от 1 до 6 лет. Дети получали молоко с *L. rhamnosus* GG или обычное молоко 5 дней в нед на протяжении 7 мес. Состояние здоровья полости рта детей оценивалось на исходном визите и в конце исследования с использованием критериев ВОЗ. Риск развития кариеса рассчитывался на основании клинических и микробиологических данных, включающих определение количества *S. mutans* в зубной бляшке (массе из бактерий, остатков эпителиальных клеток и полимеров слюны, прикрепляющейся к эмали зуба) и слюне. Оказалось, что в группе, получавшей *L. rhamnosus* GG, в конце исследования отмечалось меньшее количество случаев кариеса и определялась меньшая степень колонизации *S. mutans*. Установлено, что *L. rhamnosus* GG снижает риск развития кариеса на 44% ($p = 0,01$), причем этот эффект был наиболее выражен у детей в возрасте от 3 до 4 лет [45]. Таким образом, молоко, содержащее пробиотик *L. rhamnosus* GG, может оказывать положительный эффект на здоровье полости рта у детей.

Безопасность пробиотиков

Большинство известных на настоящий момент пробиотических штаммов микроорганизмов являются частью нормальной микрофлоры организма млекопитающих или присутствуют в пищевых продуктах, уже потребляемых несколькими поколениями людей во всем мире. В этой связи эксперты ВОЗ, Управления по продуктам питания и лекарственным средствам (FDA, США) и Организации по продуктам питания и сельскому хозяйству при ООН (FAO) подчеркивают, что пробиотики в целом считаются безопасными и имеют так называемый GRAS статус (Generally Regarded As Safe). Наличие последнего означает, что пробиотики могут использоваться без ограничения в пищевой и фармацевтической промышленности [46].

Не было зарегистрировано случаев инфекционных осложнений, вызванных бифидобактериями, однако имеется несколько публикаций, описывающих случаи возникновения системных инфекций (эндокардит, сепсис, менингит, бактериемия, пневмония), вызванных лактобактериями, у пациентов с тяжелыми и жизнеугрожающими

заболеваниями или серьезными нарушениями со стороны иммунной системы [47–53]. Предрасполагающими факторами возникновения системных инфекций при применении пробиотиков были выраженная иммуносупрессия, предшествующая длительная госпитализация, предшествующее хирургическое вмешательство, а главным предиктором летальности являлись тяжелые основные заболевания [49].

В течение 5 лет (1995–2000 гг.) в Финляндии проводилась национальная программа мониторинга безопасности пробиотиков, целью которой была оценка возможного влияния увеличения применения пробиотиков (в частности, *L. rhamnosus* GG) на частоту возникновения бактериемии, вызванной лактобактериями. Данный штамм лактобактерий широко используется в Финляндии как пробиотик с 1990 г. Оказалось, лактобактерии были выделены в 0,02% случаев всех бактериологических исследований крови и в 0,2% случаев всех исследований крови с положительным результатом. Не было отмечено тенденций, свидетельствующих о росте частоты возникновения бактериемии, вызванной лактобактериями. Средняя частота бактериемии составила 0,3 случая на 100 тыс. жителей в год. Идентификация на уровне штаммов проведена в 66 случаях бактериемии, вызванной лактобактериями, и 48 штаммов были действительно микроорганизмами семейства *Lactobacillus*, из них 26 штаммов — *L. rhamnosus* и 11 изолятов — идентичные штамму *L. rhamnosus* GG. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что увеличение применения пробиотика *L. rhamnosus* GG не привело к росту частоты возникновения бактериемий, вызванных лактобактериями [54].

Заключение

Итоги хорошо организованных РКИ и мета-анализы их результатов свидетельствуют об эффективности пробиотического штамма *L. rhamnosus* GG в терапии детей с острой диареей, в профилактике нозокомиальных инфекций (в т.ч. нозокомиальной диареи), антибиотик-ассоциированной диареи, инфекций дыхательных путей, кариеса, в профилактике и лечении атопической экземы. Пробиотик *B. lactis* Bb-12 оказался эффективным для профилактики инфекций дыхательных путей, кишечных колик у детей раннего возраста, профилактики и лечения атопической экземы. Благоприятный профиль безопасности лакто- и бифидобактерий позволяет широко применять данные пробиотические микроорганизмы практически у всех категорий пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. — Cordoba, Argentina, 2001. — С. 1–34.
2. World Gastroenterology Organization practice guideline: Probiotics and prebiotics // Arab. J. Gastroenterology. — 2009; 10 (1): 33–42.
3. Holzapfel W.H., Haberer P., Geisen R. et al. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition // Am. J. Clin. Nutr. — 2001; 73 (2): 365–73.
4. Salminen S., Benno Y., de Vos W. Intestinal colonisation, microbiota and future probiotics? // Asia Pac. J. Clin. Nutr. — 2006; 15 (4): 558–62.
5. Van der Waaij D. Colonization resistance of the digestive tract — mechanism and clinical consequences // Nahrung. — 1987; 31 (5–6): 507–17.
6. Silva M., Jacobus N.V., Deneke C. et al. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain // Antimicrob. Agents. Chemother. — 1987; 31 (8): 1231–3.
7. Gorbach S.L., Goldin B.R. *Lactobacillus* strains and methods of selection // US Patent. N 4839281.
8. Conway P.L., Gorbach S.L., Goldin B.R. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells // J. Dairy. Sci. — 1987; 70 (1): 1–12.
9. Reid G., Jass J., Sebulski M.T. et al. Potential uses of probiotics in clinical practice // Clin. Microbiol. Rev. — 2003; 16 (4): 658–72.

10. Guandalini S., Pensabene L., Zikri M.A. et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000; 30: 54–60.
11. Shornikova A.V., Isolauri E., Burkanova L. et al. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and Lactobacillus GG for treatment of acute diarrhea // *Acta. Paediatr.* — 1997; 86 (5): 460–5.
12. Raza S., Graham S.M., Allen S.J. et al. Lactobacillus GG promotes recovery from acute nonbloody diarrhea in Pakistan // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1995; 14 (2): 107–11.
13. Huang J., Bousvaros A., Lee J. et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children, a meta-analysis // *Dig. Dis. Sci.* — 2002; 47 (11): 2625–34.
14. Van Niel C.W., Feudtner C., Garrison M.M. et al. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis // *Pediatrics.* — 2002; 109 (4): 678–84.
15. Saavedra J.M., Abi-Hanna A., Moore N. et al. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004; 79 (2): 261–7.
16. Szajewska H., Kotowska M., Mrukowicz J.Z. et al. Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants // *J. Pediatr.* — 2001; 138 (3): 361–5.
17. Hojsak I., Abdovic S., Szajewska H. et al. Lactobacillus GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections // *Pediatrics.* — 2010; 125 (5): e1171–7.
18. McFarland L.V. Diarrhea acquired in the hospital // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 1993; 22: 563–77.
19. Plummer S., Weaver M., Dee P. et al. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhea // *Int. Microbiol.* — 2004; 7 (1): 59–62.
20. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J. et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // *BMJ.* — 2002; 324 (7350): 1361.
21. Arvola T., Laiho K., Torkkeli S. et al. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study // *Pediatrics.* — 1999; 104 (5): e64.
22. Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L. et al. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children // *J. Pediatr.* — 1999; 135 (5): 564–8.
23. Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *CMAJ.* — 2006; 175 (4): 377–83.
24. Szajewska H., Ruszczynski M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Pediatr.* — 2006; 149 (3): 367–72.
25. Johnston B.C., Supina A.L., Ospina M. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007; (2): CD004827.
26. Isolauri E. Dietary modification of atopic disease: Use of probiotics in the prevention of atopic dermatitis // *Curr. Allergy. Asthma. Rep.* — 2004; 4 (4): 270–5.
27. Schmidt W.P. Model of the epidemic of childhood atopy // *Med. Sci. Monit.* — 2004; 10 (2): HY5.
28. Kalliomaki M., Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* — 2003; 3 (1): 15–20.
29. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Valerius N.H. et al. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis // *J. Pediatr.* — 2004; 145 (5): 612–6.
30. Majamaa H., Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 1997; 99 (2): 179–85.
31. Research suggests potential role for probiotics in treating allergy // *Infect. Dis. Childr.* — 2003; 3: 72.
32. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T. et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2003; 361 (9372): 1869–71.
33. Rautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2002; 109 (1): 119–21.
34. Hanifin J.M., Cooper K.D., Ho V.C. et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD) / American Academy of Dermatology Association «Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines» // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2004; 50 (3): 391–404.
35. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y. et al. Probiotics in the management of atopic eczema // *Clin. Exp. Allergy.* — 2000; 30 (11): 1604–10.
36. Viljanen M., Savilahti E., Haahtela T. et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial // *Allergy.* — 2005; 60 (4): 494–500.
37. Collet J.P., Burtin P., Gillet J. et al. Risk of infectious diseases in children attending different types of day-care setting // *Respiration* 1994; 61 (Suppl. 1): 16–9.
38. Nafstad P., Hagen J.A., Oie L. et al. Day care centers and respiratory health // *Pediatrics.* — 1999; 103: 753–8.
39. Hatakka K., Savilahti E., Ponka A. et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial // *BMJ.* — 2001; 322 (7298): 1327.
40. Hojsak I., Snovak N., Abdovic S. et al. Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Clin. Nutr.* — 2010; 29 (3): 312–6.
41. Rautava S., Arvilommi H., Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants // *Pediatr. Res.* — 2006; 60 (2): 221–4.
42. Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy — a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Br.J. Nutr.* — 2009; 101 (11): 1722–6.
43. Taipale T., Pienihakkinen K., Isolauri E. et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bb-12 in reducing the risk of infections in infancy // *Br. J. Nutr.* — 2010; 24: 1–7.
44. Loesche W.J. Microbiology of dental decay and periodontal disease. In: Baron's Medical Microbiology (4th Ed). — University of Texas Medical Branch, 1996.
45. Nase L., Hatakka K., Savilahti E. et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, Lactobacillus rhamnosus GG, in milk on dental caries and caries risk in children // *Caries. Res.* — 2001; 35 (6): 412–20.
46. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation)/Working Group. London, Ontario, Canada, 2002.
47. Mackay A.D., Taylor M.B., Kibbler C.C. et al. Lactobacillus endocarditis caused by a probiotic organism // *Clin. Microbiol. Infect.* — 1999; 5: 290–2.
48. Rautio M., Jousimies-Somer H., Kauma H. et al. Liver abscess due to a Lactobacillus rhamnosus strain indistinguishable from L. rhamnosus strain GG // *Clin. Infect. Dis.* — 1999; 28: 1159–60.
49. Salminen M.K., Rautelin H., Tynkkynen S. et al. Lactobacillus bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic L. rhamnosus GG // *Clin. Infect. Dis.* — 2004; 38 (1): 62–9.
50. Land M.H., Rouster-Stevens K., Woods C.R. et al. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy // *Pediatrics.* — 2005; 115 (1): 178–81.
51. De Groot M.A., Frank D.N., Dowell E. et al. Lactobacillus rhamnosus GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005; 24 (3): 278–80.
52. Robin F., Paillard C., Marchandin H. et al. Lactobacillus rhamnosus meningitis following recurrent episodes of bacteremia in a child undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *J. Clin. Microbiol.* — 2010; 48 (11): 4317–9.
53. Luong M.L., Sareyyupoglu B., Nguyen M.H. et al. Lactobacillus probiotic use in cardiothoracic transplant recipients: a link to invasive Lactobacillus infection? // *Transpl. Infect. Dis.* — 2010; 12 (6): 561–4.
54. Salminen M.K., Tynkkynen S., Rautelin H. et al. Lactobacillus bacteremia during a rapid increase in probiotic use of Lactobacillus rhamnosus GG in Finland // *Clin. Infect. Dis.* — 2002; 35 (10): 1155–60.

Д.С. Крючко, Е.Н. Байбарина, А.А. Рудакова

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

Открытый артериальный проток у недоношенного новорожденного: тактика неонатолога

Контактная информация:

Крючко Дарья Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения интенсивной терапии и реанимации отдела неонатологии и педиатрии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: (495) 438-22-77, e-mail: krdarya@gmail.com

Статья поступила: 12.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

Обзор литературных данных посвящен проблеме открытого артериального протока (ОАП) у недоношенных детей — одному из частых осложнений неонатального периода у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В статье анализируются современные сведения о патогенезе и подходах к диагностике заболевания, о терапии недоношенных детей с ОАП. Приведена сравнительная характеристика маркеров гемодинамической значимости ОАП, показана роль функционирования протока в формировании ряда заболеваний, характерных для недоношенных новорожденных. Представлены исследования, посвященные различным стратегиям консервативного и оперативного лечения детей с ОАП.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные, открытый артериальный проток, интенсивная терапия.

Стремительное развитие реанимации и интенсивной терапии новорожденных, совершенствование методик выхаживания недоношенных детей в последнее десятилетие обусловило существенное снижение младенческой смертности, но в то же время выявило новые проблемы в выхаживании новорожденных. Одна из них — открытый артериальный проток (ОАП). До октября 2008 г. в нашей стране не было официально зарегистрированных препаратов для медикаментозной терапии этого состояния, а хирургическая коррекция в неонатальном периоде у недоношенного ребенка не являлась общедоступной. Диагностические подходы и показания к терапии нередко были заимствованы

из протоколов ведения доношенных новорожденных с врожденными пороками сердца. До конца 90-х годов в отечественной литературе встречались лишь единичные упоминания о проблеме ОАП у недоношенных детей [1–3]. В результате в России до последнего времени отсутствовали единые диагностические и терапевтические подходы в отношении открытого артериального протока у недоношенных новорожденных. В связи с этим мы хотели бы обобщить международный и отечественный опыт в области физиологии персистирования артериального протока у недоношенных новорожденных, современных подходов к диагностике и терапии этого состояния.

D.S. Kryuchko, Ye.N. Baybarina, A.A. Rudakova

V.I. Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

Open arterial duct in premature newborn: tactics of neonatologist

Literature review discusses the problem of open arterial duct (OAD) in premature newborns — one of frequent complications of neonatal period in newborns with very low and extremely low body weight. The article analyzes modern data on pathogenesis and approaches to the diagnostics of the disorder, and on therapy of premature children with OAD. Authors present the characteristics of hemodynamic markers of OAD; the role of OAD's function in formation of several disorders typical in premature newborns is described as well. Studies of different strategies of conservative and surgical treatment of children with OAD are analyzed.

Key words: newborns, premature newborn, open arterial duct, intensive treatment.

Историческая справка

Впервые фетальное кровообращение было описано Галеном (130–200 гг. н.э.). В 1583 г. итальянский врач и анатом Леонардо Боталло повторно обнаружил и описал сосуд, соединяющий аорту и легочную артерию, и назвал его артериальным протоком. Базельской спецификацией 1895 г. открытию присвоено имя — боталлов проток. Об установлении клинического диагноза ОАП впервые сообщил Bernuts в 1847 г. В 1907 г. Munro выступил на заседании Филадельфийского хирургического общества с идеей оперативного лечения ОАП. Первую в мире успешную операцию по закрытию ОАП у 7-летнего пациента в 1938 г. выполнил хирург R. Gross. Первая подобная успешная операция в нашей стране была выполнена в 1948 г. А. Н. Бакулевым.

Впервые операция по закрытию артериального протока у недоношенного ребенка весом 1413 г была проведена в 1963 г. С этого момента до 1976 г., когда впервые для закрытия ОАП был применен индометацин, хирургическое лечение оставалось единственным способом терапии ОАП у недоношенных детей. С 1995 г. помимо индометацина с целью закрытия ОАП используется также ибупрофен, имеющий ряд преимуществ. В октябре 2008 г. в России был зарегистрирован первый препарат для закрытия ОАП у недоношенных детей — ибупрофен для внутривенного введения — Педеа (Merckle GmbH, Германия).

Распространенность

ОАП — одно из патологических состояний, характерных для глубоко недоношенных новорожденных, особенно тех, кто страдает респираторным дистресс-синдромом (РДС). Частота встречаемости ОАП обратно пропорциональна гестационному возрасту и весу детей. Потребность в лечении ОАП у новорожденных с гестационным возрастом < 28 нед и весом < 1000 г составляет 55–70% [4]. По данным А. А. Fanaroff и соавт., частота гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у новорожденных с очень низкой массой тела составляет от 13% — у детей с весом 1251–1500 г, до 49% — у новорожденных с весом 501–750 г [5]. Диагноз ОАП ставится обычно в том случае, если проток не закрывается самостоятельно к 72 ч жизни [6, 7].

Артериальный проток является одним из основных компонентов кровообращения плода; это сосуд, соединяющий левую легочную артерию и нисходящую аорту. Высокое легочное сосудистое сопротивление (вследствие констрикции легочных артериол, сдавления их ателектазированной тканью легких) и низкое сопротивление сосудов плаценты поддерживает направление тока крови справа налево через артериальный проток и обратно к плаценте [8, 9].

Направление шунтирования крови

Вопросы терминологии

Вопрос о направлении тока крови по артериальному протоку является основополагающим для определения клинической значимости шунта. Существует распространенное заблуждение о том, что у недоношенных детей после рождения давление в системе легочной артерии настолько высокое, что в первые дни жизни сброс крови по сосуду

незначителен, а при РДС имеет право-левое направление (как у плода). На самом деле давление в легочной артерии настолько высокое только у небольшой части недоношенных новорожденных. У большинства из них артериальное давление значительно превышает давление в легочной артерии, что определяет направление шунтирования крови преимущественно слева направо [10].

В иностранной литературе термин «открытый артериальный проток» (*patent ductus arteriosus*) определяет шунтирование крови слева направо — из нисходящей аорты в легочную артерию. Шунтирование крови в обратном направлении — из легочной артерии в аорту является составной частью синдрома персистирующего фетального кровообращения (*persistent fetal circulation*) в условиях персистирующей легочной гипертензии. В сущности, этот термин и определяет направление тока крови, так как у плода никогда не происходит лево-правого шунтирования. В то же время, согласно МКБ-10, для обозначения «задержки закрытия артериального протока у новорожденного» используется термин «стойкое фетальное кровообращение у новорожденного» (код P29.3). Следует обратить внимание на тот факт, что две формы патологии, имеющие различные клинические признаки и требующие разного лечения, имеют одинаковый код. В 2009 г. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины рекомендовала расширение перечня диагнозов до трехзначного уровня: использование кода P29.3.1 — для задержки закрытия артериального протока у новорожденного и кода P29.3.2 — для стойкого фетального кровообращения (персистирующей легочной гипертензии) у новорожденного. Для обозначения персистирующего артериального протока или врожденной аномалии развития сердца используется код Q25.0 — «открытый артериальный проток» в разделе «Врожденные аномалии (пороки развития) крупных артерий» [11].

Регуляция тонуса стенки артериального протока

Атенатальное функционирование артериального протока достигается в результате равновесия между двумя группами факторов, способствующих закрытию протока и поддерживающих его открытым. Факторы, антенатально обеспечивающие повышение тонуса ОАП изучены мало. К ним относится, например, уровень содержания внеклеточного кальция. Доказано, что чувствительность гладкомышечной стенки ОАП к контрактильному влиянию кальция значительно выше, чем у стенок аорты и легочной артерии. Кроме того, известно, что важную роль в формировании тонуса стенки артериального протока также играет эндотелин 1 [12, 13].

Факторы, способствующие поддержанию артериального протока открытым, изучены значительно лучше. В первую очередь, это высокое давление крови в просвете сосуда, обусловленное высоким сосудистым сопротивлением легочных артериол [13]. Стенка артериального протока чувствительна не только к действию простагландинов, вырабатываемых в самой стенке, но и к уровню циркулирующего простагландина E₂. Основным источником простагландинов является плацента, но катаболизм их происходит в ткани легких. Таким образом, у плода в условиях существенно сниженного легочного кровотока создаются предпосылки для высокой концентрации

простагландина в крови [14]. Клинически и в эксперименте доказана значительная роль эндогенного оксида азота, который также вырабатывается в стенке протока и поддерживает его открытым [15, 16]. Оксид углерода является вазодилататором и обнаруживается в эндотелии и мышечной стенке протока. Количество оксида углерода, вырабатываемое стенкой протока в обычных условиях, не может значительно повлиять на его тонус, в то же время при увеличении синтеза оксида углерода, например при эндотоксинемии, возможно проявление его вазодилатирующего эффекта [14]. Как гладкомышечный сосуд, артериальный проток реагирует снижением тонуса мышечной стенки на действие гипоксии. Относительно невысокое содержание кислорода в крови плода также поддерживает проток открытым [17]. Сочетание утолщения интимы с констрикцией сосуда вследствие повышения уровня кислорода в крови приводит к функциональному закрытию артериального протока после рождения (обычно в течение первых часов жизни). Анатомическое закрытие с дифференциацией и апоптозом клеток гладкомышечной оболочки в дальнейшем приводит к образованию артериальной связки (к 3–4 нед жизни) [18].

Артериальный проток после рождения

Перевязка пуповины и первый вдох — пусковой момент перестройки кровообращения новорожденного ребенка. Прекращение пупочного кровотока (связи с плацентой) приводит к резкому снижению уровня циркулирующих простагландинов и повышению системного артериального давления. Наполнение легких воздухом и начало газообмена снижает механическое сдавливание сосудов легких их тканью, повышает парциальное напряжение кислорода крови, то есть приводит к резкому увеличению легочного кровотока и снижению сопротивления легочных сосудов. Соответственно, направление тока крови по артериальному протоку меняется на лево-правое, а затем в условиях низкого легочного сопротивления ток крови по протоку прекращается полностью. Значительную роль также играет постнатальное повышение уровня парциального давления кислорода крови. Присутствующий в мембране клеток мышечной сосудистой оболочки цитохром P₄₅₀ играет роль рецептора в вазоконстрикторном влиянии кислорода на стенку протока. Кислород блокирует K⁺-каналы, что приводит к деполяризации мембран и повышению содержания внутриклеточного кальция в мышечной стенке сосуда и увеличению ее тонуса [13].

Сразу после рождения артериальный проток сужается, но довольно часто не происходит его немедленного закрытия. Большинство регистрируемых в первую неделю жизни ОАП закрываются спонтанно [19]. В то же время у недоношенных новорожденных, особенно у детей с экстремально низкой массой тела, часто наблюдается нарушение механизмов закрытия артериального протока. Даже если после рождения происходит закрытие сосуда, редко достигается этап глубокой ишемии мышечной стенки, что создает предпосылки для повторных открытий протока. Кроме того, отчетливо прослеживается связь между незрелостью новорожденного, РДС, инфекционными заболеваниями и риском персистирования ОАП [13, 19, 20].

Целый ряд механизмов в организме незрелого ребенка, описанных выше, способен поддерживать проток открытым и после рождения. К внутренним факторам относятся незрелая мышечная оболочка, вырабатываемые стенкой протока вазодилатирующие вещества (простагландины, эндогенный оксид азота). К внешним факторам относят: низкий уровень кортизола у недоношенных новорожденных (кортизол способствует снижению синтеза простагландинов и, соответственно, чувствительности стенки протока к их действию), высокий уровень циркулирующих простагландинов [21]. Одним из факторов, способствующих выбросу простагландинов в кровь, является искусственная вентиляция легких (ИВЛ), так как легочная ткань богата арахидоновой кислотой — предшественником простагландинов [22]. К возрасту 7 дней жизни уровень простагландинов в крови имеет тенденцию к снижению, что объясняет уменьшение эффективности ингибиторов циклооксигеназы в терапии ОАП. Позднее (старше 7 сут) повторное открытие артериального протока почти всегда обусловлено воспалительным процессом вследствие выделения провоспалительных цитокинов. Наибольшую роль в этом играет фактор некроза опухоли α . Этот медиатор воспаления, уровень которого достоверно повышен у новорожденных с поздним открытием артериального протока, запускает метаболический каскад, в конце которого находятся, в частности, эндогенный оксид азота и простагландины [23]. Время закрытия артериального протока у недоношенных новорожденных значительно варьирует. Ряд авторов отмечает, что чем быстрее происходит констрикция сосуда в первые часы после рождения, тем вероятнее спонтанное закрытие ОАП. Исключение составляют глубоко недоношенные новорожденные (гестационный возраст < 27 нед) [13].

Клинические признаки функционирования ОАП

Проявления ОАП зависят от выраженности лево-правого шунтирования крови и способности организма новорожденного компенсировать гемодинамические расстройства. К компенсаторным механизмам относят способность миокарда увеличивать сердечный выброс за счет возрастания силы и/или частоты сокращений и перераспределять замедленный кровоток путем снижения диастолического давления и спазма сосудов органов. Спектр осложнений можно разделить на две группы:

- связанные с повышенным кровенаполнением легких;
- вызванные гипоперфузией органов (почки, кишечник, мозг).

Вместе с тем, в течение первых часов жизни новорожденного, особенно при наличии респираторной патологии, относительно высокое легочное сосудистое сопротивление нивелирует гемодинамическую значимость шунтирования крови по артериальному протоку. Однако по мере снижения давления в легочной артерии повышается кровенаполнение легких и ухудшается их функция [24]. Показано также, что избыточное введение жидкости в первые часы жизни может привести к клинической манифестации ОАП [25].

К осложнениям, связанным с функционированием артериального протока относят РДС и потребность в ИВЛ, легочные кровотечения, бронхолегочную дисплазию, застойную сердечную недостаточность, внутрижелудоч-

ковые кровоизлияния, некротизирующий энтероколит и плохую переносимость энтерального питания, ретинопатию недоношенных, летальность [26–29].

Причинно-следственная связь между РДС и ОАП в значительной мере зависит от гестационного возраста новорожденного. Лишь у 11% новорожденных с гестационным возрастом ≥ 30 нед, страдающих РДС, в возрасте 4 сут жизни будет регистрироваться гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток. В то же время в группе новорожденных с тяжелым РДС и гестационным возрастом < 30 нед он отмечается в 65% случаев [15]. В основе негативного воздействия ОАП на легочную ткань лежит значительная перегрузка малого круга кровообращения вследствие возврата большей части крови к легким, минуя большой круг кровообращения, что приводит к интерстициальному отеку. Низкое онкотическое давление плазмы и высокая проницаемость стенок капилляров (характерные для недоношенных новорожденных) приводят к транссудации жидкости в просвет альвеолы, инактивации сурфактанта и усугублению РДС. В первые 24–72 ч жизни этот эффект нивелируется увеличением лимфатического оттока от легких. Если проток остается открытым дольше этого периода, происходят значительные нарушения механики легких и прогрессивное ухудшение газообмена [19].

Применение препаратов сурфактанта (обеспечивающих увеличение оксигенации крови после приема) само по себе не влияет на тонус стенки протока. Вместе с тем устранение респираторного ацидоза приводит к быстрому снижению легочного сосудистого сопротивления и ранней клинической манифестации ОАП. Кроме того, описанная гемодинамическая ситуация является причиной легочных кровотечений у новорожденных с ОАП, получавших сурфактант [30, 31]. Как показало исследование М. Kluckow и N. Evans, дети с легочным кровотечением демонстрировали достоверно более значимое шунтирование крови в легочную артерию и достоверно более высокие показатели легочного кровотока [32].

Доказана связь между функционированием ОАП и риском развития бронхолегочной дисплазии. Большинство новорожденных с ОАП требуют проведения длительной ИВЛ и дотации кислорода; кроме того, и частота ОАП увеличивается с уменьшением гестационного возраста. Таким образом, факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии и терапевтические аспекты лечения ОАП совпадают. В ряде исследований доказано, что функционирование ОАП независимо и особенно в сочетании с инфекционным процессом является фактором риска формирования бронхолегочной дисплазии [23, 33]. Повторное позднее (в возрасте более 7 сут) открытие ОАП и длительное его функционирование достоверно чаще приводит к формированию бронхолегочной дисплазии, чем так называемый «ранний» ОАП, регистрируемый в первую неделю жизни [34]. Ряд авторов обращает внимание на тот факт, что при профилактическом применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для закрытия ОАП не происходит снижения частоты развития бронхолегочной дисплазии [35]. Вероятно, это связано с тем, что на формирование бронхолегочной дисплазии в большей степени влияет длительность функционирования ОАП, а не сам факт его наличия. Кроме того, высказывается предположение, что функциониро-

Педеа®

Ибупрофен для внутривенного введения – 5 мг/мл



**Для медикаментозного закрытия
гемодинамически значимого
открытого артериального протока
у недоношенных новорождённых**

NYCOMED

Информация для специалистов здравоохранения.
Пер. № МЗ РФ: ЛСП-008162/05 от 16.10.2008.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
ул. Усачева, 2, стр 1, Москва, Россия, 119048
т.: (495) 933 5511, 502 1626, ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru

вание ОАП может быть некоторым маркером незрелости, в том числе и легочной ткани.

ОАП является одной из наиболее частых причин непереносимости энтерального питания у детей с очень низкой массой тела (< 1500 г) в первые дни жизни. Развитие некротизирующего энтероколита, обусловленного функционированием ОАП, происходит в первые 5 дней жизни [7]. Лево-правое шунтирование крови через ОАП приводит к недостаточному поступлению крови, «обкрадыванию» мезентериального кровотока и гипоперфузии ЖКТ. В эксперименте доказано, что недоношенные с ОАП имеют достоверно более низкий базовый мезентериальный кровоток, который, однако, увеличивается при энтеральном кормлении [36, 37]. Исследования разных лет показали, что ОАП является фактором риска формирования некротизирующего энтероколита, независящим от гестационного возраста и веса [38]. Вместе с тем опубликованы результаты ретроспективного исследования, согласно которым различий в частоте возникновения некротизирующего энтероколита у детей с ОАП и без него нет [39].

У новорожденных с ОАП регистрируется выраженная флуктуация мозгового кровотока и снижение конечной диастолической и средней скоростей кровотока. Результатом этих нарушений могут стать внутрижелудочковые кровоизлияния и гипоксически-ишемическое поражение головного мозга. Причем именно раннее шунтирование крови по артериальному протоку приводит к значительному обеднению мозгового кровотока, а в дальнейшем — к увеличению частоты внутрижелудочковых кровоизлияний. Достоверна связь между диаметром артериального протока и низким системным кровотоком в первые 5 ч жизни, в возрасте 12 ч жизни эта связь уже не отмечается [40].

Диагностика ОАП

Клиническая картина функционирования ОАП у недоношенного новорожденного неспецифична. Такие признаки, как систолический шум, усиленный сердечный толчок, скачущий пульс, у недоношенных новорожденных имеют низкую чувствительность в диагностике ОАП в первые дни жизни. Их значимость возрастает после 4 сут. При этом гемодинамическая значимость опережает появление клинической симптоматики в среднем на 2 дня (от 1 до 4 дней) [41]. Другим классическим признаком ОАП принято считать большую величину изменения артериального давления, особенно систоло-диастолическую разницу. Однако у недоношенных новорожденных, обследованных в течение первой недели жизни, не выявлено разницы в показателях артериального давления при ОАП и без него. Доказано, что функционирование ОАП приводит к снижению как систолического, так и диастолического артериального давления. В результате у детей с ОАП наблюдалось достоверно более низкое среднее артериальное давление, но в то же время не отмечено разницы в показателях пульсового давления [42].

Точная диагностика наличия и гемодинамической значимости артериального протока возможна только при проведении эхокардиографии. Диагностическая ценность определения диаметра протока и направления шунтирования по нему не вызывает сомнений в отличие от других признаков гемодинамической значимости артериально-

го протока, достоверность которых широко обсуждается в медицинской литературе. В работе N. Evanse были включены новорожденные с массой тела при рождении < 1500 г, с минимальным шунтом через овальное окно. Критерием наибольшей корреляции с показателем $Q_p : Q_s$ (соотношение легочного кровотока и системного) был диаметр ОАП. При исследовании в течение 1-й нед жизни диаметр протока < 1,5 мм обычно не имел гемодинамической значимости, при увеличении диаметра более 1,5 мм шунт становился гемодинамически значимым. При диаметре протока более 2 мм — показатель $Q_p : Q_s$ составлял более 2:1. Другим достоверным показателем служит диастолический ток в постдугальном отделе нисходящей аорты. В нормальных условиях поток крови в этом отделе аорты однопоточный, но при наличии функционирующего шунта поток крови в диастолу направляется через проток, и при доплерографии регистрируется сначала как стремящийся к изолинии, а затем как ретроградный ток крови. Ретроградный поток ассоциирован с показателем $Q_p : Q_s$ равным 1,6. Таким образом, легочный кровоток на 60% больше системного [19, 43]. То же происходит и на обратной стороне шунта, где возрастает диастолический поток в левой ветви легочной артерии, что тоже может стать показателем гемодинамической значимости шунта [44].

Помимо перечисленных выше критериев гемодинамической значимости шунтирования крови по ОАП используются также и другие: отношение диаметра левого предсердия к диаметру корня аорты, отношение конечного диастолического размера левого желудочка к корню аорты, а также повышение индексов сосудистой резистентности в церебральных сосудах [45]. Одним из важных эхокардиографических критериев, продемонстрировавших высокую (90%) чувствительность и специфичность, является отношение сердечного выброса левого желудочка к кровотоку в верхней полой вене [46].

Среди новых маркеров объективной оценки гемодинамической значимости шунта через артериальный проток обсуждаются натрийуретический гормон типа В [47–49] и кардиотропонин Т [50, 51].

Терапия новорожденных с гемодинамически значимым ОАП

Существуют три способа ведения недоношенных новорожденных с ОАП: консервативное, хирургическое, медикаментозное (закрытие с помощью НПВП).

В последнее время тактика **консервативного ведения** новорожденных с ОАП активно обсуждается медицинской общественностью. Все больше сомнений высказывается в необходимости обязательной коррекции ОАП у всех недоношенных новорожденных. Допускают, что существует некоторая категория относительно зрелых новорожденных, для которых функционирование ОАП не является опасным в отношении развития описанных выше патологических состояний. В исследовании K. Herrman и соавт. описывается спонтанное (в течение 11 мес) закрытие артериального протока у 86% новорожденных (средний гестационный возраст 28 нед, вес — 998 г), выписанных из стационара с открытым артериальным протоком [52–54].

Убедительных доказательств каких-либо преимуществ **хирургического метода** лечения ОАП перед медикамен-

тозным до настоящего времени нет. В 1983 г. было проведено многоцентровое рандомизированное исследование для сопоставления исходов у новорожденных в зависимости от выбранной тактики терапии. Сравнивались 2 группы: дети, прооперированные по поводу функционирования ОАП в первые дни жизни, и лечившиеся индометацином. Была выявлена высокая частота пневмотораксов и ретинопатии недоношенных у оперированных детей. При этом в других исходах различий не выявлено [55]. Работа G. Cassady и соавт. в 1989 г. показала меньшую частоту энтероколитов в группе новорожденных, которым было проведено раннее профилактическое лигирование ОАП; в других исходах различий также не отмечено [56]. Хирургический способ коррекции признается как сопряженный с большим числом осложнений. В рандомизированном исследовании N. Kabra и соавт. (2007) выявлено, что хирургическая коррекция повышает риск невропатологических исходов, значительно повышает риск тяжелой ретинопатии недоношенных [57]. В работе N. Chorne и соавт. (2007) не выявлено влияния проведения хирургической коррекции на увеличение риска развития неврологических осложнений, однако отмечено, что хирургическая коррекция — независимый фактор риска развития бронхолегочной дисплазии [58]. В большинстве работ, оценивающих отрицательное влияние хирургического лечения ОАП, имеется более длительное функционирование ОАП в группе детей, подвергшихся хирургической коррекции.

В настоящее время в большинстве клиник хирургическая коррекция ОАП проводится при неэффективности двух курсов медикаментозной коррекции или позднем повторном открытии артериального протока. Вопрос о том, насколько проведение операции защищает ребенка от дальнейших осложнений, характерных для функционирования ОАП, остается спорным [39]. В соответствии с рекомендациями Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, хирургическая коррекция гемодинамически значимого функционирующего артериального протока проводится только новорожденным, зависимым от ИВЛ, при неэффективности двух курсов медикаментозной терапии ингибиторами циклооксигеназы, наличии противопоказаний для их применения, при возрасте новорожденного более 7 сут [11].

Медикаментозная терапия гемодинамически значимого функционирующего артериального протока

Сравнению различных стратегий медикаментозной терапии гемодинамически значимого функционирующего артериального протока посвящено большое число исследований. Наиболее полно сравнительная характеристика этих исследований представлена в работе D. D. Knight [24].

В качестве ингибиторов циклооксигеназы наиболее изучены и получили широкое распространение индометацин и ибупрофен. Оба препарата одинаково эффективны в отношении закрытия артериального протока. Использование ибупрофена было разработано как альтернатива применению индометацина. Ибупрофен значительно меньше влияет на почечный, мезентериальный и мозговой кровоток [59, 60]. В сравнительном исследовании B. van Overmeire и соавт. оба препарата

были одинаково эффективны в закрытии ОАП, отсутствовала разница в частоте проведения повторного курса терапии, хирургической коррекции. Вместе с тем отмечена меньшая частота олигурии у новорожденных, получавших ибупрофен [61]. Мета-анализ 16 исследований (876 детей с очень низкой массой тела, получавших ибупрофен или индометацин для лечения ОАП) показал отсутствие статистически значимых различий в частоте неэффективности лечения, потребности в хирургической коррекции и летальности. Также не было выявлено различий в частоте развития бронхолегочной дисплазии, внутрижелудочковых кровоизлияний тяжелой степени, перивентрикулярной лейкомаляции, некротизирующего энтероколита, перфорации кишечника, ретинопатии недоношенных. В 6 исследованиях (336 детей) отмечен достоверно более низкий уровень креатинина крови, а в 3 исследованиях (358 детей) — достоверно меньшая частота олигурии у новорожденных, получавших ибупрофен [62].

Высокая стоимость внутривенной формы ибупрофена в сравнении с индометацином, а также недоступность этого препарата в ряде стран привела к тому, что стали проводиться исследования эффективности и безопасности применения ибупрофена внутрь. На настоящий момент имеется 7 небольших рандомизированных исследований, посвященных этой проблеме (общее число включенных в исследования — 208 детей) и подтверждающих эффективность препарата в закрытии ОАП [63, 64]. Однако имеется несколько сообщений о серьезных осложнениях, связанных с назначением ибупрофена через рот, — развитии острой почечной недостаточности [65] и перфорации кишечника [66], что не позволяет рекомендовать этот способ терапии ОАП.

Одним из наиболее дискуссионных вопросов в ведении детей с ОАП остается время начала лечения НПВП. Сразу следует отметить, что препарат, зарегистрированный в России — раствор ибупрофена для внутривенного введения Педеа, не рекомендован для профилактического применения.

В исследовании B. van Overmeire и соавт. сравнивалось лечебное (при наличии гемодинамической значимости ОАП) введение индометацина на 3 и 7-й дни. В группе 3-го дня отмечалось достоверно большее число побочных эффектов, связанных с введением индометацина при отсутствии преимуществ в отношении респираторных исходов и летальности [67]. При проведении мета-анализа было отмечено, что при раннем введении индометацина реже требуется последующее закрытие ОАП, но отсутствует разница в исходах, включая развитие бронхолегочной дисплазии и летальность [27]. Исходя из вышеизложенного, можно сказать, что в случае, если протокол предусматривает позднее (7-е сут) применение препарата, то частота применения, вероятно, будет ниже, так как у определенного числа новорожденных ОАП может закрыться самостоятельно. С другой стороны, позднее введение препарата может значительно ухудшить исходы у детей с очень низкой массой тела, в том числе ранние (до 3–5 сут) гемодинамические осложнения ОАП — легочные кровотечения, некротизирующий энтероколит, ранние внутрижелудочковые кровоизлияния. Рекомендации по ведению ОАП у недоношенных детей в разных странах и клиниках значительно варьируют.

Перспективно интересен вариант ведения детей с ОАП, рекомендованный в работе австралийского исследователя N. Evans (Department of Neonatal Medicine Royal Prince Alfred Hospital). В протоколе предусмотрено назначение НПВП на основании результатов динамического наблюдения за диаметром ОАП. Всем детям из группы риска проводится эхокардиографическое исследование в возрасте 3–6 ч жизни. Если диаметр протока больше медианы — 2,0 мм в возрасте 3 ч, ребенку делают первое введение препарата [19]. К сожалению, подобная тактика пока неприемлема в современных российских условиях из-за отсутствия возможности оперативного проведения эхокардиографии у новорожденных в первые часы жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Орел Е.Н. Открытый артериальный проток у новорожденных детей. В кн.: Актуальные вопросы педиатрии. — Нальчик, 1997. — С. 80–84.
- Шарыкин А.С. Простагландины и лечение врожденных пороков сердца // Педиатрия. — 1981; 3: 66–68.
- Белинская Е.Ф. Роль нарушений церебральной и кардиальной гемодинамики в развитии критических состояний у маловесных новорожденных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 30 с.
- Hammerman C., Kaplan M. Comparative tolerability of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus // *Drug Saf.* — 2001; 24 (7): 537–551.
- Fanaroff A.A., Stoll B.J., Wright L.L. et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007; 196 (2): 147.
- Clyman R.I. Ibuprofen and patent ductus arteriosus // *N. Engl. J. Med.* — 2000; 343: 728–730.
- Clyman R.I., Hermes-DeSantis E.R. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management // *J. Perinatol.* — 2006; 26: 14–18.
- Белозеров Ю.М. Детская кардиология. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — С. 16.
- Затикян Е.П. Кардиология плода и новорожденного. — М.: Инфо-Медиа, 1996. — 184 с.
- Kajino H., Chen Y.Q., Seidner S.R. et al. Factors that increase the contractile tone of the ductus arteriosus also regulate its anatomic remodeling // *Am. J. Physiol.* — 2001; 281: 291–301.
- Володин Н.Н., Байбарина Е.Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. — М., 2009. — 34 с.
- Clyman R.I. Mechanisms regulating the ductus arteriosus // *Biol. Neonate.* — 2006; 89: 330–335.
- Fox J.J., Ziegler J.W., Dunbar D.I. et al. Role of nitric oxide and cGMP system in regulation of ductus arteriosus tone in ovine fetus // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 1996; 271: 2638–2645.
- Momma K., Toyono M. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats // *Pediatr. Res.* — 1999; 46: 311–315.
- Clyman R.I., Mauray F., Wong L. et al. The developmental response of the ductus arteriosus to oxygen // *Biol. Neonate.* — 1978; 34: 177–181.
- Evans N., Henderson-Smart D. Cardiorespiratory adaptation to extrauterine life. In: Rodeck C.H., Whittle M.J., ed. *Fetal medicine: basic science and clinical practice.* — Churchill Livingstone, 1999. — P. 1045–52.
- Lim M.K., Hanretty K., Houston A.B. et al. Intermittent ductal patency in healthy newborn infants: demonstration by colour Doppler flow mapping // *Arch. Dis. Child.* — 1992; 67: 1217–1218.

Заключение

В выхаживании детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела исключительно важным является соблюдение принципов своевременности диагностики, безопасности применяемой терапии и возможности предупреждения инвалидизирующих осложнений. Грамотная диагностика и эффективная терапия такого частого для этой группы пациентов состояния, как ОАП, наряду с применением препаратов сурфактанта, внедрением новых методик респираторной терапии, оптимизацией энтерального и парентерального питания, внедрением принципов развивающего ухода является одним из важных и обязательных факторов, улучшающих исходы у глубоко недоношенных детей.

- Evans N., Archer L.N.J. Postnatal circulatory adaptation in healthy term and preterm neonates // *Arch. Dis. Child.* — 1990; 65: 24–26.
- Evans N. Patent ductus arteriosus in the neonate // *Curr. Paediatrics.* — 2005; 15 (5): 381–389.
- Watterberg K.L., Scott S.M., Backstrom C. et al. Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus // *Pediatrics.* — 2000; 105 (2): 320–324.
- Kluckow M., Evans N.J., Leslie G., Rowe J. Prostacyclin concentrations and transitional circulation in preterm infants requiring mechanical ventilation // *Arch. Dis. Child.* — 1999; 80: 34–37.
- Clyman R.I., Mauray F., Heymann M.A., Roman C. Influence of increased pulmonary vascular pressures on the closure of the ductus arteriosus in the newborn lambs // *Pediatr. Res.* — 1989; 25: 136–142.
- Gonzalez A., Sosenko I.R.S., Chandar J. et al. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighting 1000 grams or less // *J. Pediatr.* — 1996; 128: 470–478.
- Knight D.B. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials // *Semin. Neonatol.* — 2001; 6: 63–73.
- Bell E.F., Acarregui M.J. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2001; 3: CD000503.
- Knight D.B. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials // *Semin. Neonatol.* — 2001; 6: 63–73.
- Clyman R.I. *Avery's Diseases of the Newborn.* 8th edition. Elsevier Inc., 2005. — P. 816–822.
- Clyman R.I. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: An analysis of four separate treatment strategies // *J. Pediatr.* — 1996; 128: 601–607.
- Clyman R.I., Saha S., Jobe A., Oh W. Indomethacin prophylaxis for preterm infants: the impact of 2 multicentered randomized controlled trials on clinical practice // *J. Pediatr.* — 2007; 150 (1): 46–50.
- Shimada S., Raju T.N., Bhat R. et al. Treatment of patent ductus arteriosus after exogenous surfactant in baboons with hyaline membrane disease // *Pediatr. Res.* — 1989; 26 (6): 565–569.
- Kaapa P., Seppanen M., Kero P., Saraste M. Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome // *J. Pediatr.* — 1993; 123: 115–119.
- Kluckow M., Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage // *J. Pediatr.* — 2000; 137: 68–67.

33. Kluckow M., Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 2000; 82: 188–194.
34. Crissinger K.D., Granger D.N. Characterization of intestinal collateral blood flow in the developing piglet // *Pediatr. Res.* — 1988; 24: 473–476.
35. McCurnin D., Clyman I. Effects of a patent ductus arteriosus on postprandial mesenteric perfusion in premature baboons // *Pediatrics.* — 2008; 122 (6): 1262–1267.
36. Van de Bor M., Verloove-Vanhorick S.P., Brand R., Ruys J.H. PDA in a cohort of 1338 preterm infants: a collaborative study // *Pediatr. Perinatal. Epidemiol.* — 1988; 2 (4): 328–336.
37. Brooks J.M., Travadi J.N., Patole S.K. et al. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 2005; 90: 235–239.
38. Bancalari E., Claude N., Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants // *Biol. Neonate.* — 2005; 88: 192–201.
39. Del Moral T., Claude N., van Buskirk S., Bancalari E. Duration of patent ductus arteriosus as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Res.* — 2001; 49: 282–287.
40. Aranda J.V., Clyman R., Cox B. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants // *Am. J. Perinatol.* — 2009; 26 (3): 235–245.
41. Skelton R., Evans N., Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus // *J. Paediatr. Child. Health.* — 1994; 30: 406–411.
42. Evans N., Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants // *Arch. Dis. Child.* — 1992; 67: 1169–1173.
43. Evans N., Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting // *J. Pediatr.* — 1994; 125: 778–785.
44. Suzumura H., Nitta A., Tanaka G., Arisaka O. Diastolic flow velocity of the left pulmonary artery of patent ductus arteriosus in preterm infants // *Pediatr. Int.* — 2001; 43 (2): 146–151.
45. Obladen M., Koehne P. Interventions for persisting ductus arteriosus in the preterm infant. — Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2005. — P. 45–49.
46. El Hajjar M., Vaksman G., Rakza T. et al. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal ed.* — 2005; 90: 419–422.
47. Holmstrom H., Hall C., Thaulow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants // *Acta. Paediatr.* — 2001; 90: 184–191.
48. Farombi-Oghuvbu I., Matthews T., Mayne P.D. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 2008; 93: 257–260.
49. Byung M.C., Kee H.L., Baik L.E. et al. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants pediatrics // *Pediatrics.* — 2005; 115 (3): 255–261.
50. Costa S., Zecca E., De Rosa G. et al. Is serum troponin T a useful marker of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia? // *Acta. Paediatr.* — 2007; 96: 181–4.
51. El-Khuffash A.F., Barry D., Walsh K. et al. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death of severe intraventricular haemorrhage // *J. Pediatr.* — 2008; 153 (3): 350–353.
52. Koch J., Hensley G., Roy L. et al. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less // *Pediatrics.* — 2006; 117 (4): 1113–1121.
53. Bose C.L., Laughon M.M. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 2007; 92 (6): 498–502.
54. Herrman K., Bose C., Lewis K., Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 2009; 94 (1): 48–50.
55. Gersony W.M., Peckham G.J., Ellison R.C. et al. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: the results of a national collaborative study // *J. Pediatr.* — 1983; 102: 895–906.
56. Cassady G., Crouse D.T., Kirklin J.W. et al. A randomised controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth // *N. Engl. J. Med.* — 1989; 320: 1511–1516.
57. Kabra N.S., Schmidt B., Roberts R.S. et al. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms // *J. Pediatr.* — 2007; 150 (3): 229–234.
58. Chorne N., Leonard C., Piecuch R., Clyman R.I. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity // *Pediatrics.* — 2007; 119: 1165–1171.
59. Mosca F., Bray M., Lattanzio M. et al. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus // *J. Pediatr.* — 1997; 131: 549–554.
60. Pezzati M., Vangi V., Biagiotti R. et al. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus // *J. Pediatr.* — 1999; 135: 733–778.
61. Van Overmeire B., Smets K., Lecoutere D. et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus // *N. Engl. J. Med.* — 2000; 343 (10): 674–681.
62. Ohlsson A., Walia R., Shah S.S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants (Review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008; 1: CD003481.
63. Aly H., Lotfy W., Badrawi N. et al. Oral ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: a randomized pilot study // *Am. J. Perinatol.* — 2007; 24 (5): 267–270.
64. Chotigeat U., Jirapapa K., Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants // *J. Med. Assoc. Thailand.* — 2003; 86 (3): 563–569.
65. Erdevi O., Sarici U., Sari E., Gok F. Oral-ibuprofen-induced acute renal failure in a preterm infant // *Pediatr. Nephrol.* — 2008; 23: 1565–1567.
66. Tatli M.M., Kumral A., Duman N. et al. Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very-low-birthweight infants // *Acta. Paediatr.* — 2004; 93: 999–1001.
67. Van Overmeire B., Van de Broek H., Van Laer P. et al. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome // *J. Pediatr.* — 2001; 138: 205–211.

О.А. Громова^{1, 2}, И.Ю. Торшин¹, Е.Ю. Егорова³¹ РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва² Ивановская государственная медицинская академия³ Ивановский государственный университет

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и когнитивное развитие детей

Контактная информация:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии Ивановской государственной медицинской академии, научный консультант Российского сателлитного центра Института микроэлементов ЮНЕСКО

Адрес: 109652, Москва, Большой Тишинский пер., д. 26, стр. 15/16, тел.: (495) 346-32-75

Статья поступила: 13.12.2010 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) — важный нутриент, без которого невозможна поддержка нормальной жизнедеятельности. Омега-3 ПНЖК играют важную роль в нейрогенезе, нейротрансмиссии, нейропротекции и являются необходимыми для развития мозга человека. В работе рассмотрены результаты фундаментальных и клинических исследований о роли омега-3 ПНЖК в онтогенезе. Проведен систематический анализ физиологических эффектов омега-3 ПНЖК на молекулярном уровне. Показана взаимосвязь дефицита омега-3 ПНЖК со снижением интеллектуальных способностей и увеличением гиперактивности у ребенка. Необходимость адекватного употребления омега-3 ПНЖК в раннем дошкольном периоде и в начальной школе подтверждается результатами клинических исследований.

Ключевые слова: дети, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, когнитивные функции, питание.

Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (далее — омега-3 ПНЖК) абсолютно незаменимы для нормального функционирования организма человека. Омега-3 ПНЖК оказывают существенное влияние на систему гемостаза: способствуют снижению вязкости крови, торможению процесса тромбообразования, а также потенцируют деструкцию холестериновых бляшек кровеносных сосудов и препятствуют развитию аритмии. ПНЖК используют в кардиологической практике для профилактики атеросклероза [1]. ПНЖК проявляют и многие другие клинические эффекты. Так, обнаружено, что достаточная обеспеченность омега-3 ПНЖК является условием для интеллектуального развития [2].

Омега-3 поглощаются мембранами нейронов, обеспечивают передачу импульсов между ними и улучшают функционирование рецепторов, расположенных на мембранах нейронов. Омега-3 ПНЖК играют важную роль в нейрогенезе, нейротрансмиссии, защите от окислительного стресса и нейропротекции. Именно поэтому омега-3 и омега-6 ПНЖК крайне необходимы для развития мозга плода и в раннем детском возрасте [3].

Однако, даже в относительно обеспеченных странах (Франция, Германия, другие страны Западной Европы, Австралия), значительная часть населения потребляет пищу с низким содержанием наиболее важных ПНЖК: докозагексаеновой и эйкозапентаеновой. Снижение

O.A. Gromova^{1, 2}, I.Yu. Torshin¹, Ye.Yu. Yegorova³¹ Russian Collaborating Center, Institute of Microelements, UNESCO, Moscow² Ivanovo State Medical Academy³ Ivanovo State University

Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development of children

Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) are important nutrient for proper support of normal living. Omega-3 PUFA play significant role in neurogenesis, neurotransmission, neuroprotection, they are necessary for development of human's brain. Present study discusses results of fundamental and clinical studies on role of omega-3 PUFA in ontogenesis. Authors performed systematic analysis of physiological effects of omega-3 PUFA on molecular level. Deficiency of omega-3 PUFA results in decrease of intellect and increase of hyperactivity in children. The necessity of proper administration of omega-3 PUFA in early pre-school period and in younger schoolchildren is confirmed by results of clinical studies.

Key words: children, omega-3 polyunsaturated fatty acids, cognitive functions, nutrition.

уровней диетарной докозагексаеновой кислоты сочетается с нарушениями когнитивных способностей и поведения у детей, особенно если недостаточное потребление ПНЖК приходится на ранний возраст ребенка, когда мозг развивается наиболее интенсивно [4, 5]. Данные рандомизированных и эпидемиологических исследований, а также клинические наблюдения показывают, что употребление диетарных добавок с докозагексаеновой кислотой женщинами во время беременности/лактации и детьми в раннем возрасте играет важную роль в развитии нервной системы ребенка. Ряд авторов отмечает статистически значимые ассоциации между повышением уровней докозагексаеновой кислоты в плазме крови и улучшением результатов тестов на внимание, познавательных способностей и остротой зрения у здоровых детей в возрасте 7–12 лет [6–8].

В настоящей работе приведены сведения о биохимических свойствах омега-3 ПНЖК, физиологической потребности в них во время беременности и связи гиперактивности и дефицита внимания с обеспеченностью организма ребенка ПНЖК. Последний вопрос имеет непосредственное отношение к развитию когнитивных способностей, так как сохранение внимания является обязательным условием для поддержания процессов мышления.

Биохимия и молекулярная физиология омега-3 ПНЖК

Омега-3 ПНЖК получили свое название вследствие значительного количества *ненасыщенных* C=C связей в химическом строении этой разновидности жирных кислот. Так как ненасыщенные связи начинают встречаться с позиции «-3», отсчитывая от конца молекулы (то есть от последнего атома или «омега»), то весь класс химических соединений и называется «омега-3 полиненасыщенные» жирные кислоты (рис. 1).

К сожалению, в последние годы значительно «помолодел» атеросклероз, а случаи инфаркта миокарда, ишемического и геморрагического инсульта у детей и подростков перестали быть казуистикой [9, 10]. Клинические испытания подтверждают, что омега-3 ПНЖК способствуют нормализации липидного профиля и замедляют атерогенез; предотвращают тромбообразование, защищая от раннего развития ишемической болезни сердца, инфаркта, инсульта; восстанавливают эластичность и тонус сосудов, снижают уровень АД; обладают противовоспалительным эффектом (облегчают течение бронхиальной астмы, экземы, псориаза, артрита, ревматизма, колита, энтероколита и др.); препятствуют развитию патологии беременности и послеродовой депрессии, раку молочной железы, простаты, толстого кишечника [2].

Широкий спектр физиологических эффектов омега-3 ПНЖК в организме обусловлен тем, что ПНЖК метаболизируются до важных сигнальных молекул — эйкозаноидов и докозаноидов. *Эйкозаноиды* — обширная группа биологически активных соединений, включающая простагландины и лейкотриены. Эйкозаноиды осуществляют контроль над физиологическими системами тела, регулируя, главным образом, процессы воспаления, иммунного ответа и передачи сигнала в нервной системе. *Докозаноиды* в отличие от эйкозаноидов немногочисленны. Область их действия включает активацию противовоспалительных и нейропротективных реакций.

Рис. 1. Особенности строения молекулы омега-3 ПНЖК

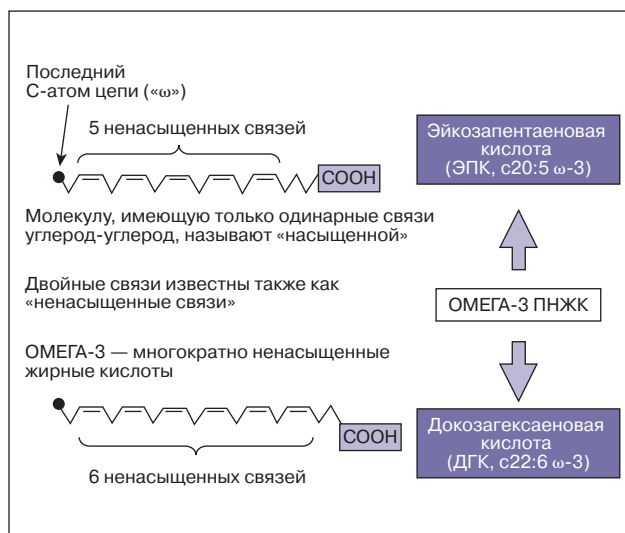
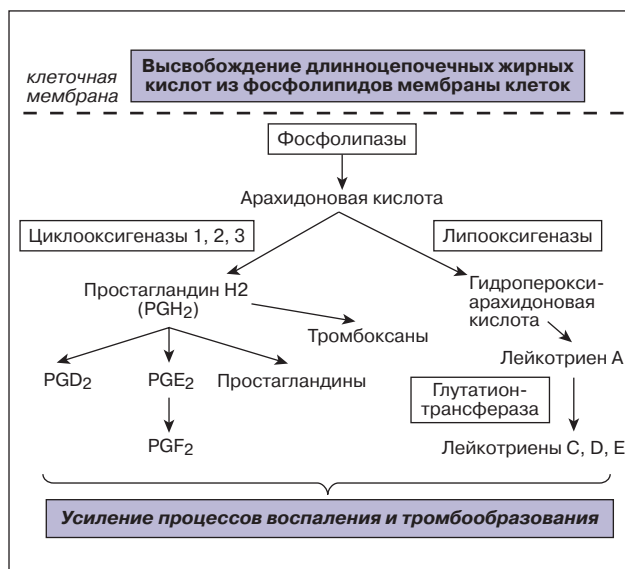


Рис. 2. Каскад биотрансформаций арахидоновой кислоты



Основным механизмом воздействия ω -3 ПНЖК на физиологические процессы у человека является их участие в каскаде арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота — разновидность омега-6 ПНЖК, присутствует в значительном количестве в фосфолипидах клеточных мембран. Биотрансформации арахидоновой кислоты осуществляются посредством совокупности химических реакций, известной под названием «каскад арахидоновой кислоты» (рис. 2). Сигнальные молекулы, образующиеся в этих реакциях, контролируют процессы в иммунной и нервной системах.

Высвобождение арахидоновой кислоты из клеточной мембраны и последующий ее метаболизм происходит в ответ на самые различные факторы (стресс, гипоксия, катехоламины, коллаген, реакция антиген-антитело и др.). Именно в каскаде арахидоновой кислоты образуются все формы эйкозаноидов (простагландины, лейко-

триены, простаглицлины и тромбоксаны), которые опосредуют воспалительные реакции. Достаточное поступление омега-3 ПНЖК в организм оптимизирует эти процессы. В связи с этим ω -3 ПНЖК способствуют торможению эффектов провоспалительных цитокинов, уменьшению экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, активации лейкоцитов, оказывают антиаритмический эффект [11]. Упомянутые ранее сигнальные молекулы — докозаноиды — образуются при окислении докозагексаеновой кислоты в каскаде арахидоновой кислоты. Докозаноиды обладают отчетливыми нейропротекторными свойствами, как, например, докозаноиды *резолвины* или *нейропротектины*, образующиеся при ингибировании циклооксигеназы-2 аспирином и снижающие активность провоспалительных цитокинов в очаге воспаления [12]. Нейропротектины секретируются также почками при острой почечной недостаточности [13], компенсируя флогенную дисфункцию почек. Нейропротектин D1 образуется в эпителии сетчатки при возрастании окислительного стресса и обладает значительным противовоспалительным, антиапоптотическим и нейропротективным потенциалом [14]. Дефицит докозагексаеновой кислоты уменьшает уровень нейропротектина D1 и, следовательно, степень стимуляции воспаления, апоптоза и нейронной дисфункции.

Наиболее характерны иммуномодулирующие воздействия производных докозагексаеновой кислоты на нервную и сердечно-сосудистую системы. Исследования на крысах показали, что различные области головного мозга отличаются по содержанию докозагексаеновой кислоты. Наиболее высокие ее уровни найдены во фронтальной коре и обонятельной луковице, а наиболее низкие — в черном веществе. Вместе с лютеином и зеаксантином докозагексаеновая кислота предохраняет нейроны сетчатки от апоптоза [15]. Нейропротективный и антиапоптотический эффекты докозагексаеновой кислоты приводят к улучшению когнитивных функций у экспериментальных животных, особенно при органических повреждениях мозга. Напротив, уменьшение содержания ПНЖК (осо-

бенно докозагексаеновой кислоты) и калия в пище снижает способность к обучению, в частности через обонятельные стимулы [16].

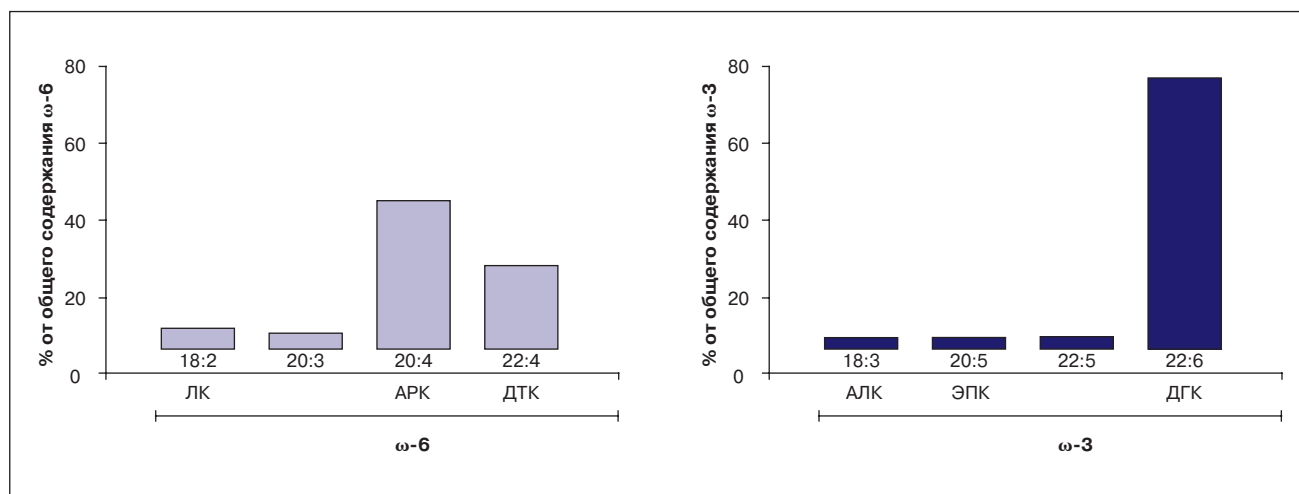
Важен механизм воздействия докозагексаеновой кислоты на выживание нейронов через регуляцию уровней нейротрофических факторов. Уменьшение уровня этой кислоты в головном мозге плода и новорожденного коррелирует с падением экспрессии *нейротрофического фактора* — *BDNF* (англ. *brain-derived neurotrophic factor*). Поддержка организма препаратами докозагексаеновой кислоты способствует улучшению когнитивных функций у животных и увеличивает уровни нейротрофического фактора BDNF в гиппокампе [17].

Влияние омега-3 ПНЖК на развитие мозга и остроту зрения

Омега-6 и омега-3 ПНЖК необходимы для развития мозга плода. Единственным источником этих нутриентов для плода, а затем и во время грудного вскармливания является мать. Следовательно, беременность и лактация уменьшают материнский запас ПНЖК, поэтому целесообразно увеличивать потребление ПНЖК беременными и кормящими.

Мозг взрослого человека содержит 60% жиров, сбалансированных по составу. Этот баланс принципиально необходим для формирования всех отделов мозга и сетчатки глаза. А мозг плода еще более уязвим к дисбалансу жиров, потому что он развивается. Следует отметить, что среди омега-3 ПНЖК, найденных в веществе головного мозга новорожденных, преобладает именно докозагексаеновая кислота, а среди омега-6 ПНЖК — арахидоновая кислота (рис. 3) [18]. Однако дефицит последней наблюдается редко, так как она содержится во многих пищевых продуктах. В то же время докозагексаеновая кислота в значительных количествах обнаружена только в определенных сортах рыбы, поэтому ее восполнение только рационом питания затруднено. Таким образом, дефицит докозагексаеновой кислоты наблюдается гораздо чаще, чем дефицит арахидоновой кислоты.

Рис. 3. Содержание омега-6 и омега-3 ПНЖК в мозге человека



Примечание. ЛК — линоленовая кислота; АПК — арахидоновая кислота; ДТК — докозатетраеновая кислота; АЛК — альфа-линоленовая кислота; ЭПК — эйкозапентаеновая кислота; ДГК — докозагексаеновая кислота.

Исследование, в котором участвовали более 12 тыс. беременных (Дания), показало, что низкая концентрация омега-3 ПНЖК в плазме крови коррелирует с более низким весом новорожденных (отношение шансов 1,4) [19]. Норвежское исследование 341 новорожденного показало, что дети с более высоким уровнем докозагексаеновой кислоты в плазме пуповинной крови имели более длительные сроки гестации, чем новорожденные с низкими концентрациями (в среднем по выборкам 283 и 275 дней, соответственно) [20].

Важно отметить, что докозагексаеновая кислота необходима для нормального развития зрения у новорожденного и сохраняет зрение беременной. Упомянутый ранее антиапоптотический эффект докозагексаеновой кислоты на фоторецепторы сетчатки указывает на важность этого нутриента для ее нормального развития. Результаты исследований свидетельствуют о повышении остроты зрения (к 4-му месяцу жизни) у новорожденных при их вскармливании смесью, содержащей 0,2–0,4% докозагексаеновой кислоты [21]. Повышение содержания докозагексаеновой кислоты в продуктах питания беременной увеличивало ее концентрацию в плазме крови и молоке матери. Поэтому у детей, рожденных от матерей, получавших докозагексаеновую кислоту во время беременности и лактации, также отмечалась более высокая острота зрения [22, 23].

Вскармливание новорожденных смесями, содержащими докозагексаеновую и арахидоновую кислоты (32 и 31 мг каждой на 100 мл молока) в течение 9 нед приводило к улучшению когнитивных способностей ребенка [24]. При регулярном приеме докозагексаеновой кислоты в течение 4 мес (400 мг/сут) у детей в возрасте до 4 лет отмечалось улучшение результатов тестирования слуховой памяти и заучивания слов [25]. Мета-анализ 8 рандомизированных контролируемых исследований показал, что увеличение в рационе беременной женщины содержания докозагексаеновой кислоты ассоциировано с более высоким IQ ребенка [26].

Мозг ребенка особенно интенсивно растет в третьем триместре беременности и в неонатальный период. Логично предположить, что состояние метаболизма ПНЖК во время беременности и лактации может воздействовать на развитие когнитивных способностей ребенка. Хотя на самом деле докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты положительно влияют на развитие этих функций у ребенка не только во время беременности, но и при последующем его развитии [25, 27, 28]. Омега-3 ПНЖК

могут улучшать состояние детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности.

Омега-3 ПНЖК и гиперактивность ребенка

Дефицит внимания и гиперактивность влияют на способность ребенка к обучению. Любой педагог осведомлен, что если школьник неспособен вследствие тех или иных причин сохранять внимание во время урока, об обучении его чему-либо не может быть и речи. Отсутствие гиперактивности при сохранении внимания — необходимое условие учебы и, следовательно, развития интеллекта ребенка.

Патология, известная как «синдром дефицита внимания с гиперактивностью» (СДВГ) — крупная медико-педагогическая проблема. Клиника этого расстройства начинается в раннем возрасте и проявляется такими симптомами, как трудность концентрации внимания, гиперактивность, плохо управляемая импульсивность и, в целом, недостатком самоконтроля над поведением в ответ на конкретные требования окружающей обстановки. В различных странах мира от 5 до 40% детей в популяции могут характеризоваться признаками СДВГ различной интенсивности и различным соотношением дефицита внимания и гиперактивности [29, 30]. Следует отметить, что часто формальный диагноз «СДВГ» не ставится своевременно.

Гиперактивность у детей распространена гораздо шире, нежели чем СДВГ [31]. До начала так называемой «перестройки» СДВГ не имело столь широкого распространения у российских детей, как в настоящее время. После 1992 г. в России наблюдается постоянное нарастание популяции детей и подростков с СДВГ, осложненным девиантными формами поведения, такими как алкоголизм и наркомания [32].

Этиология данного заболевания достаточно сложна [33] и включает взаимодействия социально-медицинских факторов (педагогической запущенности, отрицательно-го влияния среды), дефицит многочисленных микронутриентов (омега-3 ПНЖК, магния и т.д.; см. табл.), избыток нейротоксинов (свинец, никотин, алкоголь).

Исследования указывают на связь между курением сигарет и употреблением алкоголя во время беременности и СДВГ у потомства [34]. Дети дошкольного возраста, которые подвергаются воздействию высоких уровней свинца (краски, загрязненная питьевая вода, курение родителей, сверстников, выхлопные газы и т.д.), также подвержены повышенному риску формирования СДВГ

Таблица. Факторы, повышающие риск гиперактивности и СДВГ

Избыток	Дефицит
• Искусственные пищевые красители (E110, E104, E122, E129, E102, E124) — ярко окрашенные сладости, печенье, конфеты, газированные напитки, консервы • Нейротоксины (свинец, никотин, алкоголь, курение, пестициды, полихлорированные бифенолы, полифторалкилы) ведут к загрязнению воды, окружающей среды, продуктов питания • Гиперфосфорное питание (сосиски, колбаса) • Пересоленная пища • Повышенное потребление животных жиров (сливочное масло и другие молочные продукты; низкокачественная жирная говядина и свинина) и маргарина	• Магний (недостаточное потребление свежих зеленolistных растений, овощей, фруктов, орехов) • Омега-3 ПНЖК (недостаточное потребление свежей рыбы) • Йод (недостаточное потребление морепродуктов, водорослей, морской рыбы) • Цинк, железо и медь (качественное мясо, орехи, семечки, красный виноград) • Чистая питьевая вода

[35]. В исследовании Саутгемптонского университета была установлена четкая корреляция между определенными пищевыми добавками и гиперактивностью у детей даже при однократном приеме искусственных пищевых добавок E102, E104, E110, E122, E124, E129 [36]. Риск развития СДВГ увеличивают загрязняющие окружающую среду нейротоксиканты — пестициды, полихлорированные бифенолы и полифторалкилы [37].

Дефицит омега-3 ПНЖК также существенно повышает риск СДВГ. Накопленные данные показывают, что дополнение диеты омега-3 ПНЖК способствует компенсации поведенческих проблем и трудностей обучения пациентов с СДВГ [38–40]. Существование взаимосвязи дефицита омега-3 ПНЖК и риска СДВГ подтверждается клиническими и экспериментальными данными. Во-первых, ограничение рациона животных по омега-3 ПНЖК приводит к увеличению гиперактивности и уменьшению познавательных способностей у потомства. Во-вторых, исследования на животных выявили взаимосвязь дефицита омега-3 ПНЖК и отклонений в метаболизме дофамина [41]. В-третьих, клинические наблюдения указывают на пониженные уровни омега-3 жирных кислот у пациентов с СДВГ. Наконец, биохимические данные свидетельствуют о роли дефицита омега-3 ПНЖК в формировании поведенческих нарушений через нарушение метаболизма дофамина в базальных ганглиях [42].

Особый интерес представляет изучение электромагнитной активности мозга в зависимости от приема омега-3 ПНЖК. В одном из проведенных исследований дети в возрасте 8–10 лет ($n = 33$) получали плацебо, среднюю (400 мкг/сут) или повышенную (1200 мг/сут) дозу докозагексаеновой кислоты в течение 8 нед. Относительные изменения в коре головного мозга во время тестов на внимание были определены посредством функциональной магнитно-резонансной томографии. На 8-й нед исследования содержание докозагексаеновой кислоты в мембранах эритроцитов возрастало на 47% в группе со средней дозой и на 70% — в группе с высокой дозой нутриента. В группе плацебо содержание докозагексаеновой кислоты упало на 11%. Во время проведения тестов на внимание у детей, получавших докозагексаеновую кислоту, были отмечены значительные изменения (по сравнению с исходными данными) в активизации дор-

солateralной префронтальной коры головного мозга, чего не наблюдалось в группе плацебо. Чем выше была доза докозагексаеновой кислоты, тем сильнее уменьшалась активизация мозжечка, что соответствовало снижению гиперактивности. Содержание докозагексаеновой кислоты в эритроцитах положительно коррелировало с активацией дорсолateralной префронтальной коры (улучшение контроля поведения) и более коротким временем реакции [43].

Клинические наблюдения подтверждают результаты фундаментальных исследований и указывают на четкую взаимосвязь между дефицитом омега-3 ПНЖК и риском СДВГ. У детей с СДВГ наблюдались значительно более низкие уровни докозагексаеновой ПНЖК и общего количества омега-3 жирных кислот в крови [44–46]. При обследовании студентов одного из американских университетов (35 — с СДВГ и 112 — без признаков синдрома) найдено, что доля омега-3 жирных кислот в фосфолипидах плазмы и эритроцитов была значительно ниже у пациентов с СДВГ, а доля насыщенных жирных — выше. Важно, что потребление насыщенных жиров в группе студентов с СДВГ было на 30% выше, чем в группе сравнения [47]. Иначе говоря, рацион студентов с СДВГ характеризовался повышенным потреблением животных жиров (сливочное масло и другие молочные продукты, низкокачественная жирная говядина и свинина), маргарина при дефиците потребления рыбы хорошего качества и растительных масел с высоким содержанием омега-3 ПНЖК (льняное, кукурузное и т.д.).

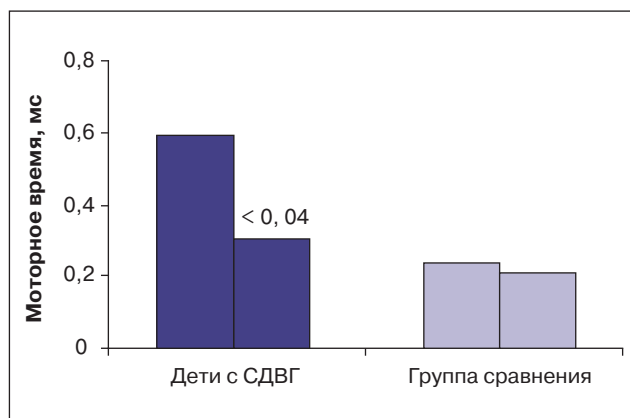
Перспективным считается использование препаратов омега-3 ПНЖК в профилактике когнитивных нарушений у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Например, изучение эффектов препарата «Мульти-табс Интелло Кидс с Омега-3» (Ферросан) в группе из 20 детей в возрасте 6–8 лет (группа плацебо — 15 детей 6–8 лет) показало статистически значимое улучшение зрительного восприятия и скорости зрительно-моторной координации в сложных сенсомоторных реакциях на световой стимул на 56,5% ($p = 0,03$), в то время как в группе сравнения динамики показателя не выявлено (рис. 4) [48].

В состав «Мульти-табс Интелло Кидс с Омега-3» входят омега-3 ПНЖК в количестве 138 мг (115 мг — докозагексаеновой и 23 мг — эйкозапентаеновой кислоты); препарат стабилизирован небольшими дозами витаминов С и Е (витамина С — 10 мг, витамина Е — 2,5 мг).

Заключение

Омега-3 ПНЖК играют исключительно важную роль в развитии мозга плода и при формировании когнитивных способностей ребенка в дальнейшем. Многочисленные исследования показали, что омега-3 ПНЖК особенно активно накапливаются в ЦНС плода, начиная с 30-й нед внутриутробного развития, обеспечивая развитие головного мозга и формирование сетчатки глаза. В связи с этим важно обеспечить достаточное поступление омега-3 ПНЖК в организм беременной и кормящей женщины. Не менее важен факт связи между дефицитом омега-3 ПНЖК и снижением интеллектуальных способностей ребенка. Перспективно использование препаратов омега-3 ПНЖК в профилактике когнитивных нарушений у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности.

Рис. 4. Улучшение зрительно-моторной координации на фоне приема омега-3 ПНЖК [48]



На пользу здоровья,

**Multi
-tabs®**

в основе достижений



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

Детский мозг и нервная система нуждаются в **ОМЕГА-3**. Это **полиненасыщенные жирные кислоты**, которые, как «кирпичики», участвуют в построении быстро растущего мозга ребенка.

Не всем детям по вкусу рыба, а тем более жирная. А ведь им требуется съедать 80-100 граммов такой рыбы в день, чтобы получить достаточное количество **Омега-3**!

Новый комплекс **Мульти-табс® Интелло Кидс с Омега-3** — отличное решение для поддержки интеллекта детишек! Ваш ребенок ни за что не подумает, что капсулы **Мульти-табс® Интелло Кидс с Омега-3** созданы из рыбы, потому что они очень вкусные!

- Никакого вкуса и запаха рыбы или жира!
- Начинка с приятным черно-смородиновым вкусом
- Капсулы можно жевать как конфеты или «жвачку»

ПОДДЕРЖКА ДЕТСКОГО ИНТЕЛЛЕКТА!



Биологически активная добавка. Не является лекарственным средством.
Перед употреблением рекомендуется ознакомиться с этикеточной надписью и информационным вкладышем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heemskerck J.W., Vossen R.C., van Dam-Mieras M.C. Polyunsaturated fatty acids and function of platelets and endothelial cells // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1996; 7: 24–29.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сухих Г.Т. и др. Роли различных форм омега-3 ПНЖК в акушерстве и неонатологии. — М., 2009. — 64 с.
3. Innis S.M. Dietary (n-3) fatty acids and brain development // *J. Nutr.* — 2007; 137 (4): 855–859.
4. McNamara R.K., Carlson S.E. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty. Acids.* — 2006; 75 (4–5): 329–349.
5. Cohen J.T., Bellinger D.C., Connor W.E., Shaywitz B.A. A quantitative analysis of prenatal intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development // *Am. J. Prev. Med.* — 2005; 29 (4): 366–374.
6. Ryan A.S., Astwood J.D., Gautier S. et al. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: a review of human studies // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty. Acids.* — 2010; 82 (4–6): 305–314.
7. Kirby A., Woodward A., Jackson S. et al. A double-blind, placebo-controlled study investigating the effects of omega-3 supplementation in children aged 8–10 years from a mainstream school population // *Res. Dev. Disabil.* — 2010; 31 (3): 718–730.
8. Eilander A., Hundscheid D.C., Osendarp S.J. et al. Effects of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation on visual and cognitive development throughout childhood: a review of human studies // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty. Acids.* — 2007; 76 (4): 189–203.
9. Бурцев Е.М. Нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте. — М.: Медицина, 1978. — 457 с.
10. Волосовец А.П., Кривоустов С.П. Инсульт головного мозга и инфаркт миокарда у детей: современный взгляд на проблему // *Здоровье ребенка.* — 2006; 2 (2): 12–20.
11. Kang J.X., Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids // *Lipids.* — 1996; 31 (Suppl.): 41–44.
12. Serhan C.N. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2005; 8 (2): 115–121.
13. Bazan N.G. The onset of brain injury and neurodegeneration triggers the synthesis of docosanoid neuroprotective signaling // *Cell Mol. Neurobiol.* — 2006; 26 (4–6): 901–913.
14. Bazan N.G. Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2007; 10 (2): 136–141.
15. Ortmann O., Catt K.J., Schulz K.D., Emons G. Modulatory action of progesterone and progesterone antagonists on hypothalamic-pituitary function // *Hum Reprod.* — 1994; 9 (1): 53–62.
16. Catalan J., Moriguchi T., Slotnick B. et al. Cognitive deficits in docosahexaenoic acid-deficient rats // *Behav. Neurosci.* — 2002; 116 (6): 1022–1031.
17. Jiang L.H., Shi Y., Wang L.S., Yang Z.R. The influence of orally administered docosahexaenoic acid on cognitive ability in aged mice // *J. Nutr. Biochem.* — 2009; 20 (9): 735–741.
18. Muggli R. LCFUPA and brain health. — DSM Nutritional Products, 2007. — P. 4.
19. Van Eijsden M., Hornstra G., van der Wal M.F. et al. Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008; 87 (4): 887–895.
20. Helland I.B., Saugstad O.D., Smith L. et al. Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women // *Pediatrics.* — 2001; 108 (5): 82.
21. Smithers L.G., Gibson R.A., McPhee A., Makrides M. Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008; 88 (4): 1049–1056.
22. Judge M.P., Harel O., Lammi-Keefe C.J. A docosahexaenoic acid-functional food during pregnancy benefits infant visual acuity at four but not six months of age // *Lipids.* — 2007; 42 (2): 117–23.
23. Jorgensen M.H., Hernell O., Hughes E., Michaelsen K.F. Is there a relation between docosahexaenoic acid concentration in mothers' milk and visual development in term infants? // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001; 32 (3): 293–296.
24. Henriksen C., Haugholt K., Lindgren M. et al. Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid // *Pediatrics.* — 2008; 121 (6): 1137–1145.
25. Ryan A.S., Nelson E.B. Assessing the effect of docosahexaenoic acid on cognitive functions in healthy, preschool children: a randomized, placebo-controlled, double-blind study // *Clin. Pediatr. (Phila.)* — 2008; 47 (4): 355–362.
26. Cohen J.T., Bellinger D.C., Connor W.E., Shaywitz B.A. A quantitative analysis of prenatal intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development // *Am. J. Prev. Med.* — 2005; 29 (4): 366–374.
27. Bakker E.C. Long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and motor function at 7 years of age, in Long-chain polyunsaturated fatty acids and child development. — Maastricht: Universitaire Pers, 2002. — P. 47–102.
28. Ikemoto A., Ohishi M., Sato Y. 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.
29. Rader R., McCauley L., Callen E.C. Current strategies in the diagnosis and treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder // *Am. Fam. Physician.* — 2009; 79 (8): 657–665.
30. Van Cleave J., Leslie L.K. Approaching ADHD as a chronic condition: implications for long-term adherence // *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* — 2008; 46 (8): 28–37.
31. Журба Л.Т., Мاستюкова Е.М. Минимальная мозговая дисфункция у детей. — М.: ВИННИИ, 1980. — 92 с.
32. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Румянцев М.В. Гиперактивность с дефицитом внимания: факторы риска, возрастная динамика, особенности диагностики // *Дефектология.* — 2003; 6: 6–11.
33. Торшин И.Ю., Громова О.А., Скоромец А.Н., Егорова Е.Ю. Систематический анализ биохимических нарушений при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью: нутрициологическая концепция // *Педиатрия.* — 2010; 12.
34. Linnet K.M., Dalsgaard S., Obel C. et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence // *Am. J. Psychiatry.* — 2003; 160 (6): 1028–1040.
35. Braun J.M., Kahn R.S., Froehlich T. et al. Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children // *Environ. Health Perspect.* — 2006; 114 (12): 1904–1909.
36. McCann D., Barrett A., Cooper A. et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2007; 370 (9598): 1560–1567.
37. Kuehn B.M. Increased risk of ADHD associated with early exposure to pesticides, PCBs // *JAMA.* — 2010; 304 (1): 27–28.
38. Germano M., Meleleo D., Montorfano G. et al. Plasma, red blood cells phospholipids and clinical evaluation after long chain omega-3 supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) // *Nutr. Neurosci.* — 2007; 10 (1–2): 1–9.
39. Liu P.J., Ma F. Polyunsaturated fatty acids and attention-deficit hyperactivity disorder // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* — 2009; 11 (9): 783–785.
40. Schuchardt J.P., Huss M., Stauss-Grabo M., Hahn A. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children // *Eur. J. Pediatr.* — 2010; 169 (2): 149–164.
41. Lavalie M., Denis I., Guesnet P., Vancassel S. Involvement of omega-3 fatty acids in emotional responses and hyperactive symptoms // *J. Nutr. Biochem.* — 2010; 21 (10): 899–905.
42. Lavalie M., Champeil-Potokar G., Alessandri J.M. et al. An (n-3) polyunsaturated fatty acid-deficient diet disturbs daily locomotor activity, melatonin rhythm, and striatal dopamine in Syrian hamsters // *J. Nutr.* — 2008; 138 (9): 1719–1724.
43. McNamara R.K., Able J., Jandacek R. et al. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010; 91 (4): 1060–1067.
44. Colter A.L., Cutler C., Meckling K.A. Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study // *Nutr. J.* — 2008; 7 (1): 8–10.
45. Young G.S., Maharaj N.J., Conquer J.A. Blood phospholipid fatty acid analysis of adults with and without attention deficit/hyperactivity disorder // *Lipids.* — 2004; 39 (2): 117–123.
46. Spahis S., Vanasse M., Belanger S.A. et al. Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty. Acids.* — 2008; 79 (1–2): 47–53.
47. Antalis C.J., Stevens L.J., Campbell M. et al. Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty. Acids.* — 2006; 75 (4–5): 299–308.
48. Кузенкова Л.М., Балканская С.В., Увакина Е.В. Место микронутриентов и полиненасыщенных жирных кислот в профилактике когнитивных нарушений у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. — М., 2010.

О.В. Шамшева, Н.Н. Зверева

Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Лечебная и профилактическая эффективность комплексного топического иммуномодулятора при острых респираторных инфекциях

Контактная информация:

Шамшева Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей московского факультета РГМУ

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 236-01-55

Статья поступила: 14.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

Клиническая эффективность и безопасность топического иммуномодулятора ИРС 19 при лечении и профилактике инфекционных заболеваний дыхательных путей у детей и взрослых изучалась в многочисленных отечественных клинических исследованиях. Статья представляет собой обзор наиболее интересных результатов. Показано, что применение смеси лизатов бактерий снижает частоту острых респираторных инфекций (ОРИ), а также рецидивов хронических заболеваний ЛОР-органов, в том числе у часто болеющих детей; приводит к более гладкому течению заболевания. Выраженное лечебное действие препарата проявляется в укорочении сроков заболевания, значительном уменьшении осложнений ОРИ, abortивном течении заболеваний, нормализации биоценоза носоглотки, снижении необходимости применения антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, профилактика, лечение, смесь лизатов бактерий.

С сентября прошедшего года в Российской Федерации, как и в ряде стран мира, регистрируется сезонный рост заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) негриппозной этиологии [1]. Болеют преимущественно дети в возрасте от 1 до 5 лет, что объясняется, с одной стороны, утратой материнского, а с другой — дефицитом формирования приобретенного иммунитета. Помимо вирусов в патологии респираторного тракта большую роль играют бактерии, такие как *Haemophilus influenzae* тип b, *Streptococcus pneumoniae* и др.

H. influenzae тип b является причиной тяжелой гнойной инфекции у детей первого года жизни, а также, в силу особенностей развития иммунной системы ребенка, представляет опасность для детей в возрасте до 5 лет. Все формы гемофильной инфекции, такие как пневмонии, отиты, эпиглотиты, синуситы, менингиты, протекают особенно тяжело. Ежегодно в мире *H. influenzae* тип b уносит жизни более 500 тыс. детей, а также во многих случаях приводит к инвалидизации (задержке умственного и двигательного развития, глухоте и т.д.).

O.V. Shamsheva, N.N. Zvereva

N.I. Pirogov Russian State Medical University, Moscow

Therapeutic and prophylactic effectiveness of topical immunomodulator in treatment of acute respiratory infections

Clinical effectiveness and safety of topical immunomodulator IRS 19 in treatment and prophylaxis of infectious diseases of airways in adults and children was studied in numerous Russian clinical studies. The article reviews the most interesting results of these studies. Administration of bacterial lysates mixture lowers the rate of acute respiratory infections (ARI) and exacerbations of chronic ENT diseases in patients including frequently ailing children. Treatment with the drug results in much smoother disease's course. Action of a drug shortens terms of a disease, induces significant decrease of ARI complications rate, normalization of nasopharynx biocenose, and lowers the need in antibacterial drugs.

Key words: children, acute respiratory infections, prophylaxis, treatment, bacterial lysates mixture.

Пневмококковая инфекция, по данным ВОЗ, является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всех регионах мира [2]. Ежегодно от пневмококковой инфекции умирают 1,6 млн человек, из них около 1 млн — дети в возрасте до 5 лет [2].

Пневмонии, вызванные *S. pneumoniae*, чаще других приводят к летальным исходам [3].

Не меньшую опасность представляют и другие бактериальные возбудители ОРИ, такие как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и др. Под действием бактерий происходит снижение активности иммунной системы, что обусловлено продуктами секреции микробов и эндотоксинами, освобождаемыми в процессе их лизиса. При отсутствии иммунологической поддержки возникает опасность развития рецидивов и угроза формирования хронических воспалительных заболеваний [4].

В связи с этим важное место среди препаратов, применяемых для профилактики и лечения ОРИ, занимает смесь бактериальных лизатов для топического применения — ИРС 19. В его состав входят бактериальные лизаты 18 наиболее распространенных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей. В их числе как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы: *S. pneumoniae* I, II, III, V, VIII, XII типов, наиболее часто выделяемых при острой и хронической инфекции околоносовых пазух, среднего уха, пневмонии; *S. pyogenes* группы A; *S. dysgalactiae* группы C; *Streptococcus* группы G, значимые при остром хроническом тонзиллофарингите и его обострениях; лизаты *Enterococcus faecium* и *E. faecalis*; *Neisseria subflava flava variety* и *N. subflava perflava variety*; *H. influenzae* тип b, *K. pneumoniae ss pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *Acinetobacter calcoaceticus*. Состав препарата периодически обновляется, адаптируется под изменяющийся бактериальный пейзаж с учетом основных возбудителей респираторных инфекций.

Иммунологические аспекты

По технологии изготовления микроорганизмы, лизаты которых включены в иммунопрепарат, разрушаются с помощью специальной методики лизиса, сохраняющей важнейшие непатогенные антигенные детерминанты. Попадая на слизистую оболочку, лизаты бактерий вызывают защитные иммунные реакции подобно тем, которые развиваются в ответ на интервенцию возбудителя. Мобилизация защитных механизмов происходит через несколько минут после попадания препарата на поверхность слизистой оболочки верхних дыхательных путей. При этом бактериальные лизаты образуют на поверхности слизистой оболочки тонкий равномерный слой, что создает оптимальные условия для всасывания. Местная иммунологическая эффективность препарата обеспечивается, прежде всего, возрастанием количества иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке, возрастанием уровня специфических и секреторных антител с образованием защитной пленки из иммуноглобулина (Ig) A на поверхности, препятствующей фиксации микроорганизмов [5].

Неспецифическое действие местной иммунизации реализуется за счет активации фагоцитоза, осуществляемого макрофагами, повышения уровня лизоцима и опсо-

нинов, возрастания комплемента и индукции выработки интерферона. Важно, что препарат действует местно, т. е. непосредственно во входных воротах инфекции дыхательных путей, чем и объясняется минимальное количество побочных эффектов и быстрое наступление желаемого эффекта.

Профилактическая эффективность

В работах отечественных исследователей показана высокая профилактическая эффективность препарата ИРС 19 [5–12]. Так, по данным Л.А. Лучихина (2000), после 2-недельной иммунизации у подавляющего большинства подростков и взрослых с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей (19 из 23 человек) респираторные инфекции не регистрировались в течение 4 мес. У 4 пациентов с ОРИ заболевание протекало легче, и выздоровление наступало в более короткие сроки. По мнению самих испытуемых, процесс разрешился на 2–4 дня быстрее, чем в предыдущие годы. В то же время, через 3–4 мес после проведенной иммунизации ее эффективность постепенно снижалась, что проявлялось возобновлением у пациентов респираторных заболеваний, частота которых, однако, не достигала показателей предыдущего года. Среднее количество респираторных заболеваний в данной группе составило 1,8 за год, что достоверно отличалось от соответствующего показателя, рассчитанного для этой группы в предыдущие годы [6].

Изучение профилактического эффекта топического иммуномодулятора у детей показало, что из 55 детей, получавших препарат на фоне сезонного подъема заболеваемости гриппом и ОРИ, в общей сложности не заболел 41 ребенок, 8 детей перенесли заболевание в легкой форме, при этом все дети посещали массовые детские учреждения (школы, детские сады) [7].

Применение смеси лизатов бактерий у часто болеющих детей (ЧБД) с хроническими тонзиллитами и аденоидитами в возрасте от 3 до 6 лет, находящихся на оздоровлении в санатории, также выявило его высокую профилактическую эффективность (Н.А. Коровина и соавт., 2009) [8]. При этом исследователи отметили возможность использования иммуномодулятора для экстренной иммунопрофилактики ОРИ во вновь организованных детских коллективах. Благодаря добавлению препарата к базисной восстановительной терапии у ЧБД, практически в половине случаев удалось предупредить развитие острого респираторного заболевания. Было также показано, что у детей, получавших препарат с профилактической целью, реже отмечались рецидивы хронических заболеваний ЛОР-органов даже в тех случаях, когда уже имело место развитие ОРИ. Профилактический эффект препарата отмечали не только в период его применения, но и на протяжении последующих 2–4 нед пребывания в санатории [8].

Лечение ОРИ

В последнее годы растет резистентность микроорганизмов ко многим антибактериальным препаратам, что связано с их частым применением в амбулаторной практике [6]. Многочисленные исследования показывают, что назначение топических бактериальных лизатов при лечении ОРИ позволяет не только добиться скорого выздоровления и предупредить развитие бактериальных

осложнений, но и снизить потребность в применении антибактериальных средств [4, 8]. Лечебный эффект ИРС 19 связан с реализацией факторов местной защиты, которые начинают вырабатываться уже в течение первого часа после применения препарата [4].

Изучение эффективности топического иммуномодулятора ИРС 19 (Л.А. Лучихин и соавт., 2000) при лечении детей и взрослых с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей выявило уменьшение отека слизистой оболочки, разжижение и улучшение отхождения мокроты уже после первых сеансов лечения препаратом. Абортивного течения патологического процесса удалось добиться у 4 из 22 больных (по 2 человека с острым ринитом и фаринголарингитом). У 8 человек (4 — с острым ринитом и ринофарингитом, 2 — с катаральной ангиной, 1 — с острым ринофарингитом и 1 — с катаральным средним отитом) отмечено легкое течение заболевания, а также более быстрое выздоровление — на 2–3 дня короче по сравнению с пациентами, не принимавшими препарат. При острых процессах смесь лизатов бактерий оказалась высокоэффективна у тех больных, которым начали лечение в первые сутки, а лучше — в первые часы заболевания.

Включение топического иммуномодулятора в базовую терапию острого синусита (полусинтетические пенициллины, местные сосудосуживающие средства, физиотерапия, saniрующие пункции верхнечелюстных пазух)

у 55 детей в возрасте от 1 года до 13 лет выявило положительные результаты в 100% случаев (М.Р. Богомилский и соавт., 2000) [7]. При этом выздоровление наступило у 89% пациентов, из них в 100% — у детей с катаральными формами и в 81% — у больных с гнойными формами заболевания; в 19% случаев установлено улучшение. Число койко-дней, проведенных больными в стационаре, как и число пункций верхнечелюстных пазух, в основной группе было меньше по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартную терапию. Курс лечения до полного выздоровления составил 7–8 дней [7].

Другие исследования (О.В. Кладова и соавт., 2006) также показали, что назначение топического иммуномодулятора ИРС 19 у детей с ОРИ способствует достоверному сокращению явлений ринита, нормализации носового дыхания, а также более раннему появлению продуктивного кашля с разжижением мокроты; под влиянием иммуномодулятора происходит уменьшение отека слизистой носоглотки и усиление оттока секрета, что способствует усилению фагоцитарной активности макрофагов и стимуляции интерферогенеза [5].

Оценка лечебного эффекта топического иммуномодулятора у младших школьников с клиническими симптомами ОРИ (С.Ю. Артемова и соавт., 2008) показала, что применение препарата способствует быстрому регрессу клинических симптомов и ускорению выздоровления.

ПРОСТУДЕ И ГРИППУ ДОСТУПА НЕТ

ИРС® 19 – Иммуномодулирующий
Респираторный Спрей – активизирует все
звенья местного иммунитета против вирусов
и бактерий в «воротах инфекции»

Быстрый лечебный эффект с первых дней
заболевания. Надежная профилактика
респираторных инфекций на 3–4 месяца.
Дополнительный эффект элиминации
патогенов

Разрешен к применению у взрослых
и детей с 3-х месяцев



**НЕ ДАЙТЕ
ИНФЕКЦИИ
ПРОНИКНУТЬ
В ОРГАНИЗМ**

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, эт. 5
тел.: (495) 411 6911, ф.: (495) 411 6910
www.abbott-products.ru

Положительное иммуномодулирующее влияние смеси лизатов подтверждает также статистически значимая динамика возрастания числа нейтрофилов, макрофагов и эпителиальных клеток, отмечаемая в мазке отделяемого со слизистой оболочки верхних дыхательных путей у детей с ОРИ [11].

Н.А. Коровина (2009) показала высокую терапевтическую эффективность назначения топического иммуномодулятора у ЧБД с хроническими очагами воспаления в носоглотке [8]. Так, в основной группе обострения хронических инфекционно-воспалительных очагов носоглотки на фоне переносимых ОРИ имело место только у 8,3% детей, а в группе сравнения — у 23,5% ($p < 0,05$). Особо следует подчеркнуть, что применение препарата позволяло не только снизить частоту рецидивов, но и способствовало снижению частоты использования системных антибиотиков в 2,1 раза ($p < 0,05$) [8].

Важно отметить, что применение топического иммуномодулятора приводит к нормализации биоценоза ротоглотки, что выражается в уменьшении высева патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [4, 5].

По данным всех исследователей, препарат хорошо переносился взрослыми и детьми. Из нежелательных проявлений в редких случаях у пациентов отмечена транзиторная ринорея (4,7%), которая купировалась применением деконгестантов [5]. Однако, по мнению О.В. Кладовой и соавт., появление транзиторной ринореи при применении иммуностимулятора не следует расценивать как побочное действие препарата: под действием лизатов бактерий эпителиоцит использует свою естественную защитную реакцию — продуцирует слизистый секрет, который разжижается за счет повышения проницаемости

микроциркуляторного русла слизистой оболочки носа [5]. Только в одном случае на фоне применения препарата у ребенка зафиксировано появление сыпи, однако убедительной прямой связи с применением препарата найдено не было [12].

Заключение

Обзор российских источников литературы показал, что ИРС 19 успешно используется в течение 10 лет как для лечения, так и с целью профилактики ОРИ. За это время накоплен значительный опыт его применения во всех возрастных группах, проведен внушительный ряд исследований. По данным литературы, длительное профилактическое применение данного топического иммуномодулятора снижает частоту ОРИ, а также рецидивов хронических заболеваний ЛОР-органов, в том числе у ЧБД; приводит к более гладкому течению заболеваний. Эффективно применение препарата и в качестве экстренной иммунопрофилактики ОРИ. Выраженное лечебное действие препарата проявляется в укорочении сроков заболевания, значительном снижении риска возникновения осложнений ОРИ. Применение иммунного препарата приводит к abortivному течению заболевания, нормализации биоценоза ротоглотки, достоверно снижает необходимость применения антибактериальных препаратов. Наибольшая эффективность отмечается при использовании препарата в 1-е сутки от начала заболевания. Таким образом, благодаря выраженному терапевтическому и иммуномодулирующему действию ИРС 19 целесообразно включать в терапию и реабилитацию детей и взрослых с ОРИ и другими бронхолегочными заболеваниями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Информация о ситуации по гриппу и ОРВИ в Российской Федерации в сентябре и первой декаде октября 2010 года. URL: http://www.rospotrebnadzor.ru/press_center/press/40127
2. WHO Weekly Epidemiological Record. 12 January 2007. — World Health Organization. — 2007; 82 (1/2): 93–104.
3. Djuretic T., Ryan M.J., Miller E. et al. Hospital admissions in children due to pneumococcal pneumonia in England // J. Infect. — 1998; 37: 54–58.
4. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Минасян В.С., Тюркина С.И. Профилактика и лечение респираторных заболеваний у часто болеющих детей топическими бактериальными лизатами // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (6): 96–99.
5. Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Демина Е.Д. и др. Местный иммуномодулятор ИРС 19 в комплексной терапии ОРЗ // Детские инфекции. — 2006; 4: 51–54.
6. Лучихин Л.А., Полякова Т.С., Миронов А.А. Опыт применения препарата ИРС 19 для профилактики и лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей // Вестник оториноларингологии. — 2000; 4: 54–56.
7. Богомильский М.Р., Гарщенко Т.И., Радциг Е.Ю. и др. Опыт применения препарата ИРС 19 в лечении острых заболеваний верхних дыхательных путей у детей // Детский доктор. — 2000; 2: 10–13.
8. Коровина Н.А., Иванов В.А., Заплатникова Л.В., Леписева И.В. Лечебно-профилактическая эффективность топического иммуномодулятора ИРС 19 у часто болеющих детей // Педиатрия. — 2009; 88 (6): 116–121.
9. Коровина Н.А., Леписева И.В., Заплатникова Л.В. и др. Эффективность топической иммунотерапии бактериальными лизатами у часто болеющих детей // Педиатрия. — 2009; 87 (5): 104–109.
10. Магаршак О.О., Костинов М.П., Пахомов Д.В. и др. Пневмококковые вакцины и их место в профилактике осложнений респираторных инфекций и гриппа // Consilium Medicum. — 2010; 1.
11. Артемова С.Ю., Таранушенко Т.Е., Гончарук З.Н. Эффективность топических бактериальных лизатов в лечении острых респираторных инфекций у детей младшего школьного возраста в организованных коллективах // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (6): 52–55.
12. Власова Е.В., Тузанкина И.А., Шершнев В.Н., Болков М.А. Применение смеси лизатов бактерий у детей первого года жизни с повторными бактериальными инфекциями респираторного тракта и ЛОР-органов // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (5): 18–24.

Т.В. Бушуева¹, Т.Э. Боровик^{1, 2}, Т.Н. Степанова¹, Н.Н. Семенова¹¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Соя и ее роль в питании детей

Контактная информация:

Бушуева Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: (499) 132-26-00, e-mail: tbushueva@rambler.ru

Статья поступила: 21.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

В статье представлены данные о пищевой ценности сои как сырья, используемого в продуктах детского питания, об особенностях состава детских смесей на основе изолята соевого белка, предназначенных для детей первого года жизни, а также показания для применения указанных смесей.

Ключевые слова: дети, питание, соя, смеси.

Соя (лат. *Glycine*) — род растений семейства бобовых, одно из древнейших культурных растений, родиной которого является Восточная Азия. Считается, что возделывание этой культуры началось в Китае по меньшей мере 5 тыс. лет назад [1]. В Европе эта культура стала широко известной благодаря немецкому натуралисту Энгельберту Кемпферу, описавшему сою в своей книге «*Amoenitatum Exoticarum Poetico-Político-Physico-Medicarum fascicule V*», изданной в 1712 г. Первые отечественные упоминания о сое относятся к экспедиции русского исследователя Дальнего Востока Василия Пояркова, который во время путешествия 1643–1646 гг. встретил посевы сои у местного тунгусо-маньчжурского населения в районе среднего течения Амура. В 1873 г. русский ботаник Карл Максимович встретил и описал сою под названием *Glycine hispida* max, которое прочно укоренилось не только в России, но и во всем мире [2]. Практический интерес к этой культуре в России появился после Всемирной выставки в Вене в 1873 г., где экспонировались более 20 сортов сои из Азии и Африки. В России наибольшее число исследований, посвященных влиянию сои на здоровье человека, относится к 20–30 гг. XX столетия, самое раннее датируется 1885 г. [3–5]. Большой интерес к сое объясняется тем, что среди всех возделываемых в мире культур она является одной из самых высокобелковых.

По данным разных авторов, содержание белка в семенах сои может варьировать от 30 до 50%. Белки сои неоднородны по структуре и функциям. Большую часть соевого белка (около 70%) составляют запасные белки класса 7S (β-конглицинины) и 11S (глицинины), которые достаточно хорошо усваиваются млекопитающими [6]. Ингибиторы протеаз составляют 5–10% общего количества белка в семенах сои. Они взаимодействуют с ферментами, предназначенными для расщепления белков, и образуют устойчивые комплексы, лишенные ферментативной активности. Результатом такой блокады становится пониженное усвоение белковых веществ рациона. Попадая в желудок, часть ингибиторов (30–40%) теряет свою активность, а наиболее устойчивые достигают двенадцатиперстной кишки в активной форме и могут ингибировать ферменты, вырабатываемые поджелудочной железой [7, 8].

К ингибиторам протеолитических ферментов относятся лектины, уреазы, липоксигеназа и др. Лектины (фитогемагглюнины) представляют собой гликопротеины, которые составляют от 2 до 10% всего белка сои и хорошо извлекаются водой или спиртом. Уреаза — фермент, осуществляющий гидролитическое расщепление мочевины с образованием аммиака и углекислого газа. В цельных семенах сои доля уреазы может достигать 6% всего количества белков. Липоксигеназа — фермент,

T.V. Bushuyeva¹, T.E. Borovik^{1, 2}, T.N. Stepanova¹, N.N. Semenova¹¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Soya and its role in children's nutrition

The article presents data on nutritive value of soya as a material for children's nutrition production. Peculiarities of children's mixtures based on soy protein isolates for infants' nutrition and indication for its use are described.

Key words: children, nutrition, soya, mixtures.

содержащийся в сое, играет большую роль в окислении липидов [9].

Соя также является источником жиров (соевое масло), содержание которых в семенах колеблется от 16 до 27%. Отличительная особенность сои — в самом высоком содержании фосфолипидов по сравнению с другими культурами. Фосфолипиды обладают антиоксидантной активностью, способствуют регенерации мембран, увеличивают детоксикационную способность печени, снижают у больных диабетом потребность в инсулине, предотвращают дегенеративные изменения в нервных клетках, мышцах, способствует укреплению капилляров. Ненасыщенные, в том числе и полиненасыщенные жирные кислоты, преобладают в соевом масле (86–87% общего количества). К биологически активным веществам соевого масла относятся также токоферолы с их выраженными антиокислительными свойствами [6, 9]. Характерная особенность сои выражается в невысоком содержании углеводов, которые представлены растворимыми сахарами: моносахаридами (глюкозой, фруктозой), дисахаридом (сахарозой), трисахаридом (раффинозой) и тетрасахаридом (стахиозой), а также гидролизуемыми полисахаридами (крахмалом и др.) и нерастворимыми структурными полисахаридами (гемицеллюлозой, пектиновыми веществами и др.). Фракция растворимых углеводов на 99% представлена олигосахаридами — сахарозой, раффинозой и стахиозой, в состав которых входят молекулы глюкозы, фруктозы и галактозы. Помимо белков, жиров и углеводов в соевом зерне содержится целый ряд жирорастворимых (β -каротин, витамин Е) и водорастворимых (группа В, фолиевая кислота и др.) витаминов, макро- и микроэлементов.

Семена сои являются источником изофлавонов, которые сконцентрированы в гипокотиле сои (участке стебля растения от корневой шейки до первых зародышевых листьев). К соевым изофлавонам относятся генистин, генистеин, дайдзин, дайдзеин, глицитеин, куместрол, которые являются термостабильными гликозидами и не разрушаются при кулинарной обработке. Эти биологически активные компоненты сои обладают различной эстрогенной активностью [9–11]. К гликозидам также относятся сапонины, имеющие горьковатый вкус. В соевой муке они составляют от 0,5 до 2,2% [6].

Совершенствование сои как сельскохозяйственной культуры идет по двум направлениям: классическая селекция и генное модифицирование. Трансгенную, или генномодифицированную сою получают путем внедрения гена фермента из агробактерий, обладающих устойчивостью к гербициду (глифосату), который убивает большинство сорных растений, но является малоопасным для человека и животных [12]. ГМ-соя разрешена к импорту и употреблению в пищу в большинстве стран мира, чего нельзя сказать о ее посеве и выращивании. В России возделывание генномодифицированной сои, как и других трансгенных растений, запрещено, однако продукты из трансгенной сои являются первыми продуктами из генетически модифицированных источников, получившими «права гражданства». С 1999 г. получено официальное разрешение на использование в России продуктов, содержащих генетически модифицированные источники питания [13, 14]. В мире существуют различные подходы к маркировке пищевых продуктов, полученных из генетически модифицированных источников питания. Так,

в США, Канаде и Аргентине указанные продукты вообще не маркируются каким-либо особым образом, в Японии и Австралии принят 5% уровень маркировки, в странах ЕЭС — 0,9% [13]. В соответствии с Санитарными правилами и нормами СанПиН 2.3.2.1078-01 с 01.09.2002 г. в России была введена обязательная маркировка пищевых продуктов, в составе которых содержится > 5% трансгенных компонентов [15].

Большая часть выращиваемой в мире трансгенной сои идет на получение растительного масла, а также на производство комбикормов. В последние годы становится популярным использование сои при изготовлении биодизеля.

Проблема безопасности трансгенной сои стала частью обширной дискуссии о безопасности генно-инженерных организмов в целом. Все трансгенные сорта растений перед выходом на рынок проходят тщательную проверку на безопасность для человека и экологии. Это приводит к тому, что стоимость разработки и вывода на рынок нового трансгенного растения чрезвычайно высока, но в то же время такие растения намного более изучены, чем сорта, полученные методами обычной селекции. Так, в США и других развитых странах, несмотря на достаточно длительный период потребления трансгенной сои, на сегодняшний день нет ни одного научно подтвержденного случая ее отрицательного влияния на здоровье человека. В соответствии с регламентированными правилами в производстве детского питания генетически модифицированное сырье не используется [9, 11].

Детские смеси на основе соевого белка известны в мире уже более 100 лет [16]. В США, несмотря на достаточно определенные показания и противопоказания к употреблению этих смесей, они занимают почти 1/4 всех детских смесей, используемых при искусственном вскармливании детей после 2 мес жизни. В основном соевые смеси используются при наследственной патологии обмена углеводов (галактоземия, первичная лактазная недостаточность), вторичной лактазной недостаточности. Также они используются в качестве основного питания у детей во втором полугодии жизни при невозможности вскармливания лечебными молочными смесями из-за непереносимости белков коровьего молока или аллергии [17].

С момента появления первых детских соевых формул состав их значительно усовершенствовался. Все современные детские смеси производятся на основе изолята соевого белка, который представляет собой очищенный белок высокой биологической ценности (67 ккал на 100 мл восстановленной смеси) [9, 11, 17]. Белковый компонент этих смесей обогащен L-метионином, L-карнитином и таурином, содержание белка составляет 2,45–2,8 г на 100 ккал, что соответствует 1,6–1,9 г на 100 мл готовой к употреблению смеси. Жировой компонент состоит преимущественно из композиции растительных масел, которая сходна с таковой в молочных смесях. В производстве соевых формул масла используются: соевое, пальмовое, подсолнечное, оливковое, сафлоровое и кокосовое. Основным источником углеводов для соевых детских смесей служат глюкоза, мальтодекстрин, глюкозный сироп при общем содержании 6,8–8,3 г на 100 мл готовой смеси [16, 18].

Соевые формулы содержат около 1,5% фитатов [19]; более 30% всего фосфора представлено в виде плохо

Питание на основе сои

с рождения



- ✓ без ГМО
- ✓ без лактозы и галактозы
- ✓ без белков коровьего молока



Показания:

- галактоземия
- первичная и вторичная лактазная недостаточность
- непереносимость белков коровьего и козьего молока

Подтверждено клиническим опытом:

- на фоне диетотерапии смесью Humana SL отмечается стабилизация состояния ребенка и последующая регрессия симптомов заболевания
- диета с использованием смеси позволяет достичь компенсации метаболического дефекта и оптимизировать прогноз заболевания
- смесь обеспечивает возрастные потребности больных детей грудного и раннего возрастов в основных пищевых веществах, энергии и других эссенциальных факторах питания
- Humana SL высоко эффективна при длительном применении

Консультация специалистов по питанию:
8-800-200-22-29 (звонок по России бесплатный)
www.humana.ru

ООО «ОЛТРИ» эксклюзивный дистрибьютор Humana в России:
 +7 (495) 933-15-55; www.oltriru
 интернет-магазин: www.oltrishop.ru

усвояемых соединений. В связи с этим смеси на основе изолята соевого белка обогащают кальцием и фосфором на 20% больше по сравнению с формулами на основе коровьего молока, а соотношение кальция к фосфору составляет от 1,1 до 2,0:1. В связи с тем, что фитаты и олигосахариды также ингибируют всасывание железа и цинка [20, 21], все соевые формулы обязательно обогащаются этими важными элементами.

Особый интерес вызывают исследования влияния соевых продуктов на здоровье детей и взрослых, которые с грудного возраста получали смеси на основе соевого белка. Наиболее интересными для изучения влияния на организм человека являются фитоэстрогены. Они объединяют несколько групп нестероидных эстрогенов, в том числе изофлавоны, которые в достаточном количестве содержатся в соевых бобах [16, 22].

Предполагают, что в процессе пищеварения фитоэстрогены могут быть активизированы удалением гликозида бактериями кишечного тракта [21], а затем инактивированы печенью путем образования глюкуронида или сульфата изофлавонов [22]. P.S. Venkataraman и соавт. показали, что более 94% фитоэстрогенов в детских формулах на основе сои присутствуют в биологически неактивной форме, прежде всего как β -гликозинолаты изофлавонов [23]. Согласно клиническим данным, в плазме крови младенцев, вскармливаемых соевой смесью, менее 3% фитоэстрогенов присутствует в биологически активной форме [24] и накопления их в плазме не происходит [25]. Структурное сходство фитоэстрогенов с 17-эстрадиолом всегда предполагало их потенциальное влияние на репродуктивную функцию и функцию щитовидной железы, а также на процессы онкогенеза.

Экспериментальные исследования токсичности эстрогенов на крысах не продемонстрировали отрицательных эффектов со стороны материнской репродуктивной функции и эмбрионального развития [26–29]. Возможные эффекты изофлавонов сои на процесс образования эстроген-индуцированных опухолей до сих пор активно исследуются в экспериментах, но окончательное заключение пока отсутствует [30–33]. Вместе с тем две группы исследователей независимо друг от друга описали дозозависимые эффекты соевых диет на стимуляцию роста эстроген-зависимых опухолей молочной железы у мышей [32, 33]. J.M. Cline и соавт. показали в своих исследованиях, что употребление соевых фитоэстрогенов при диете в обычных количествах не имели эстрогенподобной активности у женских особей макак после овариэктомии, однако они препятствовали пролиферации эстроген-индуцированных клеток в грудных железах [34]. Такие противоречивые данные объясняются тем, что в экспериментах на животных, как правило, используются значительно более высокие дозы генистеина, чем в пище для людей, в том числе детских смесях на основе изолята соевого белка.

Соя является традиционным продуктом питания для народов Дальнего Востока и Азии. Проведенный в Японии анализ материнской и пуповинной плазмы, а также амниотической жидкости, показал, что при употреблении сои в пищу ее компоненты проникают через трансплацентарный барьер, но при этом не оказывают отрицательного воздействия на мать или плод [35]. Исследования состава женского молока показали, что уровень изофлавонов в нем зависит от качества материнской диеты:

у женщин на обычной диете была выявлена значительно более низкая концентрация изофлавонов по сравнению со строгими вегетарианцами, в рационах которых соя присутствовала в больших количествах [36, 37].

Сравнение ультразвуковых параметров репродуктивных органов у 4-месячных младенцев, получавших грудное молоко, молочную и соевую смесь, не выявило различий между группами детей [38].

В ретроспективном исследовании B.L. Strom показал, что молодые мужчины и женщины в возрасте 24–30 лет, которые в детстве получали формулы на основе сои, не отличались в плане репродуктивной функции, развития злокачественных новообразований и общего состояния здоровья от тех молодых людей, которые в грудном возрасте получали стандартные молочные смеси. Ни о каких существенных токсических воздействиях в данном исследовании также не сообщается [39]. Также не было обнаружено никакого феминизирующего воздействия на младенцев мужского пола [40] или учащения случаев гипоспадии в популяции с высоким потреблением сои [41].

Сравнительные исследования по воздействию соевых и молочных смесей на различные параметры развития детей показали, что у доношенных новорожденных детей, получавших смеси на основе изолята соевого белка, обогащенных метионином, были отмечены нормальные рост и развитие; потребление энергии также эквивалентно таковому при вскармливании молочными смесями [42–46]. Концентрация альбумина сыворотки крови как маркера адекватности питания при вскармливании соевой смесью сохранялась в пределах нормальных величин [44].

Минерализация костной ткани, концентрация кальция, фосфора и щелочной фосфатазы в сыворотке крови у доношенных детей первого года жизни, получающих соевые смеси, не отличалась от показателей у детей, получавших молочные смеси, но была выше по сравнению с группой младенцев, находящихся на грудном вскармливании [23, 47, 48]. Эти результаты были подтверждены и в экспериментальных условиях: более высокая плотность костной ткани была обнаружена у поросят, вскормленных соевой или стандартной молочной смесью, по сравнению с группой животных, получавших только грудное молоко [49].

Однако в отдельных случаях назначение соевых смесей требует осторожности или может быть противопоказано. Например, у младенцев с врожденным гипотиреозом при длительном питании соевой смесью на фоне гормонозаместительной терапии отмечается повышение тиреостимулирующего гормона щитовидной железы. Это происходит вследствие повышенной абсорбции фитатами и инактивации гормона щитовидной железы, получаемого *per os* [50–52]. Аналогичные данные получены и у взрослых с гипотиреозом. В таких ситуациях предлагается более тщательный контроль за уровнем тироксина в крови и при необходимости увеличение дозы L-тироксина. В то же время исследования влияния пищевой сои на функцию щитовидной железы у здоровых крыс не выявили подобных неблагоприятных эффектов [53].

Не рекомендуется назначать смеси на основе изолята соевого белка недоношенным детям, так как установлено их отрицательное влияние на процессы остеогенеза у младенцев с низкой массой тела при рождении и пре-

ждевременно родившихся детей [53, 54]. Показано, что даже при дополнительном назначении кальция и витамина D выраженная остеопения, подтвержденная рентгенографически, сохранялась у 40 (32%) из 125 недоношенных новорожденных, получающих соевую смесь. Этот факт авторы связывают с функциональной незрелостью почек и снижением абсорбции кальция на фоне вскармливания соевыми смесями. Поэтому для недоношенных детей рекомендуются только специализированные смеси на основе молочного белка. У доношенных детей с нормальной почечной функцией подобного эффекта не отмечалось [54].

Назначение соевой смеси при аллергии к белкам коровьего молока широко обсуждается в литературе. Повышенная чувствительность к белкам сои отмечена у 10–14% детей с аллергией к белкам коровьего молока [55], поэтому в случаях повышенного риска развития аллергических реакций или при уже имеющихся клинических проявлениях предпочтение отдают формулам на основе гидролизованного молочного белка [55, 56]. Положительное влияние диетотерапии с использованием соевых формул отмечалось при лечении вирусных, в том числе ротавирусных, диарей: в группе детей, получавших строгую безлактозную диету на фоне соевой смеси, быстрее наступала нормализация частоты и характера стула [57].

В настоящее время на российском потребительском рынке представлено несколько смесей на основе изолята соевого белка зарубежного и отечественного производства (табл.). Химический состав указанных смесей отвечает всем современным требованиям качества и безопасности и соответствует нормативам СанПин 2.3.21978-01 МЗ РФ [15].

Для детей с наследственной патологией обмена галактозы и лактозы правильный выбор безлактозной/безгалактозной детской смеси является жизненно важным. Как правило, в таких случаях назначают формулы на основе изолята соевого белка. В отделениях Научного центра здоровья детей РАМН у младенцев с классической галактоземией использовали соевую смесь Хумана СЛ (Humana SL, Германия). По данным неонатального скрининга, уровень тотальной галактозы у этих детей составлял 56–79 мг%. Смесь назначалась в первые 7–14 дней жизни; если диагноз был подтвержден пренатально — с самого рождения ребенка. Наряду с данными физикального обследования основным критерием эффективности диеты являлся уровень тотальной галактозы в крови, который определяли на 4, 7, 10 и 14-й дни жизни ребенка, далее — не реже одного раза в месяц.

На фоне диетотерапии наблюдалась постепенная стабилизация состояния детей с последующей регрессией симптомов заболевания (интоксикации, желтухи), отмечались нормализация размеров печени и селезенки, оживление рефлексов новорожденных, постепенное восстановление темпов физического и психомоторного развития. Содержание галактозы в крови снижалось уже на 3 сут, достигая допустимых величин на 7 сут. Контроль уровня тотальной галактозы в крови показал их стабильность в течение первого полугодия жизни (не выше 3 мг%) и в дальнейшем — на фоне введения прикорма (1–4 мг%). Оценка фактического питания детей также показала, что лечебные рационы детей с галактоземией, в которых длительно использовалась соевая смесь

Таблица. Химический состав и энергетическая ценность детских смесей на основе изолята соевого белка (на 100 мл готового продукта)*

Смесь	Производитель (страна)	Химический состав, г			Энергоценность, ккал
		белки	жиры	углеводы	
Хумана СЛ	Хумана (Германия)	1,6	3,3	7,9	67
Нутрилак Соя	Нутритек (Россия)	1,8	3,6	6,7	67
Нутрилон Соя	Нутриция (Голландия)	1,6	3,5	7,0	66
Фрисосой	Фризленд-Фудс (Голландия)	1,7	3,5	7,1	67

Примечание. * — во всех смесях содержатся L-метионин, таурин и L-карнитин.

Хумана СЛ, позволяют обеспечить возрастные потребности больных детей в основных пищевых веществах, энергии и других эссенциальных факторах питания. Так как в рационе детей старше 1-го года суточное количество смеси уменьшали до 200–400 мл, пациентам дополнительно назначали препараты кальция.

Клинические наблюдения показали, что патогенетическая диета с использованием смеси Хумана СЛ наряду с медикаментозной терапией позволила достигнуть компенсации метаболического дефекта и оптимизировать прогноз отдаленного развития. Была подтверждена высокая эффективность указанной смеси при ее длительном применении в питании детей грудного и раннего возрастов (с рождения до 3 лет) [58–60].

Заключение

Анализ результатов экспериментальных и клинических исследований демонстрирует отсутствие какого-либо неблагоприятного влияния детских смесей на основе изолята соевого белка на рост, развитие, репродуктивную и эндокринную функцию, состояние нутритивного

статуса детей и взрослых, которые в грудном возрасте вскарммливались соевыми смесями. Эти смеси не должны использоваться в питании недоношенных детей и детей, родившихся с малым весом к сроку гестации, а также при наличии у ребенка патологии почек. Относительным противопоказанием для использования соевых формул является врожденный гипотиреоз. Существуют вполне определенные показания к назначению данного вида питания. В первую очередь, наследственные нарушения обмена углеводов галактозы и лактозы (галактоземия и первичная лактазная недостаточность), при которых использование соевых смесей с рождения несомненно является высокоэффективным. При аллергических реакциях на белки коровьего молока или молока других животных соевые смеси назначаются индивидуально в соответствии с клиническими и иммунологическими показателями. При острых вирусных диареях, которые, как правило, осложняются вторичной лактазной недостаточностью, соевые смеси могут быть включены в состав лечебного рациона с учетом индивидуальной переносимости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Енкен В.Б. Соя. — М.: Государственное издательство сельскохозяйственной литературы, 1959. — 653 с.
2. Зеленцов С.В., Кочегура А.В. Современное состояние систематики культурной сои *Glycine max* (L.) Merrill / Масличные культуры. Научно-технический бюллетень. — Краснодар: ВНИИМК, 2006; 1 (134): 34–48.
3. Соевое питание в России и СССР в XIX–XX веках. Региональный общественный фонд содействия внедрению социальных инноваций / под ред. А.В. Которовского. — М., 2005. — 491 с.
4. Липский А.А. Китайский боб, соя (*Soja hispida*) и его пищевое значение // Врач. — 1885; 6 (40): 657–659.
5. Бордаков П.П. Соя как пищевая культура // Вопросы питания. — 1932; 1 (1–2): 73–77.
6. Петибская В.С. Соя: качество, использование, производство / под ред. В.С. Петибской, В.Ф. Баранова, А.В. Кочегуры и др. — М.: Аграрная наука, 2001. — 64 с.
7. Krogdahl A. Soybean proteinase inhibitors and human proteolytic enzymes: selective inactivation of inhibitors by treatment with human gastric juice // J. Nutr. — 1981; 111 (12): 2045–2051.
8. Бенкен И.И. Антипитательные вещества белковой природы в семенах сои / Научно-технический бюллетень ВИР. — СПб., 1985; 149: 3.
9. Руководство по детскому питанию / под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. — Москва, 2004. — С. 428–430.
10. Hymowitz T. On the domestication of the soybean // Economic Botany. — 1970; 24 (4): 408–421.
11. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей / под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. — М., 2008. — С. 606.
12. Глазко В.И. Кризис аграрной цивилизации и генетически модифицированные организмы. — Киев: РА NOVA, 2006. — 101 с.
13. Экологическая сертификация и экомаркировка. ЕС — Россия. Программа Сотрудничества. Заключительный технический отчет. — М., 2009. — 62 с.
14. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 12 от 26.09.99. «О совершенствовании системы контроля за реализацией сельскохозяйственной продукции и медицинских препаратов, полученных на основе генетически модифицированных источников». — М., 1999.
15. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов СанПин 2.3.2.1078-01 МЗ России. — Москва, 2002. — С. 101–102.
16. Merritt R.J., Jenks B.H. Safety of soy-based infant formulas containing isoflavones: the clinical evidence // J. Nutr. — 2004; 134 (5): 1220–1224.
17. Jatinder B., Frank G. Use of soy protein-based formulas in infant feeding // J. Pediatrics. — 2008; 121 (5): 1062–1068.

18. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Commentary on breast-feeding and infant formula, including proposed standards for formulas // *Pediatrics*. — 1976; 57 (2): 278–285.
19. Bhatia J., Fomon S.T. Formulas for premature infants: fate of the calcium and phosphorus // *Pediatrics*. — 1983; 72 (1): 37–40.
20. Erdman J.W.J., Fordyce E.J. Soy products and the human diet // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1989; 49 (5): 725–737.
21. Sandstrom B., Cederblad A., Lonnnerdal B. Zinc absorption from human milk, cow's milk, and infant formula // *Am. J. Dis. Child.* — 1983; 137 (8): 726–729.
22. Erdman J.W.J., Badger T.M., Lampe J.W. et al. Not all soy products are created equal: caution needed in interpretation of research results // *J. Nutr.* — 2004; 134 (5): 1229–1233.
23. Venkataraman P.S., Luhar H., Neylan M.J. Bone mineral metabolism in full-term infants fed human milk, cow milk-based, and soy-based formulas // *Am. J. Dis. Child.* — 1992; 146 (11): 1302–1305.
24. Bhathena S.J., Velasquez M.T. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002; 76 (6): 1191–1201.
25. Cross H.S., Kallay E., Lechner D. et al. Phytoestrogens and vitamin D metabolism: a new concept for the prevention and therapy of colorectal, prostate, and mammary carcinomas // *J. Nutr.* — 2004; 134 (5): 1207–1212.
26. Lamartiniere C.A., Zhang J.X., Cotroneo M.S. Genistein studies in rats: potential for breast cancer prevention and reproductive and developmental toxicity // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1998; 68 (6): 1400–1405.
27. Gallo D., Cantelmo F., Distefano M. et al. Reproductive effects of dietary soy in female Wistar rats // *Food. Chem. Toxicol.* — 1999; 37 (5): 493–502.
28. You L., Casanova M., Bartolucci E.J. et al. Combined effects of dietary phytoestrogen and synthetic endocrine-active compound on reproductive development in Sprague-Dawley Rats: genistein and methoxychlor // *Toxicol. Sci.* — 2002; 66 (1): 91–104.
29. Rozman K.K., Bhatia J., Calafat A.M. et al. NTP-CERHR expert panel on the reproductive and developmental toxicity of soy formula // *Birth. Defects. Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* — 2006; 77 (4): 280–397.
30. Fritz W.A., Coward L., Wang J., Lamartiniere C.A. Dietary genistein: perinatal mammary cancer prevention, bioavailability and toxicity testing in the rat // *Carcinogenesis*. — 1998; 19 (12): 2151–2158.
31. Rao C.V., Wang C.X., Simi B. et al. Enhancement of experimental colon cancer by genistein // *Cancer. Res.* — 1997; 57 (17): 3717–3722.
32. Ju Y.H., Allred C.D., Allred K.F. et al. Physiological concentrations of dietary genistein dose dependently stimulate growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) tumors implanted in athymic nude mice // *J. Nutrition*. — 2001; 131 (11): 2957–2962.
33. Allred C.D., Allred K.F., Ju Y.H. et al. Soy diets containing varying amounts of genistein stimulate growth of estrogen-dependent (MCF-7) tumors in a dose dependent manner // *Cancer. Res.* — 2001; 61 (13): 5045–5050.
34. Cline J.M., Soderqvist G., Register T.C. et al. Assessment of hormonally active agents in the reproductive tract of female nonhuman primates // *Toxicol. Pathol.* — 2001; 29 (1): 84–90.
35. Adlercreutz H., Yamada T., Wahala K., Watanabe K. Maternal and neonatal phytoestrogens in Japanese women during birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999; 180 (3 pt 1): 737–743.
36. Setchell K.D., Zimmer-Nechemias L., Cai J., Heubi J.E. Exposure of infants to phytoestrogens from soy-based infant formula // *Lancet*. — 1997; 350 (9070): 23–27.
37. UK Food Standards Agency. Consultation on the Committee on Toxicology Report on Phytoestrogens and Health (2008). URL: <http://www.cot.food.gov.uk/cotreports/cotwgreports/phytoestrogensandhealthcot>
38. Gilchrist J.M., Moore M.B., Andres A. et al. Ultrasonographic patterns of reproductive organs in infants fed soy formula comparison to infants fed breast milk and milk formula // *J. Pediatr.* — 2009; 156 (2): 215–220.
39. Strom B.L., Schinnar R., Ziegler E.E. et al. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood // *JAMA*. — 2001; 286 (7): 807–814.
40. Essex C. Phytoestrogens and soy based infant formula // *BMJ*. — 1996; 313 (7056): 507–508.
41. Paulozzi L.J. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism // *Environ. Health. Perspect.* — 1999; 107 (4): 297–302.
42. Fomon S.J., Ziegler E.E. Isolated soy protein in infant feeding. In: Steinke F.H., Waggle D.H., Volgarev M.N. eds. *New Protein Foods in Human Health: Nutrition, Prevention, and Therapy*. — Boca Raton, FL: CRC Press Inc., 1992. — C. 75–83.
43. Graham G.G., Placko R.P., Morales E. et al. Dietary protein quality in infants and children. VI. Isolated soy protein milk // *Am. J. Dis. Child.* — 1970; 120 (5): 419–423.
44. Fomon S.J., Ziegler E.E. Soy protein isolates in infant feeding. In: Wilcke H.L., Hopkins D.T., Waggle D.H. eds. *Soy Protein and Human Nutrition*. — NY: Academic Press Inc., 1979. — C. 79–99.
45. Kohler L., Meeuwisse G., Mortenson W. Food intake and growth of infants between six and twenty-six weeks of age on breast milk, cow's milk formula, or soy formula // *Acta. Paediatr. Scand.* — 1984; 73 (1): 40–48.
46. Sarrett H.P. Soy-based infant formulas. In: Hill L.D. ed. *World Soybean Research. Proceedings of the World Soybean Research Conference*. — Danville, IL: Interstate Printers and Publishers Inc., 1976. — C. 840–849.
47. Hillman L.S., Chow W., Salmons S.S. et al. Vitamin D metabolism, mineral homeostasis, and bone mineralization in term infants fed human milk, cow milk-based formula, or soy-based formula // *J. Pediatr.* — 1988; 112 (6): 864–874.
48. Mimouni F., Campaigne B., Neylan M., Tsang R.C. Bone mineralization in the first year of life in infants fed human milk, cow-milk formula or soy-based formula // *J. Pediatr.* — 1993; 122 (3): 348–354.
49. Chen J.R., Lazarenko O.P., Blackburn M.L. et al. Infant formula promotes bone growth in neonatal piglets by enhancing osteoblastogenesis through bone morphogenic protein signaling // *J. Nutr.* — 2009; 139 (10): 1839–1847.
50. Conrad S.C., Chiu H., Silverman B.L. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism // *Arch. Dis. Child.* — 2004; 89 (1): 37–40.
51. Jabbar M.A., Larrea J., Shaw R.A. Abnormal thyroid function tests in infants with congenital hypothyroidism: the influence of soy-based formula // *J. Am. Coll. Nutr.* — 1997; 16 (3): 280–282.
52. Chorazy P.A., Himelhoch S., Hopwood N.J. et al. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature // *Pediatrics*. — 1995; 96 (1 pt 1): 148–150.
53. Shenai J.P., Jhaveri B.M., Reynolds J.W. et al. Nutritional balance studies in very-low-birth-weight infants: role of soy formula // *Pediatrics*. — 1981; 67 (5): 631–637.
54. Callenbach J.C., Sheehan M.B., Abramson S.J., Hall R.T. Etiologic factors in rickets of very-low-birth-weight infants // *J. Pediatr.* — 1981; 98 (5): 800–805.
55. Klemola T., Vanto T., Juntunen-Backman K. et al. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years // *J. Pediatr.* — 2002; 140 (2): 219–224.
56. Боровик Т.Э. Медико-биологические основы диетотерапии при пищевой непереносимости у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1994. — 40 с.
57. Haffejee I.E. Cow's milk-based formula, human milk, and soya feeds in acute infantile diarrhea: a therapeutic trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1990; 10 (2): 193–198.
58. Бушуева Т.В., Яцык Г.В., Боровик Т.Э. и др. Галактоземия у новорожденного // *Вопросы современной педиатрии*. — 2007; 6 (3): 107–111.
59. Бушуева Т.В., Рославцева Е.А., Ладодо К.С. и др. Особенности лечебного питания при галактоземии у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2006; 5 (1): 496–497.
60. Современные подходы к организации лечебного питания при галактоземии у детей / Методические рекомендации МЗ РФ. — М., 2007. — 31 с.

П.Ф. Литвицкий

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Нарушения кислотно-основного состояния

Контактная информация:

Литвицкий Петр Францевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: (495) 248-53-41

Статья поступила: 24.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

В лекции приводятся современные представления о расстройствах кислотно-основного состояния (КОС): их видах, этиологии, ключевых звеньях патогенеза, основных проявлениях, принципах лечения. В первой части лекции (в настоящем номере журнала) характеризуются основные понятия КОС: параметры в норме, буферные системы организма, виды нарушений, общие механизмы устранения сдвигов, этиология и патогенез газовых (респираторных) расстройств. Во второй части лекции (в следующем номере журнала) будут охарактеризованы негазовые (метаболические, выделительные и экзогенные) нарушения КОС, принципы устранения расстройств.

Ключевые слова: кислотно-основное состояние, ацидоз, алкалоз, буферные системы.

83

I. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Концентрация ионов водорода $[H^+]$ в клетках и биологических жидкостях — один из важных параметров обеспечения гомеостаза/гомеостазиса организма. Хотя величина $[H^+]$ во внеклеточной жидкости сравнительно мала (при pH 7,4 она составляет 40×10^{-9} моль/л), концентрация иона H^+ существенно влияет практически на все жизненно важные функции (например, на кинетику ферментативных реакций, физико-химическое и структурное состояние мембран, конформацию макромолекул, сродство гемоглобина к кислороду, чувствительность рецепторов к биологически активным веществам, интенсивность генерации активных форм кислорода и липопероксидных процессов, возбудимость и проводимость нервных структур).

Отклонения $[H^+]$ от оптимального диапазона приводят к нарушениям метаболизма, жизнедеятельности клеток (вплоть до их гибели), тканей, органов и организма в целом.

Сдвиг показателя pH в диапазоне $\pm 0,1$ обуславливает расстройства дыхания и кровообращения; $\pm 0,3$ — потерю сознания, нарушения гемодинамики и вентиляции легких; в диапазоне $\pm 0,4$ и более — чреват гибелью организма [1, 2].

Кислотно-основное состояние (КОС) оценивают по величине pH — водородному показателю. В жидких средах организма pH зависит от содержания в них органических и неорганических кислот и щелочей.

КИСЛОТА: вещество, которое в растворе является донором протонов.

ОСНОВАНИЕ: вещество, являющееся в растворе акцептором протонов.

Сильные кислоты $[HCl, H_2SO_4]$ и **сильные основания** $[NaOH, KOH, Ca(OH)_2]$ в организме не образуются. В разбавленных растворах они полностью ионизированы.

P.F. Litvitskiy

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Disorders of acid-base state

The lecture describes modern data on disorders of acid-base state (ABS): their types, etiology, key stages of pathogenesis, main symptoms, and principles of treatment. The first part of the lecture in present journal characterizes main conception, parameters of ABS in normal state, buffer systems, common mechanisms of BS shifts elimination, etiology and pathogenesis of gas-induced (respiratory) disorders of ABS. The second part of the lecture in following journal will describe not gas-induced (metabolic, excretory and exogenous) disorders of ABS and principles of their treatment.

Key words: acid-base state, acidosis, alkalosis, buffer system, typical disorders of ABS.

Слабые кислоты (уксусная — CH_3COOH , угольная — H_2CO_3) и **слабые основания** (гидрокарбонат калия — KHCO_3 , гидрофосфат натрия — NaH_2PO_4) при растворении ионизируются не полностью.

В организм с пищей поступают вода, белки, жиры, углеводы, минеральные соединения, витамины. При метаболизме из них образуется большое количество эндогенных кислот: молочная, угольная, пировиноградная, ацетоуксусная, β -оксимасляная, серная, соляная и др.

Эндогенные кислоты подразделяют на летучие и нелетучие.

Нелетучие кислоты не способны превращаться в газообразное вещество и не удаляются легкими. К основным нелетучим кислотам относятся серная (образуется при катаболизме белков и серосодержащих аминокислот метионина и цистеина), β -оксимасляная, ацетоуксусная, молочная, пировиноградная (образуются при неполном окислении жиров и углеводов). Ежедневно в организме образуется около 1 мэкв нелетучих кислот на 1 кг массы тела.

Летучие кислоты. В живом организме образуется лишь одна летучая кислота — угольная (H_2CO_3). Она легко расщепляется на H_2O и CO_2 . Углекислый газ выводится из организма легкими.

II. ПАРАМЕТРЫ КОС

Параметры КОС подразделяют на основные и дополнительные (табл. 1).

Основные параметры

Оценка КОС и его сдвигов во врачебной практике проводится в сравнении с нормальным диапазоном его основных параметров: pH, pCO_2 , стандартного бикарбоната плазмы крови — SB (Standart Bicarbonate), буферных оснований капиллярной крови — BB (Buffer Base) и избыток оснований капиллярной крови — BE (Base Excess). Учитывая, что $[\text{H}^+]$ крови адекватно отражает этот показатель в разных регионах организма, а также простоту процедуры взятия крови для анализа, основные показатели КОС исследуют именно в плазме крови [1, 3].

Дополнительные параметры

Для выяснения причин и механизмов развития негазовых форм нарушений КОС определяют ряд дополнительных показателей крови (кетновых тел — КТ, молочной кислоты — МК) и мочи (титруемая кислотность — ТК и аммиак).

III. МЕХАНИЗМЫ УСТРАНЕНИЯ СДВИГОВ КОС В ОРГАНИЗМЕ

БУФЕРНЫЕ СИСТЕМЫ

Учитывая важность поддержания $[\text{H}^+]$ в сравнительно узком диапазоне для оптимальной реализации процессов жизнедеятельности, в эволюции сформировались системные, хорошо интегрированные механизмы регуляции этого параметра в организме в норме и устранения его сдвигов при развитии патологии.

В норме в организме образуются почти в 20 раз больше кислых продуктов, чем основных (щелочных). В связи с этим в нем доминируют системы, обеспечивающие нейтрализацию, экскрецию и секрецию избытка соединений с кислыми свойствами. К этим системам относятся химические буферные системы и физиологические механизмы регуляции КОС.

Химические буферные системы

Химические буферные системы представлены в основном бикарбонатным, фосфатным, белковым и гемоглобиновым буферами [2, 3].

Буферные системы начинают действовать сразу же при увеличении или снижении $[\text{H}^+]$, а следовательно, представляют собой первую мобильную и действенную систему компенсации сдвигов pH. Например, буферы крови способны устранить умеренные сдвиги КОС в течение 10–40 с. Емкость и эффективность буферных систем крови весьма высока (табл. 2).

Принцип действия химических буферных систем заключается в трансформации сильных кислот и сильных оснований в слабые. Эти реакции реализуются как внутри, так и внеклеточно (в крови, межклеточной, спинномозговой и других жидких средах), но в наибольшем масштабе — в клетках.

Гидрокарбонатная буферная система

Гидрокарбонатная буферная система — основной буфер крови и межклеточной жидкости. Она составляет около половины буферной емкости крови и более 90% — плазмы и интерстициальной жидкости. Гидрокарбонатный буфер внеклеточной жидкости состоит из смеси угольной кислоты — H_2NO_3 и гидрокарбоната натрия — NaHCO_3 . В клетках в состав соли угольной кислоты входят калий и магний.

Таблица 1. Показатели кислотно-основного равновесия в норме

Показатель	Значения в СИ	Традиционные единицы
ОСНОВНЫЕ		
pH крови: артериальной венозной капиллярной	7,37–7,45 7,34–7,43 7,35–7,45	–
pCO_2	4,3–6,0 кПа	33–46 мм рт. ст.
Стандартный бикарбонат плазмы крови (SB)	22–26 ммоль/л	–
Буферные основания капиллярной крови (BB)	44–53 ммоль/л	–
Избыток оснований капиллярной крови (BE)	$3,4 \pm 2,5$ ммоль/л	–
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ		
КТ крови	–	0,5–2,5 мг%
МК крови	–	6–16 мг%
ТК суточной мочи	20–40 ммоль/л	–
Аммиак суточной мочи (NH_4)	10–107 ммоль/сут (20–50 ммоль/л)	–

Таблица 2. Относительная емкость буферов крови (%) в норме

Буферы	Плазма крови	Эритроциты
Гидрокарбонатный	35	18
Гемоглобиновый	–	35
Белковый	7	–
Фосфатный	1	4
Общая емкость	43	57

Гидрокарбонатный буфер — система открытого типа, она ассоциирована с функцией внешнего дыхания и почек. Система внешнего дыхания поддерживает оптимальный уровень $p\text{CO}_2$ крови (и как следствие — концентрацию H_2CO_3), а почки — содержание аниона HCO_3^- . Именно это обеспечивает функционирование системы $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ в качестве эффективного и емкого буфера внеклеточной среды даже в условиях образования большого количества нелетучих кислот (табл. 3). Гидрокарбонатная буферная система используется как важный диагностический показатель состояния КОС организма в целом.

Фосфатная буферная система

Фосфатная буферная система играет существенную роль в регуляции КОС внутри клеток, особенно канальцев почек. Это обусловлено более высокой концентрацией фосфатов в клетках в сравнении с внеклеточной жидкостью (около 8 % общей буферной емкости). Фосфатный буфер состоит из двух компонентов: щелочного (Na_2HPO_4) и кислого (NaH_2PO_4).

Эпителий канальцев почек содержит компоненты буфера в максимальной концентрации, что обеспечивает его высокую мощность. В крови фосфатный буфер способствует поддержанию (регенерации) гидрокарбонатной буферной системы. При увеличении уровня кислот в плазме крови (содержащей и гидрокарбонатный, и фосфатный буфер) увеличивается концентрация H_2CO_3 и уменьшается содержание NaHCO_3 : $\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{Na}_2\text{HPO}_4 = \text{NaHCO}_3 + \text{NaH}_2\text{PO}_4$. В результате избыток угольной кислоты устраняется, а уровень NaHCO_3 возрастает.

Белковая буферная система

Белковая буферная система — главный внутриклеточный буфер. Он составляет примерно три четверти буферной емкости внутриклеточной жидкости [1–3]. Компонентами белкового буфера являются слабодиссоциирующий белок с кислыми свойствами (белок- COOH) и соли сильного основания (белок- COONa). При нарастании уровня кислот они взаимодействуют с солью белка с образованием нейтральной соли и слабой кислоты. При увеличении концентрации оснований реакция их происходит с белком с кислыми свойствами. В результате вместо сильного основания образуется слабоосновная соль.

Гемоглобиновая буферная система

Гемоглобиновая буферная система — наиболее емкий буфер крови — составляет более половины всей ее буферной емкости. Гемоглобиновый буфер состоит из кислого компонента — оксигенированного гемоглобина (HbO_2) и основного — неоксигенированного. HbO_2 примерно в 80 раз быстрее диссоциирует с отдачей в среду H^+ , чем неоксигенированный гемоглобин. Соответственно, он больше связывает катионов, главным образом K^+ .

Основная роль гемоглобиновой буферной системы заключается в ее участии в транспорте CO_2 от тканей к легким.

В капиллярах большого круга кровообращения HbO_2 отдает кислород. В эритроцитах CO_2 взаимодействует с H_2O и образуется H_2CO_3 . Эта кислота диссоциирует на HCO_3^- и H^+ , который соединяется с Hb. Анионы HCO_3^- из эритроцитов выходят в плазму крови, а в эритроциты поступает эквивалентное количество анионов Cl^- . Остаточные в плазме крови ионы Na^+ взаимодействуют с HCO_3^- и благодаря этому восстанавливают ее щелочной резерв.

В капиллярах легких, в условиях низкого $p\text{CO}_2$ и высокого $p\text{O}_2$, Hb присоединяет кислород с образованием

Таблица 3. Начальные сдвиги и компенсаторные реакции при нарушениях КОС

Нарушение КОС	Начальный сдвиг КОС	Реакция компенсации
Дыхательный ацидоз	$\downarrow \text{pH}$, $\uparrow p\text{CO}_2$	$\uparrow \text{HCO}_3^-$
Дыхательный алкалоз	$\uparrow \text{pH}$, $\downarrow p\text{CO}_2$	$\downarrow \text{HCO}_3^-$
Негазовый ацидоз	$\downarrow \text{pH}$, $\downarrow \text{HCO}_3^-$	$\downarrow p\text{CO}_2$
Негазовый алкалоз	$\uparrow \text{pH}$, $\uparrow \text{HCO}_3^-$	$\uparrow p\text{CO}_2$

HbO_2 . Карбаминовая связь разрывается, в связи с чем высвобождается CO_2 . При этом HCO_3^- из плазмы крови поступает в эритроциты (в обмен на ионы Cl^-) и взаимодействует с H^+ , отщепившимся от Hb в момент его оксигенации. Образующаяся H_2CO_3 под влиянием карбоангидразы расщепляется на CO_2 и H_2O . CO_2 диффундирует в альвеолы и выводится из организма.

Карбонаты костной ткани

Карбонаты костной ткани функционируют как депо для буферных систем организма. В костях содержится большое количество солей угольной кислоты: карбонаты кальция, натрия, калия и др. При остром увеличении содержания кислот (например, при острой сердечной, дыхательной или почечной недостаточности, шоке, коме и других состояниях) кости могут обеспечивать до 30–40 % буферной емкости. Высвобождение карбоната кальция в плазму крови способствует эффективной нейтрализации избытка H^+ . В условиях хронической нагрузки кислыми соединениями (например, при хронической сердечной, печеночной, почечной, дыхательной недостаточности) кости могут обеспечивать до 50 % буферной емкости биологических жидкостей организма.

Физиологические буферные механизмы

Наряду с мощными и быстродействующими химическими системами в организме функционируют органические механизмы компенсации и устранения сдвигов КОС. Для их реализации и достижения необходимого эффекта требуется больше времени — от нескольких минут до нескольких часов. К наиболее эффективным физиологическим механизмам регуляции КОС относят процессы, протекающие в легких, почках, печени и ЖКТ [1, 3].

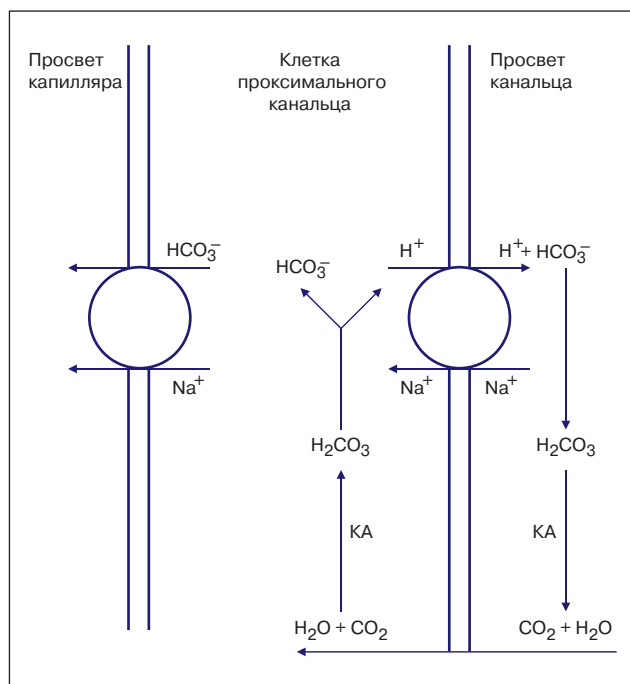
Легкие

Легкие обеспечивают устранение или уменьшение сдвигов КОС путем изменения объема альвеолярной вентиляции. Это достаточно мобильный механизм — уже через 1–2 мин после изменения объема альвеолярной вентиляции компенсируются или устраняются сдвиги КОС. **Причиной изменения объема дыхания** является прямое или рефлекторное изменение возбудимости нейтронов дыхательного центра.

Снижение pH в жидкостях организма (плазма, кровь, спинномозговая жидкость) является специфическим рефлекторным стимулом увеличения частоты и глубины дыхательных движений. Вследствие этого легкие выделяют избыток CO_2 (образующийся при диссоциации угольной кислоты). В результате содержание H^+ ($\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ = \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$) в плазме крови и других жидкостях организма снижается.

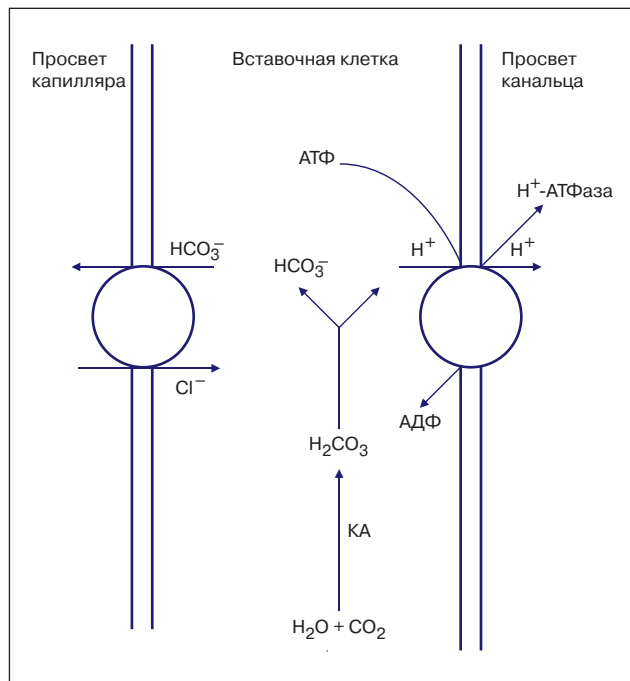
Повышение pH в жидких средах организма снижает возбудимость инспираторных нейронов дыхательного центра. Это приводит к уменьшению альвеолярной венти-

Рис. 1. Реабсорбция HCO_3^- в клетках проксимального отдела



Примечание. Здесь и на рис. 2: КА — карбоангидраза.

Рис. 2. Секретия H^+ клетками канальцев и собирательных трубочек



ляции и выведению из организма CO_2 , т.е. гиперкапнии. В связи с этим в жидких средах организма возрастает уровень угольной кислоты, диссоциирующей с образованием H^+ , показатель pH снижается. Следовательно, система внешнего дыхания довольно быстро (в течение нескольких минут) способна устранить или уменьшить сдвиги pH и предотвратить развитие ацидоза или алкалоза: увеличение вентиляции легких в два

раза повышает pH крови примерно на 0,2; снижение вентиляции на 25% может уменьшить pH на 0,3–0,4.

Почки

К главным механизмам уменьшения или устранения сдвигов КОС крови, реализуемых нефронами почек, относят ацидогенез, аммионогенез, секрецию фосфатов и K^+ , Na^+ -обменный механизм [2, 3].

Ацидогенез. Этот энергозависимый процесс, протекающий в эпителии дистальных отделов нефрона и собирательных трубочек, обеспечивает секрецию в просвет канальцев H^+ в обмен на реабсорбируемый Na^+ (рис. 1).

Количество секретируемого H^+ эквивалентно его количеству, попадающему в кровь с нелетучими кислотами и H_2CO_3 . Реабсорбированный из просвета канальцев в плазму крови Na^+ участвует в регенерации плазменной гидрокарбонатной буферной системы (рис. 2).

Аммионогенез, как и ацидогенез, реализует эпителий канальцев нефрона и собирательных трубочек. Аммионогенез осуществляется путем окислительного дезаминирования аминокислот, преимущественно (примерно 2/3) — глутаминовой, в меньшей мере — аланина, аспарагина, лейцина, гистидина. Образующийся при этом аммиак диффундирует в просвет канальцев. Там NH_3^+ присоединяет ион H^+ с образованием иона аммония (NH_4^+). Ионы NH_4^+ замещают Na^+ в солях и выделяются преимущественно в виде NH_4Cl и $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. В кровь при этом поступает эквивалентное количество гидрокарбоната натрия, обеспечивающего регенерацию гидрокарбонатной буферной системы.

Секреция фосфатов осуществляется эпителием дистальных канальцев при участии фосфатной буферной системы: $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{H}_2\text{CO}_3 = \text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{NaHCO}_3$. Образующийся гидрокарбонат натрия реабсорбируется в кровь и поддерживает гидрокарбонатный буфер, а NaH_2PO_4 выводится из организма с мочой.

Таким образом, секреция H^+ эпителием канальцев при реализации трех описанных выше механизмов (ацидогенеза, аммионогенеза, секреции фосфатов) сопряжена с образованием гидрокарбоната и поступлением его в плазму крови. Это обеспечивает постоянное поддержание одной из наиболее важных, емких и мобильных буферных систем — гидрокарбонатной и как следствие — эффективное устранение или уменьшение опасных для организма сдвигов КОС.

K^+ , Na^+ -обменный механизм, реализуемый в дистальных отделах нефрона и начальных участках собирательных трубочек, обеспечивает обмен Na^+ первичной мочи на K^+ , выводящийся в нее эпителиальными клетками. Реабсорбированный Na^+ в жидких средах организма участвует в регенерации гидрокарбонатной буферной системы. K^+ – Na^+ обмен контролируется альдостероном. Кроме того, альдостерон регулирует (увеличивает) объем секреции и экскреции H^+ .

Таким образом, почечные механизмы устранения или уменьшения сдвигов КОС осуществляются путем экскреции H^+ и восстановления резерва гидрокарбонатной буферной системы в жидких средах организма.

Печень

Печень играет существенную роль в компенсации сдвигов КОС. В ней действуют, с одной стороны, общие внутри- и внеклеточные буферные системы (гидрокарбонатная, белковая и др.), с другой стороны, в гепатоцитах осуществляются различные реакции метаболизма, имеющие прямое отношение к устранению расстройств КОС:

- **синтез белков крови**, входящих в белковую буферную систему. В печени образуются все альбумины, а также фибриноген, протромбин, проконвертин, проакцелерин, гепарин, ряд глобулинов и ферментов;
- **образование аммиака**, способного нейтрализовать кислоты как в самих гепатоцитах, так и в плазме крови и в межклеточной жидкости;
- **синтез глюкозы** из неуглеводных веществ: аминокислот, глицерина, лактата, пирувата. Включение этих органических нелетучих кислот при образовании глюкозы обеспечивает снижение их содержания в клетках и биологических жидкостях. Так, молочная кислота, которую многие органы и ткани не способны метаболизировать, в гепатоцитах примерно на 80% трансформируется в H_2O и CO_2 , а оставшееся количество ресинтезируется в глюкозу. Таким образом, лактат превращается в нейтральные продукты;
- **выведение из организма нелетучих кислот**: глюкуроновой и серной при детоксикации продуктов метаболизма и ксенобиотиков;
- **экскреция в кишечник** кислых и основных веществ с желчью.

Желудок и кишечник

Желудок участвует в демпфировании сдвигов КОС, главным образом путем изменения секреции соляной кислоты: при защелачивании жидких сред организма этот процесс тормозится, а при закислении — усиливается. Кишечник способствует уменьшению или устранению сдвигов КОС посредством:

- **секреции кишечного сока**, содержащего большое количество гидрокарбоната. При этом в плазму крови поступает H^+ ;
- **изменения количества всасываемой жидкости**, что способствует нормализации водного и электролитного баланса в клетках, во внеклеточной и других биологических жидкостях и как следствие — нормализации pH;
- **реабсорбции компонентов буферных систем** (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^-).

Поджелудочная железа способствует компенсации сдвигов КОС при помощи гидрокарбоната. Его секреция увеличивается при алкалозах и уменьшается в условиях ацидоза.

IV. ВИДЫ НАРУШЕНИЙ КОС

Расстройства КОС классифицируют по нескольким критериям (табл. 4).

Виды сдвигов КОС по направленности изменений $[H^+]$: ацидоз и алкалоз

Ацидоз — нарушение КОС, характеризующееся относительным или абсолютным избытком в организме кислот.

В крови при ацидозе наблюдается абсолютное или относительное повышение $[H^+]$ и уменьшение pH ниже нормы (ниже условно «нейтрального» диапазона величины pH, принимаемого за 7,39–7,40).

Алкалоз — нарушение КОС, характеризующееся относительным или абсолютным избытком в организме оснований.

В крови при алкалозе отмечается абсолютное или относительное снижение $[H^+]$ или увеличение pH (условно —

Таблица 4. Виды нарушений КОС

Критерии	Виды нарушений КОС
Направленность изменений $[H^+]$ и pH	Ацидозы, алкалозы
Причины, вызвавшие нарушения КОС	Эндогенные, экзогенные
Степень компенсированности нарушений КОС	Компенсированные, субкомпенсированные, некомпенсированные
Причины и механизмы развития нарушений КОС	Газовые Негазовые: • метаболические • выделительные — почечные — желудочные — кишечные) • экзогенные • смешанные (комбинированные)

выше «нейтрального» диапазона величины pH, принимаемого за 7,39–7,40).

Виды ацидозов и алкалозов по их причине: эндо- и экзогенные

Эндогенные причины сдвигов КОС являются наиболее частыми и значимыми в клинической практике. Это объясняется тем, что при многих расстройствах жизнедеятельности различных органов и тканей нарушаются функции как химических буферных систем, так и физиологических механизмов поддержания оптимального КОС в организме.

Экзогенные нарушения КОС связаны с избыточным поступлением в организм веществ кислого или щелочного характера:

- **лекарственных средств, применяемых с нарушением дозировки и/или схемы лечения** (например, салицилаты; растворы для искусственного питания, включающие белки и/или содержащие кислые вещества: NH_4Cl , аргинин·HCl, лизин·HCl, гистидин. При их катаболизме образуется H^+);
- **токсичных веществ, употребляемых случайно или осознанно** (например, метанол, этиленгликоль, паральдегид, соляная кислота);
- **отдельных продуктов питания**; ацидоз нередко развивается у лиц, пользующихся синтетическими диетами (содержат аминокислоты с кислыми свойствами). Потребление в большом количестве щелочных минеральных вод и молока может привести к развитию алкалоза.

Виды нарушений КОС по их компенсированности

Определяющим параметром степени компенсированности нарушений КОС является величина pH.

Компенсированными сдвигами КОС считаются такие, при которых pH капиллярной крови не отклоняется за пределы диапазона нормы: 7,35–7,45. За «нейтральную» величину условно принимают 7,39–7,40. Отклонения pH в диапазонах: 7,38–7,35 обозначают как компенсированный ацидоз, 7,41–7,45 — как компенсированный алкалоз.

При компенсированных формах нарушений КОС возможны изменения абсолютной концентрации компонентов гидрокарбонатной буферной системы (H_2CO_3 и $NaHCO_3$).

Однако соотношение $[H_2CO_3]/[NaHCO_3]$ сохраняется в диапазоне нормы (т.е. примерно 20/1).

Некомпенсированными нарушениями КОС называют такие, при которых pH крови выходит за диапазон нормы: при pH 7,34 и ниже говорят о некомпенсированном ацидозе, при pH 7,46 и выше — о некомпенсированном алкалозе.

Некомпенсированные ацидозы и алкалозы характеризуются значительными отклонениями как абсолютной концентрации H_2CO_3 и $NaHCO_3$, так и их соотношения.

Некоторые авторы выделяют так называемые субкомпенсированные ацидозы и алкалозы: при pH 7,29 говорят о субкомпенсированном ацидозе (ниже 7,29: некомпенсированный ацидоз); при pH 7,56 — о субкомпенсированном алкалозе (выше 7,56: некомпенсированный алкалоз) [1, 3].

Виды нарушений КОС по происхождению: газовые и негазовые расстройства

По генезу расстройства КОС подразделяют: на газовые, негазовые и смешанные (комбинированные).

Газовые (респираторные) расстройства КОС

Газовые (респираторные) нарушения КОС (независимо от механизма развития) характеризуются первичным изменением содержания в организме CO_2 и, как следствие — концентрации угольной кислоты в соотношении $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$.

Респираторные — и ацидозы и алкалозы — обычно длительное время остаются компенсированными. Это обусловлено как активацией физиологических механизмов компенсации (в основном благодаря мобильному уменьшению объема альвеолярной вентиляции: увеличение при газовом ацидозе и снижение при газовом алкалозе), так и эффектами буферных систем.

Причиной развития газовых расстройств КОС (и ацидозов, и алкалозов) являются нарушения альвеолярной вентиляции. В результате этого объем вентиляции легких перестает соответствовать потребностям (он либо выше, либо ниже оптимального) газообмена организма за определенное время.

V. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ КОС

Этиология и патогенез газовых (респираторных) расстройств КОС

Причиной респираторного ацидоза является снижение объема альвеолярной вентиляции. Газовый (респираторный) ацидоз возникает при **накоплении избытка CO_2 в крови** и последующего увеличения концентрации в ней угольной кислоты [2, 3].

Наиболее частые причины респираторного ацидоза:

- **обструкция дыхательных путей** (при бронхиальной астме, бронхитах, эмфиземе легких, аспирации инородных тел);
- **нарушения растяжимости легких** (например, при пневмонии или гемотораксе, ателектазе, инфаркте легкого, парезе диафрагмы);
- **увеличение функционального «мертвого» пространства** (например, при пневмосклерозе или гипоперфузии ткани легкого);
- **нарушения регуляции дыхания** (например, при энцефалитах, расстройствах мозгового кровообращения, полиомиелите);
- **повышенное образование эндогенного CO_2** (при активации катаболических процессов у пациентов с лихорадкой, сепсисом, длительными судорогами

различного генеза, тепловом ударе, а также при парентеральном введении большого количества углеводов, например, глюкозы);

- **избыточное поступление в организм экзогенного углекислого газа во вдыхаемом воздухе** (это может быть, например, при работе в скафандрах, подводных лодках, летательных аппаратах) или при нахождении большого количества людей в замкнутом пространстве (например, в шахте или небольшом помещении).

Причиной респираторного алкалоза является чрезмерное повышение альвеолярной вентиляции (гипервентиляция) легких. Гипервентиляция легких обуславливает гипокапнию (понижение pCO_2 в крови), снижение уровня угольной кислоты в крови и развитие газового (респираторного) алкалоза.

Причинами респираторного алкалоза обычно являются:

- **невротические и истерические состояния**, сопровождающиеся гипервентиляцией легких;
- **повреждение головного мозга при его сотрясении, инсульте, новообразованиях;**
- **заболевания легких** (например, пневмония, бронхиальная астма);
- **гипертиреоз;**
- **выраженная лихорадка;**
- **различные интоксикации лекарственными средствами** (например, симпатомиметиками, прогестагенами);
- **почечная недостаточность;**
- **чрезмерное и длительное болевое или термическое раздражение;**
- **нарушение режима ИВЛ**, приводящее к гипервентиляции;
- **нахождение на большой высоте** (высотная и горная болезни).

Этиология и патогенез негазовых расстройств КОС

Негазовые (нереспираторные) ацидозы и алкалозы характеризуются первичным изменением содержания гидрокарбоната в соотношении: $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$.

Основными причинами негазовых нарушений КОС являются:

- расстройства обмена веществ;
- нарушения экскреции кислых и основных соединений почками;
- потеря кишечного сока;
- утрата желудочного сока;
- введение в организм экзогенных кислот или оснований.

Виды негазовых расстройств КОС

Негазовые нарушения характеризуются развитием трех видов расстройств КОС: метаболических, выделительных и экзогенных ацидозов и алкалозов [2, 3].

Общая характеристика негазовых расстройств КОС

Признаки негазовых ацидозов:

- **увеличение (компенсаторное) альвеолярной вентиляции;** при тяжелом ацидозе может регистрироваться глубокое и шумное дыхание: периодическое дыхание Куссмауля. Нередко его обозначают как «ацидотическое дыхание». **Причина гипервентиляции легких:** увеличение содержания H^+ в плазме крови (и других биологических жидкостях). Это является стимулом для инспираторных нейронов дыхательного центра. Однако, по мере уменьшения pCO_2 и нарастания степени повреждения нервной системы, возбудимость дыхательного центра снижается: развивается периодическое дыхание;

- **нарастающее угнетение нервной системы и высшей нервной деятельности;** проявляется сонливостью, заторможенностью, сопором, комой (например, при ацидозе у пациентов с сахарным диабетом). **К основным причинам** угнетения высшей нервной деятельности относят: нарушения энергетического обеспечения нейронов мозга, вызванные снижением его кровоснабжения; дисбаланс ионов, а также последующие изменения физико-химических и электрофизиологических свойств нейронов дыхательного центра, ведущие к снижению их возбудимости;
- **недостаточность кровообращения.** Причиной ее являются: снижение тонуса сосудов с развитием артериальной гипотензии (вызванной гипоканией), вплоть до коллапса; уменьшение сердечного выброса;
- **снижение кровотока в мозге, миокарде и почках.** Это усугубляет нарушение функций нервной системы, сердца, а также обуславливает олигурию (снижение диуреза);
- **гиперкалиемия.** Причина: транспорт избытка ионов H^+ в клетку в обмен на K^+ , выходящий в межклеточную жидкость и плазму крови;
- **гиперосмия.** При негазовом ацидозе развивается гиперосмолярный синдром. Причины гиперосмолярного синдрома: увеличение концентрации K^+ в крови вследствие повреждения клеток; повышение содержания Na^+ в плазме крови в результате «вытеснения» ионов натрия из их связи с молекулами белков избытком H^+ ;
- **отеки.** Главными причинами отеков считаются: гиперосмия тканей в связи с увеличением диссоциации в условиях ацидоза органических и неорганических соединений (электролитов); гиперонкия тканей в результате повышения гидролиза и дисперсности молекул белка при увеличении содержания ионов H^+ в жидкостях; снижение реабсорбции жидкости в микрососудах в связи с венозным застоем, характерным для недостаточности кровообращения; повышение проницаемости стенок артериол и прекапилляров в условиях ацидоза;
- **потеря Ca^{2+} костной тканью с развитием состояния остеодистрофии.** Причиной этого является повышенное использование гидрокарбоната и фосфата кальция костной ткани на «нейтрализацию» избытка ионов водорода в крови и других жидкостях организма. В результате этого развивается остеопороз, остеодистрофия, у детей — рахит. Указанные изменения кальциевого обмена и состояния костной ткани получили название «феномена расплаты» за компенсацию негазового ацидоза.

Признаки негазовых алкалозов

При всем разнообразии вариантов негазовых алкалозов, они имеют ряд общих, закономерно развивающихся признаков. К числу основных относятся:

- **гипоксия.** Основными причинами гипоксии при негазовом алкалозе являются гиповентиляция легких, обусловленная снижением $[H^+]$ в крови и увеличение сродства гемоглобина к кислороду вследствие уменьшения содержания H^+ в крови. Это вызывает снижение диссоциации HbO_2 и поставки кислорода тканям;
- **гипокалиемия.** Основные причины: увеличение выведения в мочу K^+ почками в условиях альдостеронизма; активация обмена Na^+ на K^+ в дистальных отделах канальцев почек в связи с повышением

в первичной моче $[Na^+]$; потеря K^+ (хотя и в ограниченном объеме) в связи со рвотой. Последствиями гипокалиемии являются: транспорт H^+ в клетку с развитием в ней ацидоза; нарушения обмена веществ, особенно торможение протеосинтеза; ухудшение нервно-мышечной возбудимости;

- **недостаточность центрального и органно-тканевого кровотока.** Главные причины: снижение тонуса стенок артериол в результате нарушения энергообеспечения тканей и баланса ионов; артериальная гипотензия, развивающаяся вследствие снижения сердечного выброса, гипотонии стенок артериол и гиповолемии;
- **расстройства микрогемоциркуляции с развитием капиллярно-трофической недостаточности.** Причины: нарушения центрального и органно-тканевого кровотока, а также агрегатного состояния крови в связи с гемоконцентрацией (наиболее выражено при повторной рвоте и полиурии);
- **ухудшение нервно-мышечной возбудимости,** проявляющееся мышечной слабостью и нарушением перистальтики желудка и кишечника. Причины этих изменений: гипокалиемия; изменение содержания других ионов в крови и межклеточной жидкости; гипоксия клеток тканей;
- **расстройства функций органов и тканей вплоть до их недостаточности.** Причины: гипоксия, гипокалиемия и нарушения нервно-мышечной возбудимости.

VI. ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ КОС

Респираторный ацидоз

Респираторный (дыхательный) ацидоз характеризуется снижением pH крови и гиперкапнией (повышением pCO_2 крови более 40 мм рт. ст.).

Важно, что линейной зависимости между степенью гиперкапнии и клиническими признаками дыхательного ацидоза нет. Последние во многом определяются причиной гиперкапнии, особенностями основного заболевания и реактивностью организма пациента.

Причины и признаки респираторного ацидоза

Компенсированный дыхательный ацидоз, как правило, не вызывает существенных изменений в организме.

Некомпенсированный дыхательный ацидоз приводит к значительным нарушениям жизнедеятельности организма, развитию в нем комплекса характерных изменений.

Причина и последствия респираторного ацидоза

Причина респираторного ацидоза: нарастающая гиповентиляция легких (например, при спазме бронхиол или обтурации дыхательных путей). **Механизм спазма бронхиол включает:** увеличение высвобождения ацетилхолина из нервных терминалей и повышения чувствительности холинорецепторов к ацетилхолину.

Наиболее опасное следствие бронхоспазма в условиях ацидоза: формирования порочного патогенетического круга «Бронхоспазм → нарастание pCO_2 → быстрое снижение pH → усиление бронхоспазма → дальнейшее увеличение pCO_2 ».

Важными патогенными следствиями респираторного ацидоза являются:

- **избыточное расширение артериол мозга с развитием артериальной гиперемии его и повышением внутричерепного давления.** Причины этих

расстройств: продолжительная и выраженная гиперкапния и гиперкалиемия. Они и приводят к снижению базального мышечного тонуса стенок артериол мозга. Проявляются указанные изменения сильной головной болью и психомоторным возбуждением, сменяющимися сонливостью и заторможенностью.

Сдавление головного мозга приводит также к повышению активности нейронов блуждающего нерва, что, в свою очередь, вызывает артериальную гипотензию, брадикардию, остановку сердца (иногда);

- **спазм артериол и ишемия других (помимо мозга) органов.** Главные причины ишемии: гиперкатахоламинемия, наблюдающаяся в условиях ацидоза; гиперсенситизация α -адренорецепторов периферических артериол. Длительная ишемия тканей и органов **проявляется полиорганной дисфункцией**. Однако, как правило, доминируют признаки ишемии почек: при значительном повышении pCO_2 **снижается почечный кровоток** и объем клубочковой фильтрации и **увеличивается масса циркулирующей крови**. Это значительно повышает нагрузку на сердце и при хроническом респираторном ацидозе (например, у пациентов с дыхательной недостаточностью) может привести к снижению сократительной функции сердца, т.е. к **сердечной недостаточности**;
- **нарушение тока крови и лимфы в сосудах микроциркуляторного русла.** Причины: спазм артериол в тканях и органах (за исключением мозга); сердечная недостаточность, ведущая к снижению перфузионного давления крови в артериолах и нарушению ее оттока по венам;
- **гипоксемия и гипоксия.** Причинами их являются: гиповентиляция легких; нарушение перфузии легких в связи с сердечной недостаточностью; уменьшение сродства Hb к кислороду (является следствием гиперкапнии); нарушение процессов биологического окисления в тканях (обусловлено нарушением микроциркуляции, гипоксемией, снижением активности ферментов тканевого дыхания, а при значительном ацидозе и гликолиза);
- **дисбаланс ионов** (характеризуется увеличением содержания ионов K^+ в межклеточной жидкости, гиперкалиемией, гиперфосфатемией, гипохлоремией).

ей). **Причины дисииии:** гипоксия, нарушения энергетического обеспечения клеток, увеличение концентрации H^+ во внеклеточной жидкости. При этом вхождение H^+ в клетки сопровождается выходом из них K^+ .

Следствием гиперкалиемии является снижение порога возбудимости клеток, в том числе кардиомиоцитов. Это нередко приводит к сердечным аритмиям, включая фибрилляцию.

Механизмы компенсации респираторного ацидоза

В организме сформировались срочные и долговременные механизмы компенсации респираторного ацидоза [1, 2]. Обе группы механизмов направлены на нейтрализацию избытка H^+ , образующихся при диссоциации угольной кислоты (рис. 3).

Срочная компенсация респираторного ацидоза

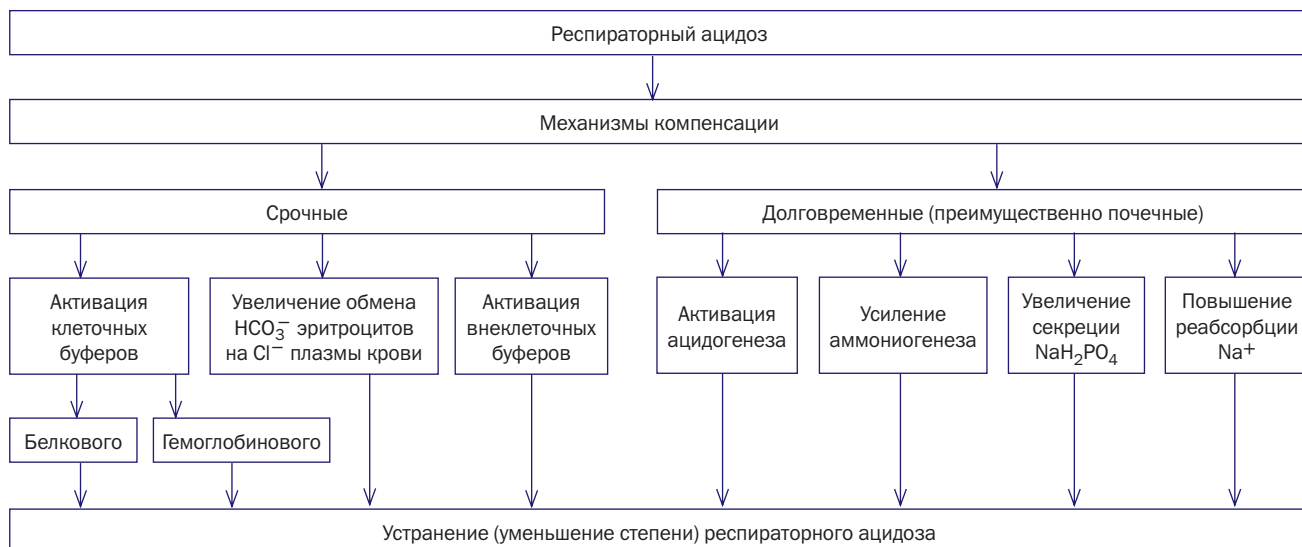
Механизм срочной компенсации респираторного ацидоза (см. рис. 3) реализуется при участии химических буферных систем организма, а также $Cl^- \div HCO_3^-$ -обменного механизма (антипорта) эритроцитов. К числу наиболее значимых относят:

- **гемоглобиновый буфер эритроцитов.** Он является наиболее емким. Избыток H^+ связывается неоксигенированным гемоглобином эритроцитов;
- **белковую буферную систему клеток.** Она снижает $[H^+]$ во внеклеточной жидкости в результате обмена на внутриклеточный K^+ ;
- **белковый и фосфатный буферы костной ткани.** Они также активируются при значительном снижении pH;
- **белковый буфер плазмы крови.** Белки акцептируют ионы H^+ анионными лигандами, высвобождая в плазму крови Na^+ ;
- **анионы HCO_3^- .** Они выходят из эритроцитов в обмен на Cl^- плазмы, восполняя ее гидрокарбонатный буфер, способствуя тем самым устранению ацидоза.

Долговременная компенсация респираторного ацидоза

Механизмы долговременной компенсации длительного респираторного ацидоза реализуются в основном почками. Для достижения эффекта требуется 3–4 суток.

Рис. 3. Механизмы компенсации респираторного ацидоза



При респираторном ацидозе в почках активируются: ацидогенез, аммонιοгенез, секреция NaH_2PO_4 , $\text{K}^+ - \text{Na}^+$ обмен. Указанные механизмы одновременно обеспечивают реабсорбцию в кровь гидрокарбоната и Na^+ , что восполняет расход гидрокарбонатной буферной системы [1–3].

Типичные изменения показателей КОС при респираторном ацидозе

Основной патогенетический фактор газового ацидоза: увеличение pCO_2 крови.

Типичные изменения показателей КОС при газовом ацидозе (капиллярная кровь) заключаются в следующем:

$\text{pH} \downarrow$	$[\text{H}^+] \uparrow$
$\text{pCO}_2 \uparrow$ (основное нарушение)	$[\text{HCO}_3^-] \uparrow$ (реакция компенсации)

Пример изменений показателей КОС капиллярной крови, взятой у пациента с приступом бронхиальной астмы:

pH	7,33
SB	23 ммоль/л
BE	+2,5 ммоль/л
pCO_2	53 мм рт. ст.
BV	46 ммоль/л

Заключение: у пациента развился **некомпенсированный** (поскольку pH вышел за нижнюю границу диапазона нормы) **газовый** (т.к. имеется существенное увеличение показателя pCO_2 , выходящего далеко за пределы нормы, а другие показатели — в диапазоне нормальных величин) **ацидоз**.

Причина некомпенсированного газового ацидоза: гиповентиляция легких, что характерно для эпизода бронхиальной астмы.

РЕСПИРАТОРНЫЙ АЛКАЛОЗ

Респираторный алкалоз характеризуется увеличением pH и гипокапнией (снижением pCO_2 крови до 35 мм рт. ст. и более).

Причина и основные признаки респираторного алкалоза

Причина газового алкалоза: гипервентиляция легких. При этом объем альвеолярной вентиляции выше необходимого для выведения того количества CO_2 , которое образуется в процессе обмена веществ за определенный период времени [2, 3].

Основные признаки газового алкалоза:

- **нарушения центрального и органно-тканевого кровообращения. Причины:** повышение тонуса стенок артериол головного мозга, ведущее к его ишемии; снижение тонуса стенок артериол в органах и тканях (кроме мозга!). Это, в свою очередь, приводит к артериальной гипотензии, депонированию крови в расширенных сосудах, уменьшению объема циркулирующей крови, снижению венозного давления, уменьшению притока крови к сердцу, уменьшению ударного и сердечного выбросов. Указанная цепь изменений кровообращения уменьшает кровоснабжение тканей и органов, включая сердце. Это еще более усугубляет системные расстройства кровообращения, что замыкает гемодинамический порочный круг при газовом алкалозе;

- **гипоксия. Причины:** недостаточность кровообращения; увеличение сродства Hb к кислороду, снижающее диссоциацию HbO_2 в тканях; нарушение (в условиях респираторного алкалоза) карбоксилирования пировиноградной кислоты и превращения ее в оксалоацетат, а также восстановления последнего в малат (помимо усугубления энергодифицита, описанные расстройства создают условия для развития метаболического ацидоза); угнетение гликолиза в условиях гипоксии: снижение pCO_2 до 15–18 мм рт. ст. сопровождается торможением активности многих ферментов гликолиза;
- **гипокалиемия** (развивается в значительной мере в связи с транспортом K^+ из межклеточной жидкости в клетки в обмен на H^+);
- **мышечная слабость** (проявляется гиподинамией, парезом кишечника, параличами скелетной мускулатуры; указанные расстройства являются в основном результатом гипокалиемии);
- **нарушения ритма сердца** (пароксизмы тахикардии, экстрасистолия). Обусловлены гипокалиемией. При снижении уровня K^+ в плазме крови до 2 ммоль/л развивается гиперполяризация плазмолеммы кардиомиоцитов, нередко приводящая к остановке сердца в систоле;
- **гипервентиляционная тетания.** Является следствием снижения $[\text{K}^+]$ в межклеточной жидкости в связи с повышенным связыванием K^+ альбуминами; уменьшения концентрации H^+ в межклеточной жидкости. pH плазмы крови является важным фактором, регулирующим связывание Ca^{2+} альбуминами: уменьшение $[\text{H}^+]$ (при алкалозе) активирует фиксацию Ca^{2+} белками.

Механизмы компенсации респираторного алкалоза

Устранение респираторного алкалоза достигается при участии двух групп механизмов: срочных и долговременных [1, 3]. Как те, так и другие обеспечивают: 1) снижение в плазме крови и других биологических жидкостях концентрации HCO_3^- и 2) повышение pCO_2 и, как следствие, — концентрации H_2CO_3 (рис. 4).

Срочную компенсацию респираторного алкалоза обеспечивают:

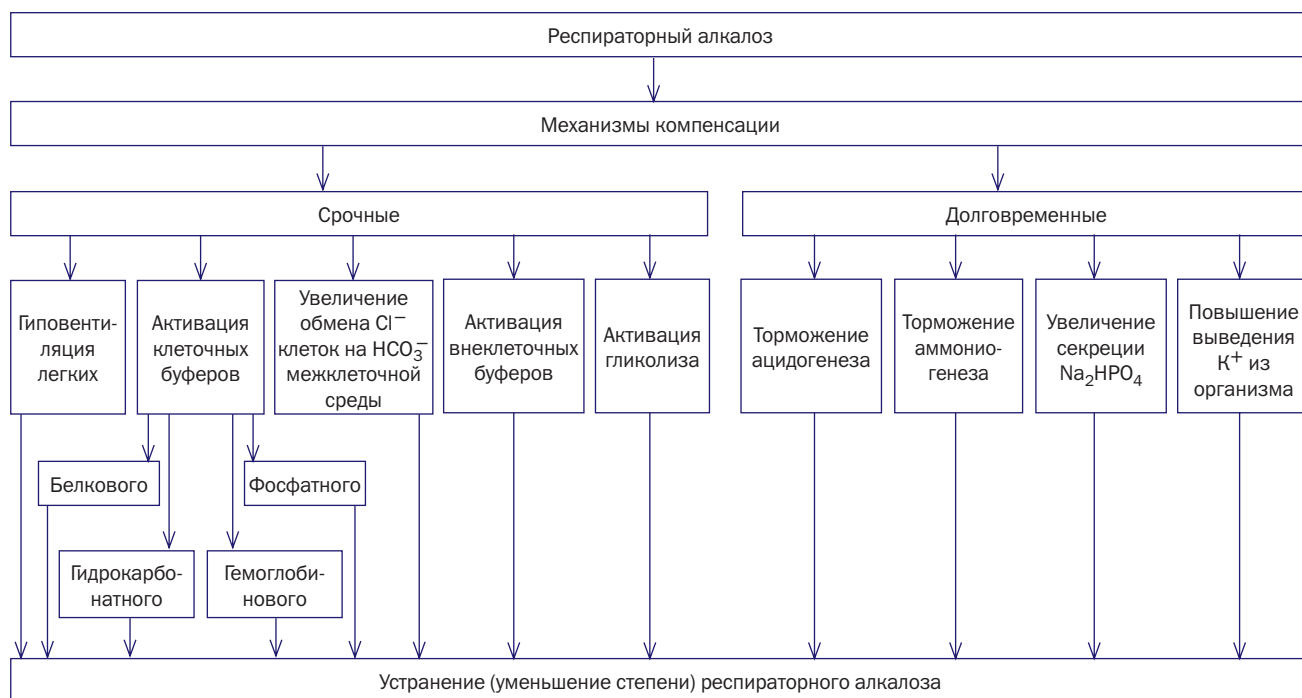
- **снижение объема альвеолярной вентиляции** в связи с подавлением активности инспираторных нейронов при уменьшении pCO_2 крови и восстановлением уровня углекислоты;
- **действие внутриклеточных буферных систем:** гидрокарбонатного, белкового, гемоглобинового, фосфатного. Это обеспечивает выход H^+ из клетки в интерстиций и далее в кровь в обмен на K^+ и Na^+ ;
- **активация гликолиза** с образованием лактата и пирувата, что приводит к уменьшению pH крови и увеличению HCO_3^- ;
- **выход внутриклеточного Cl^-** в интерстициальную жидкость в обмен на HCO_3^- . Это снижает его концентрацию как в интерстиции, так и в плазме крови и, как следствие, уменьшает pH.

Активация внеклеточных буферных систем значимой роли в устранении газового алкалоза не имеет в связи с их малой емкостью по генерации H^+ .

Долговременная компенсация респираторного алкалоза реализуется, в основном, почками:

- за счет **торможения ацидогенеза** в связи с повышенной концентрацией HCO_3^- в эпителии дистальных отделов нефрона;

Рис. 4. Механизмы компенсации респираторного алкалоза



- **активации калийуреза;**
- **увеличения выведения из крови в мочу Na_2HPO_4 ;**
- **торможения аммионогенеза.** Последнее происходит при угнетении в условиях алкалоза активности глутаминазы и снижения уровня глутамата, поступающего в митохондрии.

Типичные изменения показателей КОС при респираторном алкалозе

Основной патогенетический фактор при дыхательном алкалозе: снижение pCO_2 в крови. Типичными изменениями показателей КОС (капиллярная кровь) при газовом алкалозе являются:

$\text{pH} \uparrow$	$[\text{H}^+] \downarrow$
$\text{pCO}_2 \downarrow$ (основное нарушение)	$[\text{HCO}_3^-] \downarrow$ (реакция компенсации)

Пример изменений показателей КОС капиллярной крови, взятой у пациентки после приступа истерии:

pH	7,44
SB	24,5 ммоль/л
BB	47 ммоль/л.
pCO_2	23 мм рт. ст.
BE	+4 ммоль/л

Заключение: у пациентки развился **компенсированный** (поскольку pH на верхней границе нормального диапазона) **газовый** (т.к. имеется существенное снижение показателя pCO_2) **алкалоз**.

Причина компенсированного газового алкалоза: **гипервентиляция легких**, что типично для истерического приступа.

Во второй части лекции (в следующем номере журнала) будут охарактеризованы негазовые (метаболические, выделительные, экзогенные) нарушения КОС и принципы устранения респираторных и нереспираторных расстройств КОС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Т. 1. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 405–448.
2. McCance K., Huentner S. Pathophysiology. The biologic basis for disease in adults and children. 5th Ed. — Elsevier, 2006. — P. 110–121.
3. Copstead L-E., Banasik J., Pathophysiology. 4th Ed. — Elsevier, 2010. — P. 302–306, 615–626.

био Баланс

Ежедневное употребление Био Баланс®

- Улучшает пищеварение
- Нейтрализует последствия неправильного питания
- Помогает естественным образом восстановить жизненные силы



Повседневная забота о здоровье

Пробиотические продукты Био Баланс® содержат уникальные бактерии *LGG*™, эффективность и безопасность которых подтверждена многочисленными исследованиями, ведь *LGG*™ являются наиболее изученным пробиотиком в мире.

Пробиотики, как и люди, индивидуальны, и по-разному воздействуют на организм человека. *LGG*™ доказано эффективны, а, самое главное, абсолютно безопасны, что подтверждается опытом применения в странах Северной Европы уже не одно десятилетие.

Lactobacillus GG LGG™ — товарный знак, используемый по лицензии «Валио ЛТД» Финляндия



А.Г. Румянцев

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

Классификация и диагностика анемий у детей

Контактная информация:

Румянцев Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН, директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 937-50-24, e-mail: info@niidg.ru

Статья поступила: 12.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

Анемия у детей является наиболее частым соматическим заболеванием. Критерии диагноза анемии жестко регламентированы в связи с тем, что снижение уровня гемоглобина и/или эритроцитов сопровождается большинством инфекционных, воспалительных, аутоиммунных, наследственных и других заболеваний, а также в ряде случаев рассматривается как транзиторное состояние в определенные периоды роста и развития детей. В статье представлены основные классификационные и дифференциально-диагностические схемы анемий. Акцент в диагностике сделан на лабораторные исследования, лежащие в основе дифференциального диагноза и дифференцированной терапии анемий у детей.

Ключевые слова: анемии, алгоритм диагностики, дифференциальный диагноз, классификация.

94

Анемия определяется как состояние гипоксемии, связанное со снижением числа циркулирующих эритроцитов и/или их способности восполнять потребности тканей в кислороде. Поскольку в организме происходит постоянное интенсивное образование эритроцитов и одновременный их распад, под анемией понимают состояние, характеризующееся нарушением баланса эритроцитов, то есть снижением интенсивности образования или повышенной деструкцией эритроцитов, либо сочетанием обоих факторов. Основным маркером анемии служит концентрация гемоглобина (Hb), обеспечивающего доставку кислорода к тканям, дополнительными — сродство гемоглобина кислороду, внутрисосудистый объем потребления кислорода, частота сердечных сокращений, удельный объем сердца и артериальная оксигенация. Границей, разделяющей норму и патологию, принято считать показатель гемоглобина < 110 г/л. Число эритроцитов — менее информативный показатель анемии и не всегда коррелирует со степе-

ню снижения гемоглобина. По степени тяжести выделяют: анемию I степени (легкую), Hb — 110–90 г/л; анемию II степени (средней тяжести), Hb — 90–70 г/л; анемию III степени (тяжелую), Hb < 70 г/л.

Анемии разнообразны по этиологии, патогенезу и клинико-гематологическим особенностям. Они могут быть как самостоятельным заболеванием, так и синдромом при различных заболеваниях. Если у пациента имеются признаки анемии, то в первую очередь необходимо установить, является ли она результатом патологии только одной клеточной линии (например, эритроцитов) или нескольких клеточных линий (например, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов). Изменения в двух или трех клеточных линиях обычно указывают на вовлечение в патологический процесс костного мозга (апластическая анемия, лейкоз и др.), на заболевания иммунной системы (патология соединительной ткани, синдром приобретенного иммунодефицита и др.), иммунологическую деструкцию клеток на периферии (иммунная

A.G. Rumyantsev

Federal Scientific Center of Children's Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Classification and diagnostics of anemia in children

Anemia in children is one of the most frequent somatic diseases. Criteria of anemia diagnosis are strictly regulated as decrease of hemoglobin/erythrocytes level accompanies majority of infectious, inflammatory, autoimmune, hereditary diseases and, in several cases, it is estimated as transitory disease in some periods of children's growth and development. The article presents main classification and differential diagnostic schemes of anemia. Diagnostics makes accent on laboratory analysis; they are the basis of differential diagnosis and differential therapy of anemia in children.

Key words: anemia, diagnostic algorithm, differential diagnosis, classification.

нейтропения, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура — ИТП, иммунная гемолитическая анемия и др.), а также на секвестрацию клеток (например, гиперспленизм). В табл. 1 приведена этиологическая классифика-

ция анемий и диагностические критерии каждой из них. В настоящее время, классифицируя анемии, врачи-педиатры придерживаются патогенетического принципа. Одна из таких классификаций представлена в табл. 2.

Таблица 1. Этиологическая классификация и основные критерии диагностики анемий у детей

Этиологическая классификация	Диагностические критерии
I. Нарушение образования эритроцитов	
А. Дефицит макроэлементов и витаминов	
1. Дефицит железа	Гипохромные микроцитарные эритроциты, уровень MCV, MCH и MCHC, высокий уровень RDW ¹ , снижение уровня ферритина в сыворотке крови, высокий уровень FEP, гваяковая проба на скрытую кровь в кале положительна
2. Дефицит фолатов	Макроцитарные эритроциты, высокий уровень MCV и RDW, мегалобластный костный мозг, низкое содержание фолатов в сыворотке и эритроцитах
3. Дефицит витамина В ₁₂	Макроцитарные эритроциты, высокий уровень MCV и RDW, мегалобластный костный мозг, низкое содержание В ₁₂ в сыворотке, сниженная кислотность желудка; положительный тест Шиллинга
4. Дефицит витамина С	Клинические признаки авитаминоза (цинга)
5. Белковая недостаточность	Квашиоркор (синдром депигментации и отека подкожной клетчатки)
6. Дефицит витамина В ₆	Гипохромные эритроциты, сидеробластный костный мозг, высокое содержание ферритина в сыворотке
7. Недостаточность тироксина	Кретинизм, низкое содержание Т ₄ , высокое содержание тиреотропного гормона
Б. Патология костного мозга	
1. Патология одной клеточной линии: а. Мегакариоцитопения • амегакариоцитарная тромбоцитопеническая пурпура	Синяки и геморрагии на коже конечностей, отсутствие мегакариоцитов, кровотечения из слизистых, ранний возраст
б. Дефекты предшественников эритроцитов: • врожденная эритроцитарная аплазия (анемия Даймонда–Блэкфана) • приобретенная эритроцитарная аплазия (транзиторная эритробластопения детей)	Отсутствие эритроидных предшественников при исследовании костного мозга Отсутствие эритроидных предшественников (периодическое)
в. Дефекты предшественников лейкоцитов ² : • врожденная нейтропения • патология всех клеточных линий (апластическая анемия, характеризующаяся панцитопенией и гипоклеточным костным мозгом)	Нейтропения, периодические инфекции
2. а. Конституциональная: • анемия Фанкони • семейная без аномалий • врожденный дискератоз	Множественные врожденные патологии, ломкость хромосом Наследственность, отсутствие врожденных аномалий Выявление патологии со стороны кожи и слизистой
б. Приобретенная: • идиопатическая • вторичная	Причина не установлена В результате воздействия лекарственных препаратов, радиации, домашних токсинов, инфекций; связанная с иммунологическим заболеванием
3. Инфильтрация костного мозга: а. первичная (лейкоз и др.) б. вторичная (нейробластома, лимфома и др.)	Костный мозг: морфология, цитохимия, иммунологические маркеры, цитогенетика клеток, инфильтрирующих костный мозг Костный мозг, ликвор, визуализация скелета, органов грудной и брюшной полости. Биологические маркеры, иммуноцитология, цитогенетика
В. Дизэритропоэтическая анемия (подавление эритропоэза, снижение утилизации железа)	
1. Инфекция	Случаи системных заболеваний
2. Патология почек и заболевания печени	Исследование функции почек и печеночные пробы
3. Диссеминированные злокачественные новообразования	Клинические проявления
4. Заболевания соединительной ткани	Ревматоидный артрит/СКВ

Таблица 1. Продолжение

Этиологическая классификация	Диагностические критерии
II. Потеря крови	
1. Острая постгеморрагическая анемия	Оценка кровопотери, ОЦК, определение Hb после восстановления ОЦК
2. Хроническая постгеморрагическая анемия	Проба Оверта или тест на скрытую кровь
III. Гемолитическая анемия	
A. Внутриклеточный гемолиз	
1. Патология мембран эритроцитов (сфероцитоз, эллиптоцитоз)	Морфология, кривая Прайс–Джонса, осмотическая резистентность
2. Патология ферментов эритроцитов (пируваткиназы, G-6PD, глутатионредуктазы и др.)	Аутогемолиз, ферментативный ответ
3. Дефекты гемоглобина: а. дефекты гема б. дефекты глобина - качественная (например, серповидные клетки) - количественная (например, талассемия)	Электрофорез Hb Содержание HbF, A ₂
B. Внеклеточный гемолиз	
1. Иммунная: а. изоиммунная б. аутоиммунная - идиопатическая - вторичная - иммунологические нарушения (например, СКВ) - одна клеточная линия (например, эритроциты) - несколько клеточных линий (например, лейкоциты, тромбоциты)	Проба Кумбса Проба Кумбса, выявление антител Снижение C ₃ , C ₄ , CH ₅₀ , ANA положительный Анемия: проба Кумбса положительная Нейтропения — иммунная ИТП, тромбоцитопения
2. Неиммунная (идиопатическая, вторичная): а. микроангиопатическая анемия б. токсическая анемия	Внутрисосудистый гемолиз как результат тромбгеморрагического синдрома Отравление грибами, укусы ядовитых змей и т.д.

Примечание. ¹ RDW — ширина распределения эритроцитов по объему (в норме 11,5–14,5%); ² не связана с анемией. FEP — свободный протопорфин эритроцитов; G-6PD — глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа; Hb — гемоглобин; ИТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците; MCV — средний объем эритроцита; RDW — ширина распределения эритроцитов по объему; СКВ — системная красная волчанка; ANA — anti-nuclear antibodies — тест на антиядерные антитела.

Таблица 2. Патогенетическая классификация анемий (Natan D., Oski F., 2003)

I. АНЕМИИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ ДЕФИЦИТНОГО ЭРИТРОПОЭЗА
A. Недостаточность костного мозга
- Апластические анемии (трехростковые) - Врожденные - Приобретенные - Парциальная красно-клеточная аплазия - Врожденная - Приобретенная - Врожденные дизэритропоэтические анемии - Замещение костного мозга - Опухоли - Остеопетроз - Миелофиброз
B. Патология созревания эритроцитов
1. Аномалии созревания цитоплазмы (связанные с нарушением образования гемоглобина) - Дефицит железа - Сидеробластные анемии - Врожденные - Приобретенные - Талассемические синдромы - Нарушения реутилизации железа - Анемия при хронических болезнях
2. Аномалии созревания ядра (связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК) - Дефицит витамина B₁₂ - Дефицит фолатов - Наследственные нарушения метаболизма фолатов - Оротовая ацидурия

Таблица 2. Продолжение

II. АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С КРОВОПОТЕРЕЙ - Острая постгеморрагическая анемия - Хроническая постгеморрагическая анемия	
III. АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С ПОВЫШЕННОЙ ДЕСТРУКЦИЕЙ ЭРИТОЦИТОВ (ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ)	
A. Наследственные гемолитические анемии - Врожденные дефекты мембраны эритроцитов - Дефекты ферментных систем эритроцитов - Структурные дефекты гемоглобина	
Б. Приобретенные гемолитические анемии - Иммунные гемолитические анемии - Изоиммунные - Гетероиммунные - Аутоиммунные - Механические гемолитические анемии - Тромботические микроангиопатические гемолитические анемии (ТМАГА) - Повреждение клапанов сердца и крупных сосудов - Маршевая гемоглобинурия и анемия спортсменов - Пароксизмальная ночная гемоглобинурия - Гемолитические анемии, обусловленные дефицитом витаминов - Дефицит витамина E - Гемолитические анемии, обусловленные разрушением эритроцитов паразитами	

Деление на группы весьма условно, так как нередко существует совокупность различных механизмов анемизации, и одна нозологическая форма не укладывается в строгие рамки группы. В таких случаях анемию классифицируют по ведущему механизму ее развития.

Диагностика анемий у детей требует обязательного лабораторного исследования. При этом мазок крови является принципиально важным и информативным для диаг-

ности анемий. Он указывает на характер анемии: гипохромный, микроцитарный, нормо- или макроцитарный, а также выявляет специфические морфологические изменения (сфероциты, серповидные клетки, мишеневидные клетки и др.). Средний объем эритроцита (MCV) свидетельствует о размерах красных клеток: например, микроцитоз (< 80 фл), макроцитоз (> 95 фл) или нормоцитоз (80–95 фл). На рис. 1 представлен алгоритм

Рис. 1. Алгоритм диагностики анемий на основе исследования мазка крови



Примечание. ¹ Ложный макроцитоз (высокий показатель MCV) может быть результатом макроагглютинированных красных клеток (например, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* или при аутоиммунной гемолитической анемии). ² Повышенный уровень ретикулоцитов. Ретикулоциты являются макроцитами; если в крови их большое количество, то MCV всех клеток будет выше нормы, несмотря на то, что зрелые эритроциты могут быть нормоцитарными. На кривой распределения эритроцитов по объему в таких случаях выявляется две популяции клеток. ³ На основе увеличения мембран клеток, что, в свою очередь, ведет к увеличению отношения мембраны клетки к ее объему. Увеличение мембран является следствием изменения обмена между липидами красных клеток и изменением липидного баланса при данных патологиях.

диагностики анемий при исследовании мазков крови, в табл. 3 — дифференциальная диагностика анемий, основанная на специфических морфологических изменениях красных клеток.

В зависимости от функционального состояния костного мозга, его способности к регенерации и компенсации выделяют следующие анемии:

- 1) регенераторные — количество ретикулоцитов от 15 до 50‰ (1,5–5%);
- 2) гиперрегенераторные — количество ретикулоцитов свыше 50‰ (более 5%);
- 3) гипо- и арегенераторные — количество ретикулоцитов низкое, неадекватное степени тяжести анемии или отсутствие ретикулоцитов в периферической крови.

Таблица 3. Специфические нарушения морфологии эритроцитов

I. Мишеневидные клетки <i>Определение:</i> увеличение показателя отношения поверхности клетки к ее объему • Талассемия • Гемоглобинопатии — Hb AC или CC — Hb SS, SC, S-Thal • Заболевания печени • Состояние после спленэктомии или гипоспленения • Выраженный дефицит железа • Hb E (гетерозиготный или гомозиготный) • Абетапопротеинемия
II. Сфероциты <i>Определение:</i> снижение показателя отношения поверхности клетки к ее объему • Наследственный сфероцитоз • ABO несовместимость: потеря антигенов фрагментов мембран эритроцитов • Аутоиммунная гемолитическая анемия: потеря антигенов фрагментов мембран эритроцитов • Микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА): потеря фрагмента эритроцита после взаимодействия с измененной поверхностью клетки • SS-патология: фрагмент эритроцита перемещается в ретикулоэндотелиальную систему • Гиперспленизм • Ожоги: фрагмент поврежденных эритроцитов удаляется селезенкой • Посттрансфузионные состояния • Недостаточность пируваткиназы: фрагмент поврежденных эритроцитов удаляется селезенкой
III. Эхиноциты <i>Определение:</i> по поверхности эритроцита распределены 10–30 отростков равной величины. Появление вызвано изменениями во внеклеточном или внутриклеточном микроокружении • Артефакт • Уремия • Дегидратация • Заболевания печени • Недостаточность пируваткиназы • Пептическая язва или карцинома желудка • Состояние после трансфузии эритроцитов • Редкие врожденные анемии вследствие уменьшения содержания внутриклеточного калия
IV. Акантоциты (шпоровидные клетки) <i>Определение:</i> клетки с 5–10 отростками различной длины и ширины с широким основанием, которые хаотично расположены. Клетки меньших размеров по сравнению с нормальными, т.к. они имеют сферическую форму • Заболевания печени • Диссеминированное внутрисосудистое свертывание • Состояние после спленэктомии или гипоспленения • Дефицит витамина E • Гипотиреоз • Абетапопротеинемия • Состояние мальабсорбции
V. Пикноциты <i>Определение:</i> искривленные, гиперхромные, сморщенные эритроциты; могут быть похожи на эхиноциты и акантоциты
VI. Шизоциты <i>Определение:</i> шлемовидной, треугольной формы или небольшие фрагменты клеток. Образуются вследствие фрагментации при взаимодействии с патологической поверхностью сосудов (например, фибриновые тяжи, васкулит, искусственные сосуды, участвующие в циркуляции) • Диссеминированное внутрисосудистое свертывание • Тяжелая гемолитическая анемия (например, недостаточность Г-6-ФД) • Микроангиопатическая гемолитическая анемия • Гемолитический уремический синдром • Протезирование сердечного клапана, патология сердечного клапана, сердечные бляшки, коарктация аорты • Заболевания соединительной ткани (например, системная красная волчанка) • Синдром Казабаха–Мерритта • Молниеносная пурпура • Тромбоз почечных вен • Ожоги (сферо-шизоцитоз как результат воздействия высоких температур)

Таблица 3. Продолжение

• Тромбоцитарная тромбоцитопеническая пурпура • Отторжение пересаженных тканей • Уремия, острый тубулярный некроз, гломерулонефрит • Злокачественная гипертензия • Системный амилоидоз • Цирроз печени • Диссеминированный канцероматоз • Хроническая рецидивирующая шистоцитарная гемолитическая анемия
VII. Эллиптоциты <i>Определение:</i> эллиптоидные клетки, нормохромные; в норме составляют менее 1% общего содержания эритроцитов; большие количества редко встречаются у здоровых лиц • Наследственный эллиптоцитоз • Дефицит железа • SS-патология • Большая талассемия • Тяжелая бактериальная инфекция • Лейкоэритробластическая реакция • Мегалобластная анемия • При любой анемии может присутствовать до 10% эллиптоцитов • Малярия
VIII. Каплевидные клетки <i>Определение:</i> форма капли, обычно микроцитарные, часто еще и гипохромные • Новорожденный • Большая талассемия • Лейкоэритробластические реакции • Миелопролиферативный синдром
IX. Стоматоциты <i>Определение:</i> выраженное щелевидное просветление в центре клетки • Норма (в небольших количествах) • Наследственный стоматоцитоз • Артефакт • Талассемия • Острое алкогольное отравление • Rh0-патология (отсутствие Rh комплекса) • Заболевания печени • Злокачественные новообразования
X. Ядерные эритроциты • Новорожденный (первые 3–4 дня жизни) — обнаружение ядерных клеток в периферической крови после 1-й недели жизни является патологией • Выраженная стимуляция костного мозга — Гипоксия (особенно нарушения сердечной деятельности) — Острое кровотечение — Тяжелая гемолитическая анемия (например, талассемия, SS-гемоглобинопатия) • Врожденные инфекции (сепсис, врожденный сифилис, цитомегаловирус, краснуха и др.) • Состояние после спленэктомии или гипосплении: в норме ядерные эритроциты удаляются селезенкой • Лейкоэритробластические реакции: наблюдаются в сочетании с экстрамедуллярным гемопоэзом и замещением костного мозга; чаще при лейкозах и солидных опухолях (встречаются при грибковых и микобактериальных инфекциях); каплевидные эритроциты, 10–20 тыс. лейкоцитов с небольшим или значительным числом метамиелоцитов, миелоцитов и промиелоцитов; тромбоцитоз с большими тромбоцитами, содержащими ядра • Мегалобластная анемия • Дизэритропоэтические анемии
XI. Пузырчатые клетки <i>Определение:</i> под мембраной эритроцита определяется свободный от гемоглобина участок, похожий на пузырь • Недостаточность Г-6-ФД (во время эпизодов гемолиза) • SS-патология • Эмболия легкого
XII. Базофильные включения <i>Определение:</i> грубые или тонкие пятнистые базофильные включения, представляющие собой агрегаты рибосомальной РНК • Гемолитическая анемия (например, малая талассемия) • Железодефицитная анемия • Отравление свинцом
XIII. Тельца Говелла–Жолли <i>Определение:</i> небольшого размера, четко распознаваемые, округлые, хорошо окрашенные включения; 1мкм в диаметре; расположены по периферии клетки • Постспленэктомия или гипоспления • Новорожденный • Мегалобластные анемии • Дизэритропоэтические анемии • Различные виды анемий (редко железодефицитная анемия, наследственный сфероцитоз)

Для дифференциальной диагностики анемий достаточно информативными являются MCV показатель и количество ретикулоцитов (рис. 2). Повышение их числа свидетельствует о хронической кровопотере или гемолизе; нормальный или сниженный уровень ретикулоцитов говорит о нарушении образования красных клеток крови. Для суждения об адекватности ответа костного мозга на анемию можно вычислить ретикулоцитарный индекс (РИ) — наиболее точный показатель эритропоэза — следующим образом:

$$\text{РИ} = \text{ретикулоциты (\%)} \times \frac{\text{Гематокрит больного (\%)}}{\text{Нормальный гематокрит (\%)}}$$

Уровень ретикулоцитов определяют для установления степени анемии; ретикулоцитарный индекс является наиболее точным показателем эритропоэза. У пациентов с кровотечением или гемолизом ретикулоцитарный индекс равен ~3%, тогда как у больных с анемией вследствие снижения продукции эритроцитов он составляет менее 3% (чаще < 1,5%).

MCV и RDW — показатели, определяемые при исследовании крови на автоматическом анализаторе, помогают установить морфологию и природу анемий. На основании этих индексов была разработана еще одна классификация анемий (табл. 4).

В более сложных случаях проводят пункцию костного мозга с окрашиванием препарата для определения запасов

железа и выявления признаков сидеробластной анемии. Исследования костного мозга позволяют определить нормо-, мегало- или сидеробластную морфологию. На рис. 3 представлены возможные причины каждой из них.

В табл. 5 отображены лабораторные методы исследования, используемые в диагностике пациентов с анемиями. Исследования включают следующие этапы:

- детальное изучение истории болезни и физикальное обследование больного (см. табл. 1, 2);
- полный клинический анализ крови для установления того, является ли анемия результатом патологии только одной (эритроциты) или трех клеточных линий (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты);
- определение морфологических характеристик анемий на основании исследования мазка крови (см. табл. 3) и определения MCV (см. рис. 1, 2) и RDW (см. табл. 4) показателей, а также морфологии лейкоцитов и тромбоцитов;
- исследование аспирата костного мозга (проводят по мере необходимости) для определения морфологии эритроидных, миелоидных или мегакариоцитарных элементов с целью определения типа эритропоэза (нормо-, мегало- или сидеробластный), а также исключения патологии со стороны костного мозга (апластическая анемия, лейкоз, доброкачественная или злокачественная инфильтрация костного мозга и др.) (см. рис. 3);
- установление более глубоких причин анемий с помощью дополнительных тестов (см. табл. 5).

Рис. 2. Алгоритм диагностики анемий на основе данных показателей MCV и уровня ретикулоцитов

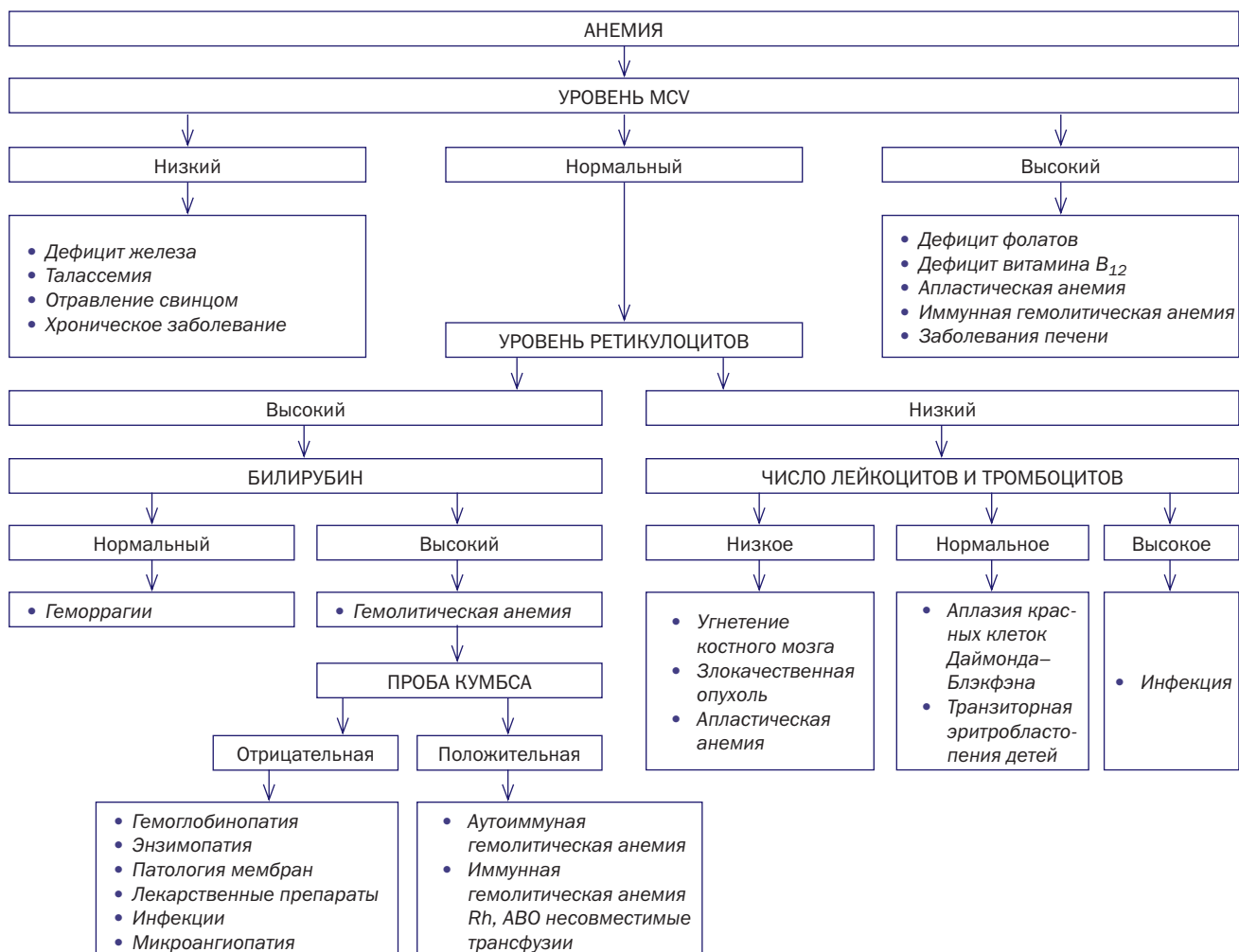


Таблица 4. Классификация анемий на основании данных MCV и RDW показателей

Индексы	Низкий уровень MCV	Нормальный уровень MCV	Высокий уровень MCV
RDW нормальный	Микроцитарная гомогенная	Нормоцитарная гомогенная	Макроцитарная гомогенная
	Гетерозиготная талассемия	Норма Хронические заболевания Хроническое заболевание Хроническая патология печени Неанемическая гемоглобинопатия (например, AS, AC) Химиотерапия Хронический миелоцитарный лейкоз Геморрагия Наследственный сфероцитоз	Апластическая анемия Предлейкоз
RDW высокий	Микроцитарная гетерогенная	Нормоцитарная гетерогенная	Макроцитарная гетерогенная
	Дефицит железа S β-талассемия Гемоглобин H Фрагментация эритроцитов	Ранние стадии недостаточности железа или фолатов Смешанные недостаточности Гемоглобинопатии (например, SS, SC) Миелофиброз Сидеробластная анемия	Дефицит фолатов Дефицит витамина B ₁₂ Иммунная гемолитическая анемия Холодовые агглютинины

Примечание. MCV — средний объем эритроцита; RDW — ширина распределения эритроцитов по объему.

Рис. 3. Причины нормобластной, мегалобластной и сидеробластной морфологии костного мозга

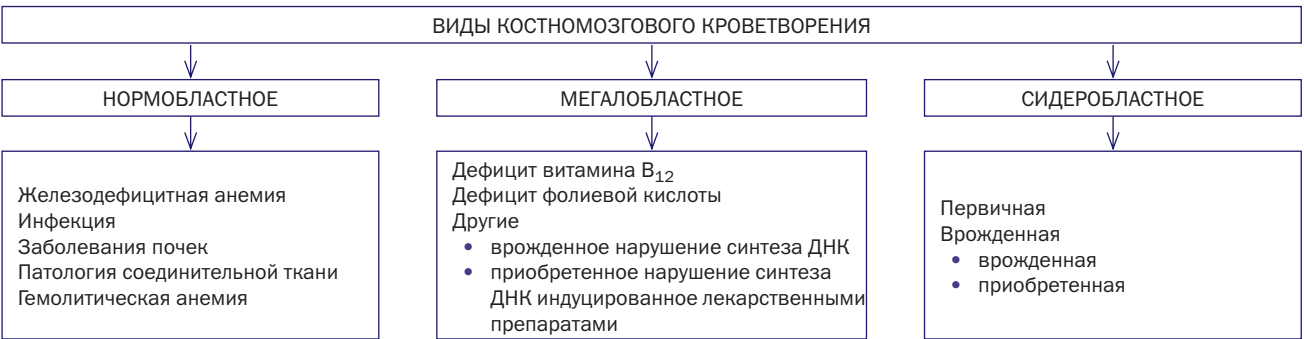


Таблица 5. Лабораторные методы исследования, используемые при диагностике анемий

Первичные методы исследования - Определение уровня гемоглобина и гематокрита - Определение уровня эритроцитов и их индексов, включая MCV и RDW - Определение числа ретикулоцитов - Изучение окрашенного мазка крови - Определение уровня лейкоцитов и их предшественников - Определение уровня тромбоцитов
Предполагаемый дефицит железа - Свободные протопорфирины эритроцитов - Уровень ферритина сыворотки - Исследование кала на скрытую кровь - Сканирование путем внутривенного введения ^{99m}Tc-меченых эритроцитов на предмет обнаружения меккелева дивертикула - Эндоскопия (восходящей и нисходящей кишки)
Предполагаемый дефицит витамина B₁₂ или фолиевой кислоты - Костный мозг - Уровень витамина B₁₂ в сыворотке - Уровень фолатов сыворотки - Исследование желудка после введения гистамина - Тест на абсорбцию витамина B₁₂ (радиоактивный кобальт, тест Шиллинга)
Предполагаемая гемолитическая анемия Признаки поломок эритроцитов: - Мазок крови - Уровень билирубина сыворотки - Экскреция уробилиногена мочи - Гаптоглобин сыворотки

Таблица 5. Продолжение

Признаки регенерации эритроцитов: • Уровень ретикулоцитов • Мазок крови • Рентген скелета Признаки гемолитической анемии: • Клеточная мембрана • Мазок крови • Тест на осмотическую резистентность • Тест на аутогемолиз Гемоглобин • Серповидный тест • Электрофорез гемоглобина • Определение гемоглобина F-мазок по Клейхауэру–Бетке • Тест на нагревание Ферменты • Исследование телец Гейнца • Ферментативный анализ
Признаки гемолитической анемии Иммунная • Антиглобулиновый тест • Тест на лизис кислот сыворотки • Сахарозный гемолитический тест • Антитела Доната–Ландштайнера • Антиядерные антитела (ANA)
Предполагаемая апластическая анемия или лейкоз • Костный мозг (аспирация и биопсия) — цитохимия, иммунологические маркеры, хромосомный анализ • Рентген скелета
Другие тесты, обычно применяемые при диагностике первичной патологии • Серология вирусов, например вируса иммунодефицита человека (HIV) • ANA, комплемент, CH50 • Кровь в моче, креатинин • Биопсия тканей (кожа, лимфатические узлы, печень)

Заключение

Анемические состояния и заболевания у детей широко распространены в популяции. По данным Всероссийской диспансеризации детей 2002 г. анемии занимают ведущее место в структуре нозологий и обращений к педиатру, уступая первое место инфекциям. Алгоритм диагностики анемии прост и возможен на первичном медико-санитарном уровне оказания помощи детям.

Дифференциальный диагноз анемий и их лечение проводятся на специализированном этапе, для ряда анемий требуются высокоспециализированные технологии вплоть до трансплантации гемопоэтических клеток и генной терапии. В дальнейших статьях новой рубрики журнала будут представлены стандарты и клинические рекомендации по ведению всех видов анемий у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анемии у детей: диагностика и лечение. Руководство для врачей / под ред. А. Г. Румянцева, Ю. Н. Токарева. — М.: Макс-пресс, 2000. — 128 с.
2. Шифман Ф. Д. Патофизиология крови / под ред. Е. Б. Жибурта, Ю. Н. Токарева. — М.: Бином — Невский диалект, 2000. — 448 с.
3. Румянцев А. Г., Морщакова Е. Ф. Классификация и диагностика анемий у детей. Гематология/онкология детского возраста / под ред. А. Г. Румянцева, Е. В. Самочатовой. — М.: Медпрактика-М, 2004. — 117–128 с.
4. Сметанина Н. С., Румянцева Ю. В., Чернов В. М. и др. Анемии у детей. В кн.: Лекции по педиатрии. — М.: Медпрактика-М, 2008; 8: 33–99.
5. Льюис С. М., Бейн Б., Бэйтс И. Практическая и лабораторная гематология / под ред. А. Г. Румянцева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 672 с.

Б.И. Глуховец

Ленинградское областное детское патологоанатомическое бюро, Санкт-Петербург

Миокардиодистрофия у детей с точки зрения патологоанатома

Контактная информация:

Глуховец Борис Ильич, доктор медицинских наук, заведующий центральным отделом Ленинградского областного детского патологоанатомического бюро

Адрес: 197110, Санкт-Петербург, ул. Ждановская, д. 43, e-mail: dopab-omo@mail.ru

Статья поступила: 19.11.2010 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

В дискуссионной статье обсуждаются вопросы этиологии, патогенеза и морфологических проявлений миокардиодистрофии в определенные периоды детского возраста. Обосновывается значение функциональных нарушений кардиогенеза и гипоксической кардиопатии в качестве основных причин заболевания. Подчеркивается необходимость системного патоморфологического исследования сердца с максимально полным анализом сократительных, проводящих, микроциркуляторных и нейровегетативных структур в наблюдениях кардиоваскулярной патологии.

Ключевые слова: дети, миокардиодистрофия, миокардиопатия, перинатальная патология.

103

Миокардиодистрофия (МКД) — термин, предложенный Г.Ф. Лангом в 1936 г., для обозначения «невоспалительной патологии миокарда», которая происходит при нарушении обменных процессов и выражается снижением сократительной функции сердца [1]. Последующие исследования выявили широкий круг этиологических факторов МКД, которые могут быть объединены в 3 основные группы: токсические, гормональные и гипоксические. В связи с этим в качестве уточняющих вариантов МКД используются термины «алкогольная кардиомиопатия», «тиреотоксическая кардиомиопатия», «диабетическая кардиомиопатия» и т.д. (по аналогии с определением соответствующей патологии печени, почек, ретины и др.).

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев МКД — это не самостоятельное первично возникающее заболевание, а типовое осложнение разнообразных форм патологии, которое требует установления и последующего

устранения основного этиопатогенетического фактора. Исключение составляет системная МКД, обусловленная врожденной недостаточностью основных метаболических ферментов (тезауризмозов).

Обобщенные клинические представления о метаболических нарушениях сократительной функции миокарда в случае летального исхода имеют вполне определенные морфологические признаки в виде проявлений различных вариантов повреждения белкового, жирового, углеводного и минерального обменов в саркоплазме сократительных и проводящих кардиомиоцитов, соединительнотканых и сосудистых компонентах сердца. Наличие и степень их выраженности зависят от этиопатогенетической сущности, продолжительности и тяжести основного заболевания. В связи с этим патологоанатом должен быть нацелен на верификацию морфогенетических особенностей МКД в аспекте общего патогенеза летального заболевания.

B.I. Glukhovets

Leningrad Regional Children Pathologic Bureau, St.-Petersburg

Myocardiodystrophy in children from the point of view of pathoanatomist

The article discusses questions of etiology, pathogenesis and morphological signs of myocardiodystrophy in different periods of childhood. Functional disorders of cardiogenesis and hypoxic cardiopathy could be main causes of a disease. Author mark the necessity of systemic pathomorphological study of a heart with total analysis of contractile, conductive, microcirculation and neurovegetative structures in observation of cardiovascular pathology.

Key words: children, myocardiodystrophy, myocardopathy, perinatal pathology.

Циркуляторно-метаболические изменения в миокарде в той или иной степени отмечаются во всех случаях перинатальной смертности. Наиболее часто констатируются признаки белковой дистрофии саркоплазмы, возникающие при длительном агональном периоде и в связи с неадекватными реанимационными мероприятиями. Хроническое нарушение обмена веществ имеет более значимые морфологические проявления в виде жировой и белково-водяночной дистрофии, которые нередко сочетаются с апоптозом, некробиозом и полным некрозом кардиомиоцитов с соответствующими изменениями ядер (кариопикноз, кариорексис, кариолизис).

Отмеченным выше обстоятельствам придают особое значение при анализе причин перинатальной, младенческой и детской смертности, когда квалифицированное патологоанатомическое исследование сердца имеет решающее значение в ответе на сакраментальные вопросы педиатрической практики: «от чего умер ребенок» и «почему он не смог жить». Эти вопросы особенно злободневны в случае смерти детей от заурадных заболеваний, не отличающихся чрезмерными показателями летальности.

Чтобы ответить на эти вопросы, которые, как правило, интересуют не только лечащих врачей, но и родителей умершего ребенка, нельзя ограничиваться рутинным исследованием сердца, характерным для практики патологоанатомических отделений общего профиля. Для специализированного («детского») патологоанатома сердце является предметом первостепенного, максимально углубленного и разностороннего исследования. В частности, используемые в Ленинградском областном детском патологоанатомическом бюро стандарты аутопсийного исследования сердца включают в себя морфометрические, топографогистологические и иммунофлуоресцентные методы. Это позволяет получить объективную информацию о возрастных особенностях кардиогенеза, состоянии внутрисердечной гемодинамики, внутриорганной локализации и степени выраженности текущей и фоновой патологии, а также убедиться в наличии или отсутствии антигенов основных кардиогенных вирусов — герпеса, цитомегалии, краснухи, ЕСНО. При этом наряду с локальной оценкой состояния вентрикулярного миокарда осуществляется прицельное исследование ритмогенных зон сердца — купола правого предсердия (зона синоатриального узла) и нижнего фрагмента межпредсердной перегородки (зона атриовентрикулярного узла). В числе исследуемых гистологических объектов находятся не только сократительные и проводящие кардиомиоциты, но также в равной мере система вегетативных ганглиев, нервные стволы, интрамуральные ветви коронарных артерий, микроциркуляторное русло, клапанные структуры, эндокард и эпикард.

Столь тщательное аутопсийное исследование сердца необходимо в связи с весьма существенной особенностью детского сердца — его непрерывным развитием. В норме это выражается синхронным формированием мышечных, соединительнотканых, нервных и сосудистых структур и сочетается с непрерывающимся ритмом сократительной активности. Очевидно, что в формирующемся «электрохимическом биомоторе», которым по своей сущности является сердце ребенка, любые

неблагоприятные воздействия в лучшем случае тормозят кардиогенную программу, а в худшем — повреждают ее и ведут к внезапной сердечной смерти, обусловленной аритмогенной асистолией. Критические этапы в порядке снижающейся опасности внезапной сердечной смерти включают в себя: роды, ранний неонатальный период, первую и вторую половины младенческого периода.

Обширный опыт аутопсийных исследований сердца в наблюдениях МКД позволяет сделать некоторые выводы о патогенетических особенностях этого патологического процесса. В основе клинических проявлений вторичной МКД у детей любого возрастного периода лежат 2 основных патологических процесса, в определенной мере связанных между собой:

- 1) внутриутробные или постнатальные нарушения кардиогенеза — *морфогенетическая кардиопатия*;
- 2) структурно-функциональные изменения сердца, обусловленные перинатальной гипоксией, — *гипоксическая кардиопатия*.

Понятие морфогенетической кардиопатии включает в себя все варианты нарушения развития сердца за исключением анатомических врожденных пороков, составляющих особую главу кардиологии. Эта патология известна в первую очередь в качестве различных вариантов врожденной кардиомиопатии — гипертрофической, дилатационной и рестриктивной. В ее основе лежит последовательное нарушение развития сократительного миокарда желудочков сердца, обусловленное плацентарной гипертензией (одним из патогенетических вариантов хронической плацентарной недостаточности). При этом по аналогии с кардиогенными проявлениями постнатальной легочной гипертензии в виде так называемого «легочного сердца» формируется «плацентарное сердце» с последовательными этапами тоногенной гипертрофии (стадия компенсации) и миогенной дилатации (стадия декомпенсации) желудочков [2]. Морфологические проявления морфогенетической кардиопатии нередко прогрессируют после рождения в связи с дополнительными патогенными факторами в виде легочной гипертензии и персистирования шунтирующих структур гемодинамики — артериального протока и овального окна с нарастающей клинической симптоматикой нарушения сократительной функции сердца [3]. Рестриктивная форма морфогенетической кардиопатии, внешним проявлением которой служит генерализованный фиброз эластоз эндокарда, обусловлена сочетанной или вторичной недостаточностью микроциркуляторного обеспечения кардиогенеза, обычно совпадающих с проявлениями гипоксической кардиопатии.

Названные выше нарушения развития желудочков сердца нередко сочетаются с выраженными в различной степени аномалиями развития сосудов и вегетативных ганглиев сердца, которые на гистологических препаратах в первом случае проявляются «дистальной гипоплазией коронарных артерий», а во втором — «атриальным гипоганглиозом» [4].

При всех вариантах морфогенетической кардиопатии возникает дистрофия миокарда, но, как правило, сама по себе она не имеет большого клинического значе-

ния и не является непосредственной причиной смерти, поскольку ограничивается обратимой (белковой) дистрофией саркоплазмы. В этих наблюдениях основное значение в отношении клинико-морфологической манифестации заболевания имеют нарушения ритма с высоким риском внезапной сердечной смерти.

Гипоксическая кардиопатия — закономерное осложнение широкого круга перинатальных заболеваний, сопровождающихся нарушением оксигенации ритмогенных, проводящих и сократительных структур сердца. В качестве ведущих патогенетических факторов выступает нарушение маточно-плацентарного и пуповинного кровообращения и респираторный дистресс-синдром. Нередкое сочетанное развитие гипоксической энцефалопатии формирует триаду «гипоксической болезни новорожденных» в виде взаимосвязанной циркуляторно-метаболической патологии сердца, легких, головного мозга, характерной для недоношенных и маловесных детей [5].

Гипоксическое поражение сердечно-сосудистой системы новорожденных характеризуется комплексом клинических симптомов, обозначенных *синдромом дезадаптации сердечно-сосудистой системы новорожденных* с различной степенью нарушения проводящей и сократительной способности миокарда [6, 7]. При летальном исходе характерным морфологическим проявлением гипоксической кардиопатии являются расстройства микроциркуляции с развитием очагов венозного полнокровия, стаза, сладжа, микротромбов, диапедезных кровоизлияний и некролиза кардиомиоцитов, что в случае пролонгированного агонального периода нередко завершается развитием геморрагического инфаркта миокарда желудочков. Наибольшую опасность представляют очаги гипоксического повреждения ритмогенных зон и проводящих структур сердца.

Отдаленные последствия гипоксической кардиопатии характеризуются мелкоочаговым кардиосклерозом в

области предсердий и желудочков, неравномерно выраженным фиброэластозом эндокарда и дисхроническим развитием сократительного миокарда в сочетании с нарастающими метаболическими нарушениями в нем. В совокупности это определяет высокий риск внезапной младенческой смерти [8].

Заключение

Представление о МКД, используемое в педиатрической и, особенно, неонатальной практике, не учитывает в необходимой мере этиопатогенетическую сущность заболевания сердца в связи с отсутствием сведений о возможной кардио-плацентарной недостаточности, наличии и степени выраженности перинатальной гипоксии миокарда, индивидуальных особенностях кардиогенеза. Дистрофические изменения в миокарде возникают вторично в результате системных метаболических нарушений (тезауризмозы, алкогольная и диабетическая фетопатии) или действия внутрисердечных патогенных факторов (морфогенетическая и гипоксическая кардиопатии). Возникающие при этом изменения в сердце по своей тяжести и клинико-морфологической манифестации имеют обратную связь с возрастом детей и в наибольшей мере выражены в перинатальном и младенческом периодах. При летальном исходе со значительными клиническими проявлениями МКД возможен объективный анализ причин, патогенетических и танатогенных особенностей заболевания посредством системного морфологического исследования основных структурных компонентов сердца, включая ритмогенную зону, проводящую, сократительную, микроциркуляторную и нейровегетативную системы. В связи с этим для полноценного аутопсийного исследования кардиоваскулярной патологии в перинатальном и младенческом возрасте необходима соответствующая специализация и высокая квалификация патологоанатомов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ланг Г.Ф. Вопросы патологии кровообращения и клиники сердечно-сосудистых болезней. — Л.: Медицина, 1936. — 486 с.
2. Глуховец Б.И. Компенсаторные и патологические реакции плода при хронической плацентарной недостаточности // Архив патологии. — 2008; 2: 59–62.
3. Основы перинатологии: Учебник для студентов вузов / под ред. Н.П. Шабалова, Ю.В. Цвелева. — М., 2004. — С. 327–340.
4. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Внутритробная смерть жизнеспособного плода: нозология, этиология, диагностика. — СПб., 2010. — 89 с.
5. Глуховец Б.И., Власюк В.В. 100-летие Российского общества патологоанатомов / Материалы Всероссийской кон-

- ференции с международным участием. — СПб., 2009. — С. 91–93.
6. Симонова Л.И., Котлукова Н.П., Ерофеева М.Е. и др. Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста // Педиатрия. — 2001; 3: 17–21.
7. Котлукова Н.П., Симонова Л.В., Жданова Л.И. и др. Современные представления о механизмах развития кардиоваскулярной патологии у детей раннего возраста // Рос. вест. перинатол. и педиатрии. — 2003; 3: 28–33.
8. Юнусова Ю.Р. Патологическая анатомия и морфогенез сердца при синдроме внезапной детской смерти: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 2010. — 22 с.

Г.Н. Минкина

Московский государственный медико-стоматологический университет

Зачем нужна плановая вакцинация девочек-подростков против вируса папилломы человека?

Контактная информация:

Минкина Галина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1, тел.: (499) 178-59-71, e-mail: minkinagn@mail.ru

Статья поступила: 11.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

Всемирная организация здравоохранения и Европейский центр по профилактике и контролю над заболеваемостью рекомендуют включение в национальные программы иммунизации рутинной вакцинации девочек против вируса папилломы человека. В статье рассматривается целесообразность плановой вакцинации как в странах с развитыми программами скрининга рака шейки матки, так и в обществах, где адекватный скрининг недоступен. Обсуждается возраст вакцинации, представлен зарубежный опыт внедрения ВПЧ-вакцины в национальные программы иммунизации.

Ключевые слова: рак шейки матки, вакцины, вирус простого герпеса, иммунизация.

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) являются причиной самой распространенной сексуально-трансмиссивной инфекции, риск приобретения которой в течение жизни превышает 50%. Среди последствий ВПЧ-инфекции, включающих целый спектр доброкачественных и онкологических заболеваний, наибольшее медицинское и социальное значение имеет рак шейки матки (РШМ), занимающий второе место в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Каждый год в мире регистрируется около 500 млн новых случаев РШМ, около 250 млн женщин — умирает [1]. Цервикальный рак наиболее часто встречается в возрасте 30–49 лет, следовательно, поражает женщин наиболее трудоспособного

возраста, продолжающих или даже только начинающих растить детей.

Наиболее высокая заболеваемость и смертность от РШМ наблюдается в странах с невысоким уровнем экономического развития, в которых отсутствуют или неэффективны скрининговые программы. Стратегия вторичной профилактики РШМ — цервикальный цитологический скрининг — оказалась успешной во многих развитых странах, которые внедрили и поддерживают централизованные качественно-контролируемые скрининговые программы. Тем не менее в этих странах цервикальный рак все еще занимает высокое ранговое место в структуре онкологической заболеваемости. Так,

G.N. Minkina

Moscow State University of Medicine and Dentistry

Is systematic vaccination of girls-adolescents against human papilloma virus necessary?

World Health Organization and European Center of Prophylaxis and Control over Morbidity recommend inclusion of systematic vaccination against human papilloma virus in girls-adolescents in national immunization programs. The article makes a review of vaccination reasonability as in countries with developed programs of neck of uterus cancer, as in societies with absence of adequate screening. Author discusses the age of vaccination and presents a foreign experience of vaccine against human papilloma virus inclusion into National Immunization Programs.

Key words: neck of uterus cancer, vaccines, herpes simplex virus, immunization.

в Великобритании наличие сильной национальной программы скрининга с высоким (80%) охватом популяции риска позволяет сохранить ~ 4,5 тыс. жизней каждый год, но в то же время цервикальный рак развивается почти у 2,8 тыс. женщин [2].

Как известно, у цервикального скрининга много проблем. По данным мета-анализа, чувствительность цитологического исследования как скринингового теста не превышает 60%, ввиду чего определенная часть женщин подвержена риску развития цервикального рака, имея в анамнезе ложнонегативные результаты [3]. Охват скринингом, даже в развитых странах, в среднем составляет 63%, а в развивающихся — 19% [4]. Кроме того, цервикальные скрининговые программы чрезвычайно дороги. Так, программа Великобритании с учетом лечения цервикальных атипий ежегодно стоит 150 млн фунтов стерлингов; в США отслеживание цитологических атипий и лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий в 2002 г. оценивались в 3,6 млрд долларов [5, 6]. И наконец, даже при наличии успешных скрининговых программ, нельзя не учитывать то значительное беспокойство, которое атипичные мазки вызывают у женщин, и то негативное влияние, которое лечение предрака может оказывать на репродуктивную функцию женщин [7].

В России общегосударственная программа скрининга отсутствует. Для взятия цервикального мазка женщины обращаются к гинекологу по собственному желанию или мазок получают случайно — при обращении по другому вопросу (оппортунистический скрининг). В 2009 г. в РФ зарегистрировано 14 351 новых случаев РШМ, прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 19,1% [8]. Более 40% случаев болезни диагностируется в запущенных стадиях и ежедневно уносит жизни ~ 17 женщин.

Очевидно, что в развивающихся странах и странах с недостаточными ресурсами здравоохранения внедрить и сохранить эффективные скрининговые программы нереалистично, а в развитых странах даже самый эффективный скрининг не может привести к эрадикации ВПЧ-инфекции, которая становится причиной предраковых поражений и рака шейки матки. Наиболее эффективной стратегией контроля над вирусными инфекциями были и продолжают оставаться профилактические вакцины, и ВПЧ не являются исключением. Профилактическая вакцинация против онкогенных типов ВПЧ дает обоснованную надежду стать эффективным орудием первичной профилактики рака шейки матки в глобальном масштабе.

В отличие от большинства других противовирусных вакцин, основанных на аттенуированных или инактивированных формах вируса, ВПЧ-вакцина была создана с помощью рекомбинантных технологий на базе вирусоподобных частиц (VLP) с использованием L1 протеина вирусного капсида. VLP безопасны, т.к. не содержат ДНК, но по наружным признакам они аналогичны реальному вирусу и генерируют мощный иммунный ответ. Две профилактические вакцины разработаны, промышленно развиты и лицензированы во многих странах: Церварикс, бивалентная ВПЧ 16, 18 VLP-вакцина (GlaxoSmithKline, Великобритания) и Гардасил, квадрина-лентная ВПЧ 16/18/6/11 VLP-вакцина (Merck&Co, США).

Типы ВПЧ «высокого риска» — 16 и 18 были включены в состав вакцин на основании данных масштабных эпидемиологических исследований, показавших, что на долю этих типов приходится не менее 70% всех случаев цервикального рака [1].

Высокая эффективность обеих вакцин в отношении инфекции ВПЧ 16 и 18 и ассоциированных предраковых заболеваний была доказана в рандомизированных клинических исследованиях. У иммунизированных женщин наблюдалась более чем 90% редукция персистирующей инфекции и более чем 98% редукция предраковых поражений [9, 10].

Обе вакцины высокоиммуногенны и, возможно, благодаря наличию адъюванта (*aluminium hydroxyphosphate sulfate* в квадриналентной вакцине Гардасил и *aluminium hydroxide* и *monophosphoryl lipid A* [ASO4] в бивалентной вакцине Церварикс) генерируют выработку антител в титрах, во много раз превышающих их уровни после естественной инфекции [9, 11]. Опыт использования адъюванта ASO4 был еще до разработки ВПЧ-вакцин, а именно в вакцине против гепатита В, предназначенной для пациентов с ослабленным иммунитетом. Данный адъювант показал способность генерировать более сильный и длительный иммунный ответ, чем у вакцины, содержащей только гидроксид алюминия [12].

По результатам прямого сравнительного исследования двух вакцин было показано, что Церварикс по сравнению с Гардасилом индуцирует существенно более высокие уровни антител и В клеток памяти, как к ВПЧ 16, так и к ВПЧ 18 [13]. По мнению J. T. Shiller и D. R. Lowy: «Если другие характеристики двух вакцин сравнимы, одобрения заслуживает более иммуногенная» [14]. Однако, поскольку минимальный уровень антител, необходимый для защиты, еще не установлен, нельзя судить насколько более высокий уровень антител приведет к более продолжительной защите. По имеющимся на сегодняшний день данным, бивалентная вакцина обеспечивает эффективную защиту на срок, по меньшей мере, 6,4 года, квадриналентная — на срок, по меньшей мере, 5 лет. Результаты математического моделирования и полученные доказательства хорошей иммунологической памяти позволяют прогнозировать долгосрочную защиту после ВПЧ-вакцинации [15, 16].

Как показали клинические исследования, обе вакцины, наряду с основной эффективностью, обладают свойствами перекрестной нейтрализации, в результате которой они частично защищают женщин в неинфицированной популяции от заболеваний, обусловленных 10 другими онкогенными типами ВПЧ, не входящими в состав вакцины [17, 18]. Важно отметить, что Церварикс продемонстрировал выраженную перекрестную защиту от предраковых заболеваний, ассоциированных с 31 и 45-м типами ВПЧ — наиболее распространенными среди не-вакцинных типов. 45-й тип ВПЧ нередко встречается в цервикальной аденокарциноме, на долю которой приходится до 20% всех случаев цервикального рака, однако чувствительность скрининга для этого заболевания ниже, чем для плоскоклеточного рака. Перекрестная защита, в том числе в отношении 45-го типа ВПЧ, может существенно повысить общий уровень защиты.

ВПЧ-вакцины зарегистрированы более чем в 100 странах мира, в том числе РФ: для 10–25-летних — Церварикс, для 9–26-летних (в ряде стран 9–45-летних) — Гардасил. Отвечая на вопрос «Кого и когда вакцинировать?», экспертные советы многих стран выпустили рекомендации относительно когорт, которые должны быть вакцинированы. Большинство предпочли сделать акцент на необходимости препубертатной иммунизации девочек с указанием возрастных групп для «дополнительной» вакцинации. Такие рекомендации имеют смысл с нескольких точек зрения — естественной истории развития ВПЧ-инфекции и заболевания, иммунного ответа, критериев общественного здоровья и экономической эффективности. ВПЧ-вакцины — профилактические, а не терапевтические, не лечат инфекцию, поэтому ясно, что иммунизация не будет эффективна у индивидуумов с установленной инфекцией типами, включенными в вакцину.

Генитальная ВПЧ-инфекция является сексуально-трансмиссивной, риск ее приобретения наиболее высок в течение первых 5–10 лет от начала сексуальной активности, поэтому для максимального получения выгоды от вакцинации ее необходимо провести до сексуального дебюта. Также немаловажно, что выработка специфических антител, индуцируемая всеми вакцинами, выше в препубертатный, чем в постпубертатный период, что было доказано и для ВПЧ-вакцин [12, 19]. Эти соображения означают, что кандидаты для ВПЧ-вакцинации могут быть разделены на две подгруппы: основная целевая группа для рутинной вакцинации — девочки в возрасте 9–13 лет и дополнительная целевая группа для «дополнительной» вакцинации — девочки и женщины в возрасте от 14 до 26 лет. Понятно, что вакцинация основной целевой группы должна оказать более существенное влияние на заболеваемость РШМ, чем вакцинация дополнительной популяции, поскольку в последней группе могут быть уже инфицированные женщины.

Некоторые исследователи предлагают включить мужчин и мальчиков в программы ВПЧ-вакцинации, но результаты математического моделирования свидетельствуют, что при условии высокого охвата вакцинацией девочек, вакцинация мальчиков не внесет существенного вклада в снижение заболеваемости цервикальным раком, а сама стратегия будет экономически неэффективной [20].

Эффективность вакцин в профилактике заболевания и, следовательно, их экономическая эффективность зависят от охвата целевой популяции. По опыту зарубежных стран, эта цель скорее будет достигнута путем внедрения школьных программ вакцинации для девочек-подростков, обеспеченных сопровождением эффективного образования и информацией о ВПЧ-ассоциированных заболеваниях как для медицинского сообщества, так и для общества в целом. В случае запаздывания школьных программ вакцинации до 15–17-летнего возраста, маловероятным будет охват, необходимый для экономически эффективной иммунизации, т.к. эта возрастная группа недостаточно участвует в программах вакцинации [21]. Одним из примеров наилучшей организации программы массовой ВПЧ-вакцинации за рубежом является опыт

Великобритании, где вакцина против ВПЧ была внедрена в Национальную программу иммунизации в 2008 г. для девочек и женщин в возрасте до 18 лет с целью защиты их от будущего риска РШМ [22]. Вакциной, выбранной для этой программы, стал Церварикс, который защищает от ВПЧ 16 и 18. Согласно рекомендациям Объединенного комитета по вакцинации и иммунизации (JCVI), рутинная программа иммунизации нацелена на 12–13-летних девочек (8-й год школьного обучения), 2-летняя программа «дополнительной» вакцинации — на всех девочек и молодых женщин до 18 лет. «Дополнительная» программа для девочек/женщин в возрасте 17–18 лет (13-й год школьного обучения) была рассчитана на 2008/2009 гг., поэтапная программа для девочек в возрасте 14–16 лет (9–12-й годы школьного обучения) началась в 2008/2009 гг. и завершилась в 2010 академическом году.

Результаты функционирования программы свидетельствуют, что внедрение вакцины в Великобритании было успешным. Высокий охват вакцинацией был достигнут в течение первого года — полный курс вакцинации в течение академического года получили 80,1% всей целевой популяции. Только 11,9% этой когорты не получили ни одной дозы вакцины. Охват вакцинацией с использованием ресурса врачей общей практики был ниже, чем при проведении иммунизации в школах; это особенно было заметно на примере введения третьей дозы вакцинного препарата. Масштабы применения ВПЧ-вакцины в рамках программы в Великобритании превысили показатели охвата вакцинацией других ВПЧ-программ, проводимых в мире. Так, в США полный курс вакцинации завершили только 17,9% из подлежащих вакцинации 13–17-летних девочек-подростков (осуществляется врачами общей практики), в Бельгии — 44% 12–15-летних, в Австралии — 66,3% 12–18-летних (школьные программы вакцинации). При дальнейшем обеспечении охвата вакцинацией на достаточно высоком уровне прогнозируется, что иммунизация неинфицированных женщин может фактически предотвратить в Великобритании 400 смертей каждый год [22]. И еще важно заметить, что Национальная программа скрининга в Великобритании существует и будет оставаться неизменной после внедрения ВПЧ-иммунизации, поскольку сегодняшняя иммунизация не защищает от всех типов ВПЧ, которые вызывают цервикальный рак.

В России масштабы иммунизации против ВПЧ остаются скромными. С момента регистрации вакцин (2006–2007 гг.) была проведена иммунизация около 18 тыс. девочек в рамках отдельных региональных программ: в Москве — 3000 девочек в возрасте 13 лет (2009), Московской области — 6600 девочек 12–13 лет (2009), Екатеринбурге — 1500, Ханты-Мансийском автономном округе — 2000 (2009), Перми — 2600 девочек 10–14 лет (2009–2010), Смоленске — 1200 девочек 12–13 лет (2010), Тюмени — 1000 девочек 12–13 лет. Наряду с этим в крупных городах осуществляется индивидуальная вакцинация девочек и женщин до 26-летнего возраста. Конечно, успешная индивидуальная доставка вакцины посредством педиатров, гинекологов и врачей общей практики защитит многих, но только рутинная вак-

Церварикс — обеспечивает защиту против **каждого*** из пяти наиболее распространенных типов ВПЧ высокого онкогенного риска: 16, 18, 31, 33 и 45^{1,2}



*Эффективность вакцины различна для каждого типа ВПЧ (16, 18, 31, 33, 45), а также для разных возрастных групп и конечных точек

1. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04- adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301–14.
2. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia. *Vaccine* 2008; 26S: K1–K16.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА: вакцина рекомбинантная адсорбированная против вируса папилломы человека, содержащая адъювант AS04

Регистрационный номер: ЛСР-006423/08 от 11.08.08

Лекарственная форма: суспензия для внутримышечного введения 0,5 мл — 1 доза.

Церварикс® — вакцина против вируса папилломы человека, представляющая собой смесь вирусоподобных частиц рекомбинантных поверхностных белков ВПЧ типов 16 и 18, действие которых усилено с помощью адъювантной системы AS04.

Состав: Одна доза вакцины (0,5 мл) содержит:

Активные компоненты: L1 белок вируса папилломы человека типа 16 (ВПЧ-16L1) — 20 мкг; L1 белок вируса папилломы человека типа 18 (ВПЧ-18L1) — 20 мкг

Вспомогательные вещества: 3-О-дезацил-4'-монофосфатиллипид А — 50 мкг, алюминия гидроксид — 0,5 мг, натрия хлорид — 4,4 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат — 0,624 мг, вода для инъекций — до 0,5 мл

Фармакотерапевтическая группа: вакцина против вируса папилломы человека.

Код АТХ: J07BM01

Иммуногенность вакцины: Полный курс вакцинации (по схеме 0–1–6 месяцев) приводит к образованию специфических антител против ВПЧ-16 и ВПЧ-18, определявшихся у 100% вакцинированных через 18 месяцев после введения последней дозы вакцины в возрастных группах от 10 до 25 лет

Показания к применению

- Профилактика рака шейки матки у женщин от 10 до 25 лет
- Профилактика острых и хронических инфекций, вызываемых ВПЧ, клеточных нарушений, включающих развитие атипичных плоских клеток неясного значения (АСУС), интраэпителиальных цервикальных неоплазий (CIN),

предраковых поражений (CIN2+), вызываемых онкогенными вирусами папилломы человека (ВПЧ) у женщин от 10 до 25 лет.

Противопоказания к применению

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов вакцины.
- Реакции повышенной чувствительности на предшествующее введение Церварикса®.

Введение Церварикса® должно быть отложено у лиц с острым лихорадочным состоянием, вызванным в том числе обострением хронических заболеваний.

Предостережения

Церварикс® должен с осторожностью применяться при тромбоцитопении или нарушениях свертывающей системы крови.

В настоящее время нет данных о возможности подкожного введения Церварикса®. Маловероятно, что Церварикс® может вызвать регрессию поражений, а также предотвратить прогрессирование заболевания, вызванного ВПЧ-16 и/или ВПЧ-18, имеющегося до начала вакцинации, в связи с чем применение вакцины с этой целью не показано.

В связи с возможностью развития в редких случаях анафилактической реакции, привитые должны находиться под медицинским наблюдением в течение 30 минут, а процедурные кабинеты должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

У пациентов с иммунодефицитными состояниями, например, при ВИЧ-инфекции, адекватный иммунный ответ может быть не достигнут

Способ применения и дозы

Способ введения: Церварикс® вводится внутримышечно, в область дельтовидной мышцы. Церварикс® ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутривенно или внутрикожно.

Схемы вакцинации: Рекомендуются разовая доза для девочек старше 10 лет и женщин составляет 0,5 мл. Схема первичной иммунизации включает введение трех доз вакцины. Оптимальной схемой является: 0–1–6 месяцев. Необходимость ревакцинации к настоящему времени не установлена.

Побочное действие

В контролируемых исследованиях вакцины Церварикс® наиболее часто регистрировалась боль в месте инъекции.

Нежелательные реакции, приведенные ниже, **сгруппированы по системам органов и частоте встречаемости:** очень часто $\geq 10\%$, часто — $\geq 1\%$ $\leq 10\%$, иногда — $\geq 0,1\%$ $\leq 1\%$, редко — $\geq 0,01\%$ до $< 0,1\%$, очень редко, включая отдельные сообщения $< 0,01\%$

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль, иногда головокружение.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто — тошнота, рвота, диарея, боли в области живота.

Со стороны кожи и ее придатков: часто — зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: очень часто — чувство усталости, местные реакции, включающие боль, покраснение, припухлость; часто — лихорадка ($\geq 38^\circ\text{C}$); иногда — прочие реакции в месте введения, включающие уплотнение, снижение местной чувствительности, зуд.

Инфекционные осложнения: иногда — инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны организма в целом и связанные с местом введения: очень часто — чувство усталости, местные реакции, включающие боль, покраснение, припухлость; часто — лихорадка ($\geq 38^\circ\text{C}$); иногда — прочие реакции в месте введения, включающие уплотнение, снижение местной чувствительности, зуд.

Применение при беременности и лактации

Вакцинацию Цервариксом® во время беременности рекомендуется отложить и проводить ее после родов.

Исследования на животных показали, что возможно выделение антител к антигенам вакцины с молоком.

Форма выпуска: по 0,5 мл в шприц-дозе

Условия хранения: Хранить при температуре от 2 до 8°C.

Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 3 года

Производится:

«ЛаксоСмитКляйн Байолоджикалс С.А.», Бельгия/
GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgium

Более подробную информацию можно получить в ЗАО «ГлассоСмитКляйн Трейдинг» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, эт. 5: Бизнес-Парк «Крылатские Холмы»
Тел. (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 01 • www.glaxosmithkline.ru



GlaxoSmithKline

CER_ADV_022009

Церварикс®
Вакцина рекомбинантная адсорбированная
против вируса папилломы человека



цинация в рамках Национальной программы иммунизации может привести к значительному снижению бремени цервикального рака в обществе.

Вакцинация и скрининг должны, теоретически, предупредить почти 100% цервикальных раков, но это применимо только к странам с организованными программами скрининга [23]. В популяциях без адекватного скрининга — ВПЧ-вакцины единственное реалистичное орудие в борьбе с цервикальным раком. Вакцинация требу-

ет от системы здравоохранения значительно меньшего материально-технического обеспечения, чем скрининг и лечение предраковых поражений. В отличие от программ цервикального скрининга, инфраструктура и организация для популяционной иммунизации имеют место в регионах как с высоким, так и низким уровнем экономического развития [24]. Таким образом, потенциальную выгоду для здравоохранения от эффективной ВПЧ-вакцины трудно преувеличить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parkin D.M., Bray F. The burden of HPV-related cancers // *Vaccine*. — 2006; 24 (3): 11–25.
2. Peto J., Gilham C., Fletcher O., Matthews F.E. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK // *Lancet*. — 2004; 364 (9430): 249–56.
3. Monsonego J. Prevention of cervical cancer: screening, progress and perspectives // *Press Med*. — 2007; 36: 92–111.
4. Gakidou E., Nordhagen S., Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities // *PLoS Medicine*. — 2008; 5 (6): 863–868.
5. Cohen J. Public health. High hopes and dilemmas for a cervical cancer vaccine // *Science*. — 2005; 308 (5722): 618–21.
6. Chesson H.W., Blandford J.M., Gift T.L. et al. The estimated direct medical cost of sexually transmitted diseases among American youth, 2000 // *Perspect. Sex. Reprod. Health*. — 2004; 36 (1): 11–19.
7. Arbyn M., Kyrgiou M., Simoons C. et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis // *BMJ*. — 2008; 337: 1284.
8. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М., 2011. — 260 с. URL: <http://www.oncology.ru/service/statistics/>
9. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M. et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial // *Lancet*. — 2006; 367: 1247–1255.
10. Ault K.A. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials // *Lancet*. — 2007; 369: 1861–1868.
11. Villa L.L., Ault K.A., Giuliano A.R. et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 // *Vaccine*. — 2006; 24 (27–28): 5571–5583.
12. Pedersen C., Petaja T., Strauss G. et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant // *J. Adolesc. Health*. — 2007; 40 (6): 564–567.
13. Einstein M.H., Baron M., Levin M.J. et al. Comparison of the immunogenicity and safety of cervarix and gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years // *Hum. Vaccin*. — 2009; 5 (10): 705–19.
14. Schiller J.T., Lowy D.R. Immunogenicity testing in human papillomavirus virus-like-particle vaccine trials // *J. Infect. Dis*. — 2009; 200 (2): 166–71.
15. Olsson S.E., Villa L.L., Costa R.L. et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine // *Vaccine*. — 2007; 25: 4931–4939.
16. David M.P., van Herck K., Hardt K. et al. Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Modeling of sustained antibody responses // *Gynecol. Oncol*. — 2009; 115 (3 Suppl): 1–6.
17. Paavonen J., Naud P., Salmeron J. et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women // *Lancet*. — 2009; 374 (9686): 301–14.
18. Wheeler C.M., Kjaer S.K., Sigurdsson K. et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years // *J. Infect. Dis*. — 2009; 199 (7): 936–944.
19. Reisinger K.S., Block S.L., Lazcano-Ponce E. et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial // *Pediatr. Infect. Dis. J*. — 2007; 26: 201–209.
20. Garnett G.P. Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease // *J. Infect. Dis*. — 2005; 191 (1): 97–106.
21. Stanley M. Human papillomavirus vaccines versus cervical cancer screening // *Clin. Oncol*. — 2008; 20 (6): 388–394.
22. Annual HPV vaccine uptake in England: 2008/09. URL: <http://www.dh.gov.uk/publications>
23. Bosch F.X., Castellsague X., de Sanjose S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? // *Br. J. Cancer*. — 2008; 98: 15–21.
24. Kane M.A., Sherris J., Coursaget P. et al. HPV vaccine use in the developing world // *Vaccine*. — 2006; 24 (3): 132–139.

Т.Г. Маланичева, Л.Ф. Ахмадиева, Н.В. Зиятдинова

Казанский государственный медицинский университет

Особенности течения и лечения аллергического ринита, ассоциированного с грибами рода *Candida* у детей школьного возраста

Контактная информация:

Маланичева Татьяна Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета КГМУ

Адрес: 420110, Казань, ул. Сафиуллина, д. 14, тел.: (843) 268-58-21

Статья поступила: 11.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

Обследовано 60 детей в возрасте от 7 до 15 лет, болеющих круглогодичным аллергическим ринитом (АР), с колонизацией слизистой оболочки полости носа грибами рода *Candida* и *Staphylococcus aureus*. Основную группу составили 35 детей, получавших на I этапе антибиотик фузафунгин — Биопарокс (с высокой активностью к *S. aureus* и грибам рода *Candida*) по 4 ингаляции 4 раза в сут в течение 7–10 дней в сочетании с антигистаминными препаратами. На II этапе больным проводилось противоаллергическое лечение круглогодичного АР (кромоны, топическими кортикостероидами, антигистаминными средствами) в соответствии со степенью тяжести заболевания. Группу сравнения составили 25 детей, лечившихся по традиционной противоаллергической схеме. Выявлено, что комплексное лечение детей с применением фузафунгина приводит к положительному терапевтическому эффекту в 77% случаев. Это проявляется сокращением периода обострения в 1,8 раза, продлением ремиссии в 2,7 раза, отрицательными результатами культурального микологического и бактериологического исследования у большинства детей с АР.

Ключевые слова: дети, круглогодичный аллергический ринит, грибы рода *Candida*, *Staphylococcus aureus*, фузафунгин.

Аллергический ринит (АР) у детей занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических заболеваний, а его частота непрерывно увеличивается и составляет более 15% [1–3]. У 45–60% пациентов с АР в последующем формируется бронхиальная астма [4]. В современных условиях АР характеризуется ранним началом, снижением качества жизни ребенка, развитием осложнений

и имеет определенные трудности в лечении. К прогрессированию болезни и ухудшению прогноза нередко приводят недооценка причин и недостаточное знание механизмов развития заболевания, наличие сопутствующей патологии и неадекватность лечения. Это требует углубленного изучения факторов риска, оказывающих влияние на течение АР. В настоящее время в условиях

111

T.G. Malanicheva, L.F. Akhmadiyeva, N.V. Ziatdinova

Kazan State Medical University

Peculiarities of clinical course and treatment of allergic rhinitis associated with *Candida* in schoolchildren

60 children 7–15 years old with year-round allergic rhinitis (AR) and colonization of mucous tunic with *Candida* and *Staphylococcus aureus* were observed. At the first stage main group (35 children) was treated with antibiotic fusafungine — Bioparox which is active against *Candida* and *Staphylococcus aureus* in dosage 4 inhalations 4 times daily during 7–10 days combined with antihistamine drugs. At the second stage patients received anti-allergic treatment of year-round AR with cromones, topical corticosteroids and antihistamine drugs according to the severity of a disease. The second group (25 children) was treated according to the traditional anti-allergic scheme of therapy. Complex treatment with fusafungine resulted in beneficial therapeutic effect in 77% patients. Exacerbation period decreased 1.8 times lower and remission was 2.7 times longer. Cultural mycological and bacteriological analyses were negative in most patients with AR.

Key words: children, year-round allergic rhinitis, *Candida*, *Staphylococcus aureus*, fusafungine.

Рис. 1. Распределение детей с круглогодичным АР в сравниваемых группах по тяжести течения заболевания

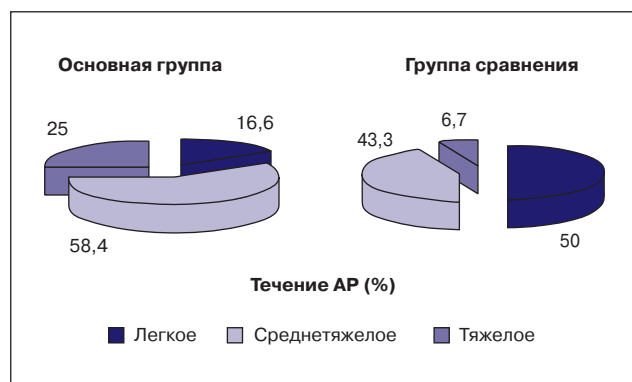
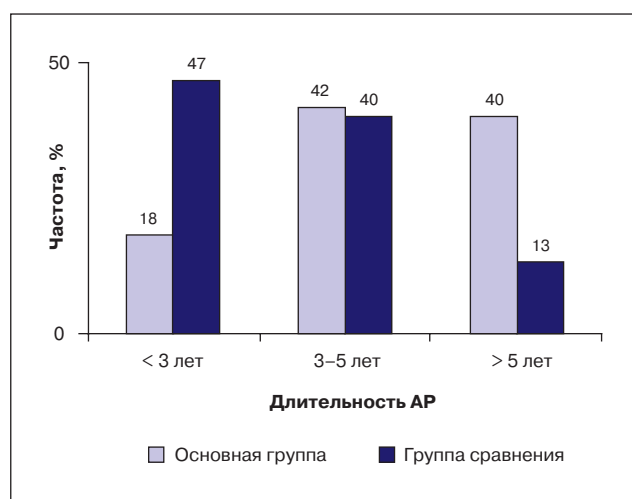


Рис. 2. Распределение детей в сравниваемых группах по длительности заболевания



экологического неблагополучия и широкого использования антибиотиков одним из факторов, приводящих к нарастанию тяжести течения АР, является нарушение назального микробиоценоза с активацией условно-патогенной флоры [5, 6].

Целью работы явилось изучение особенностей течения и совершенствование (в соответствии с этим) методов терапии АР, протекающего с колонизацией слизистой оболочки полости носа грибами рода *Candida* у детей школьного возраста.

Под наблюдением находилось 60 детей в возрасте от 7 до 15 лет с круглогодичным АР, имеющих колонизацию слизистой оболочки полости носа грибами рода *Candida* (основная группа). При этом в большинстве случаев (75% детей) имела место ассоциация грибов рода *Candida* и *Staphylococcus aureus*. Пациентам проводилось клиническое, специфическое аллергологическое обследование (определение общего уровня IgE, аллерген-специфических IgE, кожное тестирование), а также культуральное, микологическое и бактериологическое исследование слизистой оболочки полости носа. Группу сравнения составили 30 детей с круглогодичным АР в возрасте от 7 до 15 лет без колонизации слизистой оболочки полости носа грибами рода *Candida*.

В ходе наблюдения были выявлены некоторые особенности течения и клинической картины круглогодичного АР, ассоциированного с грибами рода *Candida*. Так, у детей основной группы чаще встречалось тяжелое течение болезни, в группе сравнения, наоборот, выше была доля детей с легким течением болезни (в 25 и 7% случаев, соответственно; $p < 0,05$) (рис. 1).

Изучение длительности болезни показало более продолжительное ее течение у пациентов с колонизацией слизистой оболочки грибами рода *Candida* (рис. 2). Так, у пациентов основной группы длительность заболевания > 5 лет выявлена в 40% случаев, тогда как в группе сравнения — только в 13% ($p < 0,05$).

У детей с круглогодичным АР, ассоциированным с грибами рода *Candida* чаще, чем в группе сравнения, отмечалась выраженная заложенность носа (соответственно, у 52 и 20% детей; $p < 0,05$). Ринорея у детей основной группы носила преимущественно слизистый характер (83%), тогда как в группе сравнения преобладали водянистые выделения из носа (80%; $p < 0,001$). У пациентов основной группы чаще отмечалась задняя ринорея (37%), что сопровождалось кашлем из-за стекания назального секрета по задней стенке глотки (в группе сравнения — у 17% детей). Такие симптомы, как чихание, зуд в носу, наоборот, имели большую выраженность у пациентов с круглогодичным АР без колонизации слизистой оболочки полости носа грибами рода *Candida*. Так, в основной группе пациентов чихание отсутствовало в 32% случаев, а в группе сравнения — только в 10% ($p < 0,05$); зуд в носу отсутствовал, соответственно, у 48 и 20% пациентов ($p < 0,05$).

Анализ результатов риноскопии показал, что у пациентов с круглогодичным АР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, чаще встречался цианотичный цвет слизистой оболочки полости носа (80%), тогда как в группе сравнения — бледно-розовый (67%; $p < 0,05$). У детей основной группы отмечалось преобладание отека носовых раковин над выделениями (в 75%), а в группе сравнения — гиперсекреции над отеком (в 70%).

Таким образом, у пациентов в условиях грибковой и грибково-бактериальной колонизации слизистой оболочки полости носа течение круглогодичного АР имеет более тяжелое течение, формируется устойчивость к традиционной противоаллергической терапии. Это требует совершенствования терапии и назначения препаратов с антимикробным действием, оказывающих влияние на грибки и стафилококки. К таким препаратам относится топический антибиотик фузафунгин (Биопарокс, Лаборатории Сервье, Франция), оказывающий противогрибковое действие на род *Candida*, антибактериальный эффект на *S. aureus*, а также выраженное противовоспалительное действие, связанное с подавлением избыточной продукции свободных радикалов, экспрессии молекул межклеточной адгезии и продукции фактора некроза опухоли. У больных круглогодичным АР с колонизацией слизистой оболочки золотистым стафилококком клинической манифестации инфекции (лихорадки, симптомов интоксикации, гнойных выделений, лейкоцитоза и нейтрофилии в периферической крови) не отмечалось. В связи с этим системные антибиотики не назначались. В лечении детей с круглогодичным АР, ассоциированным с грибами рода *Candida* и (часто) со *S. aureus*, нами был

Таблица. Этапная схема комбинированной терапии детей с круглогодичным АР, ассоциированным с грибами рода *Candida*

Этапы	Характеристика	Длительность
I	Биопарокс — по 4 впрыскиванию 4 раза в сут в каждую ноздрю Системные антигистаминные средства 2-го поколения	7–10 дней
II	Легкое течение: топические антигистаминные средства, кромоны Среднетяжелое/тяжелое течение: системные антигистаминные средства 2-го поколения, топические кортикостероиды	До полного контроля симптомов АР

применен комплексный этапный подход. Для оценки эффективности проводимой терапии больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 35 детей, лечившихся поэтапно (табл.). На I этапе назначался топический антибиотик фузафунгин по 4 впрыскивания в каждую ноздрю 4 раза в сут в течение 7–10 дней в сочетании с системными антигистаминными препаратами 2-го поколения. На II этапе (через 7–10 сут от начала терапии) больные круглогодичным АР лечились по традиционной противоаллергической схеме согласно степени тяжести: при легком течении назначались топические антигистаминные средства (азеластин) и кромоны (кромоглициевая кислота), при среднетяжелом и тяжелом течение — системные антигистаминные препараты нового поколения (дезлоратадин) и топические кортикостероиды (мометазон).

Во 2-ю группу (контрольную) вошли 25 детей с круглогодичным АР, ассоциированным с грибами рода *Candida* и *S. aureus*, получавших только традиционные противоаллергические препараты в соответствии со степенью тяжести, которая существенно не различалась в сравниваемых группах. Больным контрольной группы не проводилась антимикробная терапия. По полу, возрасту и клинической структуре между сравниваемыми группами статистически значимых различий не выявлено. После завершения курса лечения всем детям проводилось повторное углубленное клиническое обследование в динамике с определением уровня общего IgE сыворотки крови и микробиологическое обследование слизистой оболочки полости носа. В дальнейшем пациенты находились под наблюдением в течение 1 года для контроля длительности ремиссии.

НОВЫЙ Биопарокс®



с 2,5 до 14 ЛЕТ

По 2 ингалации через рот
и/или
по 1 ингалации
в каждый носовой ход
4 раза в день

Взрослые

По 4 ингалации через рот
и/или
по 2 ингалации
в каждый носовой ход
4 раза в день

✓ **НОВЫЙ УДОБНЫЙ
РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ**

**+ ДЕТСКАЯ НАСАДКА
ДЛЯ НОСА!!!**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ЗАТРАТЫ**

✓ **НОВАЯ УПАКОВКА**

✓ **УЛУЧШЕННЫЕ НАСАДКИ
ДЛЯ НОСА И ГОРЛА**

Рег. уд. П №015629/01-140809

Эреспал® фенспирид

**Новое эффективное
противовоспалительное средство**



- ✓ **Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии**
- ✓ **Уменьшение отека и гиперсекреции**
- ✓ **Улучшение мукоцилиарного клиренса**
- ✓ **Доказанная эффективность в ЛОР-практике при синуситах, отитах, ринофарингитах**
- ✓ **2-3 таблетки в день**

Рег. уд. П №012547/02-280610 (Эреспал сироп)
Рег. уд. П №012547/01-070410 (Эреспал таблетки)

Клиническую эффективность этапной комбинированной антимикробной терапии в комплексном лечении детей с круглогодичным АР оценивали на основе индивидуального терапевтического эффекта (ИТЭ), общего терапевтического эффекта, а также средней длительности периода обострения и стадии ремиссии. Оценку ИТЭ лечения проводили по проценту снижения степени тяжести круглогодичного АР, выраженного в баллах (по тяжести клинических проявлений суммарный максимальный балл составил 4, минимальный — 1), через 1 и 6 мес после проведения терапии. Для этого использовали формулу:

$$\text{ИТЭ} = \left(\frac{A_1 - A_2}{A_1} \right) \cdot 100,$$

где A_1 — исходная степень тяжести АР, A_2 — степень тяжести АР после проведенного лечения.

При этом снижение степени тяжести круглогодичного АР от исходного уровня на 40% и выше расценивали как высокий ИТЭ, на 20–40% — как средний, а ниже 10% — как его отсутствие.

Общий терапевтический эффект оценивали по проценту больных, продемонстрировавших положительный ИТЭ от лечения. Анализ клинической эффективности показал, что у больных 1-й группы общий терапевтический эффект был зафиксирован в 77% случаев, тогда как в контрольной группе — у 32% ($p < 0,001$). Снижение степени тяжести круглогодичного АР у детей, пролеченных по комбинированной схеме, составило в среднем 42%, а у детей, ее не получавших — 18%. При этом высокий ИТЭ (на 40% и выше) в 1-й группе отмечался в 51% случаев, а в контрольной группе — в 12% ($p < 0,001$), тогда как средний ИТЭ (на 20–40%), соответственно — в 26 и 20%. Отсутствие эффекта в группе больных, не получавших топических антибиотиков, отмечалось в 2,9 раза чаще, чем у детей 1-й группы (соответственно, в 68 и 23% случаев; $p < 0,001$).

Клиническая эффективность лечения детей с круглогодичным АР при наличии колонизации слизистой оболочки полости носа грибковой и грибово-бактериальной флорой препаратом фузафунгин привела к сокраще-

нию периода обострения заболевания в 1,8 раза — с $28,6 \pm 1,9$ дней в контрольной до $15,4 \pm 1,5$ дней в основной группе. При этом уменьшение заложенности носа и слизистых выделений к 5-му дню от начала терапии имело место у 43% пациентов. Значительное улучшение носового дыхания отмечалось к 14–18 дню от начала лечения.

Изучение долгосрочных результатов этапной комбинированной терапии по данным клинического наблюдения за детьми в течение одного года показало, что средняя длительность ремиссии в 1-й группе составила $10,8 \pm 1,2$ мес, тогда как в контрольной группе — $4,0 \pm 1,6$ мес ($p < 0,001$), то есть было отмечено увеличение продолжительности ремиссии в 2,7 раза. В 1-й группе детей продолжительность ремиссии АР составила от 6 до 9 мес — в 26% случаев, от 9 до 12 мес — в 40%, а более 12 мес — в 34%; в контрольной группе — в 72, 20 и 8% случаев, соответственно. Обострения круглогодичного АР у детей, выявленные после лечения в обследуемой группе пациентов, по сравнению с контрольной группой характеризовались более легким течением заболевания с менее выраженной заложенностью носа и менее обильными слизистыми выделениями.

После проведенного лечения в основной группе детей с круглогодичным АР результаты микробиологического исследования слизистой оболочки полости носа на наличие грибов рода *Candida* были отрицательными в 83%, на *S. aureus* — в 86% случаев.

Заключение

Колонизация грибами рода *Candida* слизистой оболочки полости носа у детей с круглогодичным АР усугубляет течение заболевания и делает его более тяжелым (выраженная заложенность носа, обильные слизистые выделения, кашель), что несомненно снижает качество жизни пациента. Комплексная этапная терапия детей с круглогодичным АР, включающая топический антимикробный препарат Биопарокс, сокращает период обострения болезни в 1,8 раза и увеличивает продолжительность последующей ремиссии в 2,7 раза. Указанные результаты были достигнуты на фоне полной эрадикации грибов рода *Candida* и *S. aureus* у большинства детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И.И. Аллергические риниты у детей // Аллергология. — 2000; 3: 34–38.
2. Ильина Н.И. Аллергический ринит // Consilium Medicum. — 2000; 2 (8): 338–344.
3. Ревякина В.А. Современный взгляд на проблему аллергических ринитов у детей // Лечащий врач. — 2001; 3: 22–27.
4. Magnan A., Fourre-Julian C., Jullian H. et al. Rhinitis alone or rhinitis plus asthma: what makes the difference // Eur. Respir. J. — 1988; 12: 1073–1078.
5. Научно-практическая программа «Аллергический ринит у детей». — М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. — 79 с.
6. Шарифуллина А.А. Микробиоценозы слизистой оболочки полости носа у детей с различными вариантами аллергического ринита и подходы к терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2007. — 21 с.

Н.Ф. Снегова¹, Л.В. Пушко², Т.Ю. Илларионова², О.А. Салкина¹, Ю.В. Смирнова¹

¹ Институт иммунологии, Москва

² Российский университет дружбы народов, Москва

Результаты применения комбинированной вакцины против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа b у детей с сопутствующими заболеваниями

Контактная информация:

Снегова Надежда Федоровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии у детей Института иммунологии

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2, тел.: (499) 612-77-42, e-mail: snegova@list.ru

Статья поступила: 21.12.2010 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

115

В статье обобщены данные о методах и возможностях реабилитации часто болеющих детей. Отмечена ведущая роль вакцинации против пневмотропных инфекций. Освещены вопросы успешного взаимодействия врача и родителей ребенка, страдающего повторными респираторными заболеваниями. Представлены результаты наблюдения за 94 детьми в возрасте от 3 мес до 3 лет (среди них — дети с различными формами первичной иммунной недостаточности, дети с неврологической патологией, рецидивирующими обструктивными бронхитами и часто болеющие дети), привитыми вакциной Пентаксим. У 94% детей отмечалось бессимптомное течение поствакцинального периода. Только в 2,3% случаев наблюдались реакции с подъемом температуры до 39°C. Местные реакции (размером не более 3–5 см) развились у 1,7% детей. Ни в одном случае не было поствакцинальных осложнений. Оценка реактогенности вакцины свидетельствует о ее безопасности и подтверждает целесообразность применения для вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и *Haemophilus influenzae* типа b детей с различным состоянием здоровья, в том числе с сопутствующими заболеваниями.

Ключевые слова: часто болеющие дети, реабилитация, вакцинация, Пентаксим.

N.F. Snegova¹, L.V. Pushko², T.Yu. Illarionova², O.A. Salkina¹, Yu.V. Smirnova¹

¹ Institute of Immunology, Moscow

² People's Friendship University of Russia, Moscow

Results of administration of combined vaccine against diphtheria, pertussis, tetanus, poliomyelitis and haemophilic infection type b in children with concomitant diseases

The article summarizes data on methods and opportunities of frequently ailing children rehabilitation. Authors mark a leading role of vaccination against pneumotropic infections. Questions of successful interaction between doctor and frequently ailing child's parents are highlighted. The observation of 94 children 3 months — 3 years old (patients had different types of initial immune insufficiency, neurological pathology, recurrent obstructive bronchitis, or were included in group of frequently ailing children) vaccinated with Pentaxim was performed. 94% of children showed asymptomatic postvaccinal period. Fever up to 39°C occurred in 2.3% of patients. Local reactions (diameter was not over 3–5 cm) developed in 1.7% of children. There was no any case of postvaccinal complication. Evaluation of vaccine's reactogenicity proves its safety and reasonability in immunization against pertussis, diphtheria, tetanus, poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* type b in children of different health state including those with concomitant diseases.

Key words: frequently ailing children, rehabilitation, vaccination, Pentaxim.

В практике врачей-педиатров, работающих в поликлинике или стационаре, врачей и педагогического коллектива детских дошкольных учреждений и начальной школы особое внимание уделяется детям, часто и длительно страдающим респираторными заболеваниями. Повышенная заболеваемость респираторными инфекциями особенно характерна для детей дошкольного и младшего школьного возраста: именно на этот период жизни приходится начало социализации, и существенно возрастает число инфекционных контактов.

Проблема часто болеющих детей — медико-социальная, ее решение зависит от слаженного взаимодействия на всех этапах оздоровления (семья, организованный коллектив, поликлиника, санаторий) и направлено на предупреждение заболеваний, укрепление здоровья детей [1]. Поэтому в каждом конкретном случае необходим подробный анализ факторов, провоцирующих повышенную заболеваемость.

Повторные респираторные инфекции могут отмечаться у детей с первичными иммунодефицитами, вторичной иммунной недостаточностью вследствие инфекционных, аутоиммунных, онкологических заболеваний, у детей с тяжелой неврологической патологией и дефектами развития органов дыхательной, пищеварительной и других систем организма. Среди часто болеющих много детей с хронической ЛОР-патологией.

Условия проживания, образ жизни и привычки родных, общая атмосфера в семье оказывают несомненное влияние на психику и здоровье ребенка. Достоверная оценка значимости внешних факторов, влияющих на состояние здоровья, возможна лишь в случае тщательного сбора информации и крайне доверительных отношений между врачом и родителями ребенка. Во всех случаях рекуррентных острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей должны быть детализированы эпидемиологические и клиничко-anamnestические данные, а при выявлении нарушений состояния здоровья — верифицированы конкретные нозологические формы [2]. Это требует интенсивного сотрудничества участкового педиатра и узких специалистов и в конечном итоге является показателем качества медицинской помощи детям.

Традиционно основными звеньями комплексной реабилитации часто болеющих детей выступают: режим дня, рациональное питание, закаливание и физкультура, то есть те составляющие, которые и формируют понятие «здоровый образ жизни». Реализация этого подхода возможна при координации усилий всех заинтересованных сторон. Особое внимание следует уделить родителям ребенка, их осведомленности в вопросах санитарной культуры, организации режима дня и питания ребенка. Необходимо ознакомить родителей с основами и принципами закаливания как важнейшего метода профилактики ОРИ в нашем климате [3]. Реабилитация часто болеющего ребенка — кропотливый ежедневный труд, требующий от родителей выдержки и самодисциплины, поэтому они вправе рассчитывать на профессиональную помощь и психологическую поддержку со стороны врачей.

Современная фармакологическая иммунотерапия рассматривается в качестве одного из основных компонентов патогенетической терапии рецидивирующих респираторных инфекций и используется для профилактики частых ОРИ [1]. К сожалению, в настоящее время прицельный подбор иммунокорректирующих препаратов на основе клиничко-иммунологического обследования часто болеющих детей не осуществляется в полной мере [4].

Сезонную профилактику ОРИ рекомендуется проводить с использованием растительных адаптогенов или назначения индукторов интерферона (ИФН). Обоснованное

медикаментозное вмешательство в лечение очередного эпизода ОРИ у часто болеющего ребенка включает использование этиотропных препаратов с иммуностимулирующей активностью или сочетанное введение противовирусных препаратов и препаратов ИФН. Непосредственно выбор иммунокорректирующего препарата в большинстве случаев осуществляется эмпирически. В каждом случае перед началом лечения необходимо разумно оценить состояние ребенка, клинические показания к иммунотерапии; предпочтение следует отдавать наиболее проверенным иммуномодуляторам с множественным механизмом действия. В большинстве случаев острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), ввиду их незначительной тяжести, применение противовирусных препаратов считается неоправданным [3, 4].

Вакцинация — один из видов иммунотерапии, средство контроля за инфекционными заболеваниями, эффективная защита от опасных инфекций в каждом конкретном случае. Каждый ребенок, в том числе и с нарушениями здоровья, нуждается в защите от инфекции средствами иммунопрофилактики [5]. Для своевременного созревания иммунной системы необходим контакт с бактериями. Вакцинация обеспечивает стимуляцию Th1-зависимого клеточного ответа и предупреждает формирование потенциально опасного Th2-зависимого иммунного ответа на экзогенные антигены, ведущего к продукции IgE и развития аллергических заболеваний.

Часто и длительно болеющих детей рекомендуют вакцинировать против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекции типа b. Широкое внедрение в практику пневмотропных вакцин может усилить комплекс мероприятий, направленных на реабилитацию часто болеющих детей [6]. Вакцинацию в этой группе можно рассматривать также как средство вторичной профилактики обострений хронической ЛОР-патологии и присоединения интеркуррентных инфекций [7].

Вакцинация создает специфический иммунный ответ и вызывает в организме иммунную перестройку. Вместе с тем, увеличение числа вакцин приводит к усложнению календаря прививок и возможному росту числа технических и логических ошибок, увеличению количества посещений медицинских учреждений и стоимости вакцинации. Настороженное отношение родителей к вакцинации, повторные инфекции, сезонное обострение хронической патологии — факторы, которые часто приводят к отказам от прививок и снижению эффективности вакцинации как в организованных коллективах, так и среди дошкольников, не посещающих детские учреждения. Среди часто болеющих детей медицинские отводы от вакцинации ведут к изменению декретированных сроков введения вакцин, а в случае с сезонной вакцинацией против гриппа — к полному отказу от прививки.

Уровень безопасности вакцинации возрастает, если врач до проведения прививок оценит состояние здоровья ребенка и проведет адекватную довакцинальную подготовку. Описаны и внедрены в практику различные технологии вакцинации длительно и часто болеющих детей [5]. Коклюш, гемофильная инфекция типа b, полиомиелит, столбняк и дифтерия остаются основными вакцинопредотвращаемыми заболеваниями, которые связаны с огромным бременем для здравоохранения и негативно влияют на общественное здоровье. В 2002 г. от коклюша, столбняка и гемофильной инфекции типа b в мире умерло более 870 тыс. детей в возрасте до 5 лет, чего можно было бы избежать путем более полного охвата населения вакцинацией.

Создание комбинированных вакцин против данных инфекций стало одним из удачных решений проблемы своевременной и полной вакцинации в группе часто

ПЕНТАКСИМ®

Вакцина против коклюша (бесклеточная), дифтерии, столбняка, полиомиелита (инактивированная) и гемофильной инфекции типа b

НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА ОТ 5 ИНФЕКЦИЙ В ОДНОЙ ВАКЦИНЕ



- Пентаксим обеспечивает надежную защиту от менингита, пневмонии и септицемии, вызванных гемофильной инфекцией типа b
- В состав Пентаксима входит компонент против гемофильной инфекции типа b
- Пентаксим обладает высокой безопасностью и хорошей переносимостью
- Пентаксим защищает от 5 инфекций одновременно

- Пентаксим разработан с учётом требований современного Календаря прививок
- Пентаксим – удобная схема вакцинации в 3 – 4,5 – 6 и 18 месяцев



www.privivka.ru

горячая линия (495) 937-7007

Рег. номер ЛСР-005121/08 от 01.07.08

Для получения дополнительной информации обращайтесь по адресу:

115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2

Тел.: (495) 721-14-00, 935-86-90/91/92/93/94/95 Факс: (495) 721-14-11, 935-86-96

Рис. Частота общих и местных обычных поствакцинальных реакций у детей



болеющих детей. Это позволило сократить число инъекций, уменьшить количество вводимых дополнительных веществ (консервантов, стабилизаторов, адъювантов). Одно введение вакцинного препарата обеспечивает защиту от нескольких инфекций. В отличие от монопрепаратов у комбинированных вакцин существенно выше уровень безопасности за счет снижения антигенной нагрузки и аллергизации организма.

Пентаксим (Санофи Пастер) — пятикомпонентная комбинированная вакцина, обеспечивающая одновременную защиту от 5 заболеваний: дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b. Иммуногенность вакцины изучали во многих клинических исследованиях (с участием более 4,5 тыс. человек) в различных регионах мира [8–15]. Введение Пентаксима позволяет достичь высоких уровней серопротекции — защитных титров антител — против коклюша, Хиб-инфекции, полиовируса, столбняка

и дифтерии. После проведения вакцинации, включающей первичную серию из 3 доз и последующее (на втором году жизни) введение бустерной дозы, защитный титр антител против указанных инфекций через 4–6 нед обнаруживается у 100% вакцинированных [10]. Высокие уровни защитных антител достигаются после первой серии из 3 доз вакцины, а введение бустерной дозы обеспечивает более продолжительный период профилактики заболевания.

В отделении иммунопатологии у детей Института иммунологии вакциной Пентаксим в ходе иммунизации детей против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и *H. influenzae* типа b было привито 94 ребенка в возрасте от 3 мес до 3 лет. Иммунизация была проведена в рамках первичной вакцинации (начиная с 1-й дозы) и ревакцинации. Среди них — 25 детей с различными формами первичной иммунной недостаточности: транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемией ($n = 13$), селективным дефицитом IgA ($n = 8$), хронической гранулематозной болезнью ($n = 2$), синдромом гипериммуноглобулинемии E ($n = 1$), комбинированной иммунной недостаточностью с атаксией-телеангиоэктазией ($n = 1$). Кроме того, вакцина вводилась детям с неврологической патологией ($n = 24$), рецидивирующими обструктивными бронхитами ($n = 24$), часто болеющим ($n = 19$). В 94% случаев отмечалось бессимптомное течение поствакцинального периода (см. рис.). В остальных случаях после вакцинации отмечались повышение температуры (2,3%), местные реакции (2,3%), у 1,7% привитых детей поствакцинальный период совпал с присоединением ОРВИ. Серьезных нежелательных явлений не отмечено.

Заключение

Применение современных вакцин у часто болеющих детей снижает риск развития обострений хронической патологии, обеспечивает достаточный специфический иммунный ответ против значимых респираторных инфекций и является основным звеном комплексной реабилитации. Вакцина Пентаксим имеет низкую реактогенность и высокий профиль безопасности, что открывает широкие возможности по ее применению у детей, в том числе с отклонениями в состоянии здоровья.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Иммунокорригирующая терапия часто и длительно болеющих детей. — М., 1998.
2. Иванов В.А., Шарапов Н.В., Заплатников А.Л. Состояние здоровья часто болеющих детей и повышение эффективности их санаторного оздоровления // РМЖ. — 2007; 15 (21): 1559–1566.
3. Таточенко В.К. Острые респираторные заболевания у детей. — М.: Фармакус Принт Медиа, 2008. — 58 с.
4. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети // Consilium Medicum. Педиатрия. — 2006; 1: 13–18.
5. Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья / под ред. Б.Ф. Семенова, А.А. Баранова. — М., 2001. — 338 с.
6. Намазова Л.С., Таточенко В.К. и др. Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и Hib-инфекции часто болеющих детей: Пособие для врачей. — М., 2005. — С. 3–9, 34–40.
7. Николаева А.Ю., Шамшева О.В. Пути оптимизации иммунного ответа на вакцинацию у часто болеющих детей // Детские инфекции. — 2004; 4 (9): 38–40.
8. Vidor E., Plotkin S.A. Immunogenicity of a two-component (PT & FHA) acellular pertussis vaccine in various combinations // Human Vaccines. — 2008; 4 (5): 328–340.
9. Lagos R., Kotloff K., Hofferbach A. et al. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b conjugate antigens in two-, four- and six-month-old Chilean infants // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1998; 17 (4): 294–304.
10. Carlsson R.M., Claesson B.A., Selstam U. et al. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio vaccine-*Haemophilus influenzae* type b vaccine administered at 2–4–6–13 or 3–5–12 months of age // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1998; 17 (11): 1026–1033.
11. Mallet E., Fabre P., Pines E. et al. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2000; 19 (12): 1119–1127.
12. Carlsson R.M., Claesson B.A., Fagerlund E. et al. Antibody persistence in five-year-old children who received a pentavalent combination vaccine in infancy // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2002; 21 (6): 535–541.
13. Kanra G., Silier T., Yurdakok K. et al. Immunogenicity study of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis vaccine used to reconstitute a freeze-dried *Haemophilus influenzae* type b vaccine (DTaP-IPV // PRP-T) administered simultaneously with a hepatitis B vaccine at two, three and four months of life // Vaccine. — 1999; 18 (9–10): 947–954.
14. Capeding R., Cadorna-Carlos J., Book-Montellano M., Ortiz E. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV // PRP-T combination vaccine at 6, 10, 14 weeks of age (EPI schedule) and concomitant Hepatitis B vaccination at birth, 6, 14 or 6, 10, 14 weeks of age // WHO Bulletin. — 2008; 86: 443–451.
15. Gustafsson L., Hessel L., Storsaeter J., Olin P. Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age // Pediatrics. — 2006; 118 (3): 978–984.

М.О. Ревна

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Введение мясного прикорма в рацион детей грудного возраста

Контактная информация:

Ревна Мария Олеговна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая педиатрическим отделением № 4 Клиники Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **тел.:** (812) 542-55-33, **e-mail:** revnoff@mail.ru

Статья поступила: 28.12.2010 г., **принята к печати:** 01.02.2011 г.

Рассматриваются основные вопросы введения в рацион детей грудного возраста мясного прикорма. Анализируется роль отдельных компонентов мясного прикорма (белка, железа), необходимых растущему и развивающемуся организму. Подчеркивается, что для составления сбалансированного рациона необходимо вводить в питание ребенка не менее 3–4 сортов мяса в сочетании с овощами и крупами, богатыми железом.

Ключевые слова: дети, мясной прикорм, питание, микронутриенты.

119

Питание детей — одно из фундаментальных направлений педиатрии. Вопросы вскармливания всегда интересовали педиатров, но сейчас наука о питании переживает буквально второе рождение.

В истории развития отечественной педиатрии множество исследований посвящено питанию именно здорового ребенка. В Ленинградском педиатрическом медицинском институте было организовано отделение для здоровых младенцев, в котором помимо исследований в области психомоторного развития широко проводилось изучение вскармливания детей и их развития при использовании различных смесей, состоящих из разведенного коровьего молока с добавлением сахара. Многие поколения педиатров учились по руководствам академика А. Ф. Тура, а его «Справочник по диететике детей раннего возраста» переиздавался 7 раз.

В настоящей статье акцент сделан на определении роли мясного прикорма, приносящего в растущий формирующийся организм животные белки, макро- и микроэлементы, витамины. Традиционно мясной прикорм начи-

нался с бульона и вводился в возрасте 7 мес; с 7,5 мес вводилось непосредственно мясо, приготавливаемое в домашних условиях.

Современные технологии производства продуктов детского питания изменили взгляд на сроки введения и первый вид мясного прикорма. Важным элементом новых технологий стала степень измельчения мяса для детского питания. Выделяют 3 степени измельчения мясных пюре: гомогенизированные, пюреобразные и крупноизмельченные. Гомогенизация мяса в детских пюре позволила сделать мясной прикорм легко усвояемым, снизив таким образом нагрузку на пищеварительную систему ребенка и существенно повысив биологическую ценность мяса (за счет лучшего усвоения белка и повышения биодоступности железа и других микроэлементов). Вследствие этого гомогенизированные мясные продукты прикорма начинают вводить в рацион с 6-месячного возраста.

Роль белка в организме ребенка ни у кого не вызывает сомнения — он остается одним из основных компонен-

M.O. Revnova

St.-Petersburg State Pediatric Medical Academy

Inclusion of meat complementary food into infants' diet

Main questions of meat inclusion into complementary food in infants' diet are described. Author analyzes the role of several components of meat complementary food (protein, iron) which is necessary to growing and development organism. Inclusion of meat complementary food should be combined with products favoring to better meat uptake, particularly with vegetables and cereals rich with iron.

Key words: children, meat complementary food, nutrition, micronutrients.

тов, жизненно необходимых растущему и развивающемуся организму. В белке содержатся незаменимые аминокислоты, набор которых различается в разных сортах мяса (табл. 1).

Белок входит в состав антител к различным инфекционным агентам. Кроме того, белок является составной частью ферментов, расщепляющих пищу в желудочно-кишечном тракте; гормонов, регулирующих основные процессы в организме. На первом году жизни ребенка количество энергии, получаемое за счет белка, составляет 7–10%. Физиологические потребности в белке детей до 1 года — 2,2–2,9 г/кг массы тела, детей старше 1 года — от 36 до 87 г/сут; рекомендуемая в суточном рационе доля белков животного происхождения — 60% от общего количества [3].

Помимо белка важным компонентом мясного прикорма являются необходимые ребенку витамины, микро- и макроэлементы, из числа которых особую роль играет железо. Железо — составная часть гемоглобина, принимает непосредственное участие в процессах кроветворения и переносе кислорода из легких в ткани. Одновременно в качестве активного центра цитохромов оно оказывается необходимым для нормального использования кислорода в тканях в процессах биологического окисления [1]. Кроме цитохромов дыхательной цепи митохондрий железо входит в состав цитохрома P450 микросом, осуществляющих гидроксилирование стероидных соединений, в частности гормонально активных форм витамина D. Железо входит в состав каталазы и пероксидазы, осуществляющих разрушение перекисных соединений.

Всасывание железа и его использование организмом — весьма сложный процесс. Наиболее успешно усваивается гемовое двухвалентное железо, содержащееся в гемоглобине и других гемовых соединениях, присутствующих в мясе. **При введении в рацион ребенка мясного прикорма необходимо сочетать его с теми продуктами и препаратами, которые способствуют лучшему усвоению мяса.** Затрудняют всасывание железа фитиновая кислота, фосфаты и пищевые волокна. Избыток кальция (более 2 г/сут) нарушает всасывание железа [4], так как эти элементы являются конкурирующими в процессе всасывания. У детей первого года жизни железодефицитные состояния часто возникают после прекращения грудного вскармливания и истощения запасов железа, полученных от матери [4].

В процессе кроветворения вместе с железом принимает участие медь, играя важную роль в процессах биологи-

ческого окисления, обеспечивающих организм энергией [5]. Медь необходима для переноса железа между различными органами и тканями и для использования запасов железа, депонированных в печени. При недостатке меди развивается анемия, но при этой форме анемии депо железа в печени «переполнено» [6]. Больше всего меди содержится в говяжьей печени [6]. Мясо и птица являются источником цинка — жизненно важного микроэлемента, входящего в состав более 350 различных ферментов (дегидрогеназ, карбоангидраз, щелочной фосфатазы и др.). Ему принадлежит основная роль в процессе трансляции и экспрессии генетической информации; цинк ответственен за синтез белка и нуклеиновых кислот, то есть за рост, развитие и половое созревание. Цинк имеет важное значение для иммунной системы, для усвоения витамина А, репаративных процессов, становления вкуса и обоняния. Физиологические потребности в цинке для детей в возрасте до 6 мес составляют 3 мг/сут, после 6 мес — 4–5 мг/сут [4].

Разные виды мяса содержат неодинаковое количество витаминов и микроэлементов (табл. 2), поэтому для составления сбалансированного рациона необходимо вводить в питание ребенка **не менее 3–4 сортов мяса.** Дефицит макро- и микроэлементов, а также витаминов в раннем возрасте особенно неблагоприятен и накладывает отпечаток на дальнейшее развитие ребенка, снижает активность иммунной системы, повышает частоту и усиливает тяжесть респираторных и желудочно-кишечных заболеваний [7].

Именно с целью обеспечения ребенка в возрасте старше 6–7 мес белком, макро- и микроэлементами, а также витаминами в рацион рекомендовано вводить мясной прикорм [8]. Для этого целесообразно сочетание мяса с овощами и крупами, богатыми железом, так как значительно повышается усвоение негемового железа.

Детские мясные пюре производятся из различных сортов мяса: говядины, индейки, курицы, свинины, ягненка, кролика и телятины. Первыми в рацион ребенка рекомендуется вводить виды мяса со сниженными аллергенными свойствами, а именно: мясо кролика, индейки, ягненка и свинины. Мясные пюре, включающие в свой состав субпродукты — язык, печень, сердце, особо богаты гемовым железом и вводятся в питание детей с 8 мес. В детских монокомпонентных пюре «Тёма» (ЮНИМИЛК, Россия) содержится свыше 55% мяса. Пюре, сочетающие несколько видов мяса, рекомендованы детям с 8 мес [9], в период активного роста особенно важно обеспечить ребенка железом и другими необходимыми микро-

Таблица 1. Содержание аминокислот в различных видах мяса [1, 2]

Продукт	Белок, %	Аминокислоты, мг (на 100 г продукта нетто)								
		Триптофан	Лизин	Метионин	Валин	Треонин	Лейцин	Изолейцин	Фенилаланин	Гистидин
Говядина	18,6	210	1589	445	1035	803	1478	782	795	710
Свинина мясная	14,3	191	1239	342	831	654	1074	708	580	575
Кролик	21,1	327	2199	499	1064	913	1734	864	512	626
Мясо курицы	18,2	293	1588	471	877	885	1412	653	744	486
Мясо индейки	19,5	329	1636	417	930	875	1587	963	803	540
Печень говяжья	17,9	238	1433	438	1247	812	1594	926	928	847
Язык говяжий	16,9	176	1373	345	845	708	1215	766	696	616

Тема на сегодня:

Мясные пюре: по вкусу и по возрасту



Гомогенизированные мясные пюре для первого знакомства

При гомогенизации существенно повышается биологическая ценность мясных пюре за счет более легкого усвоения белка и увеличения биодоступности железа и других микроэлементов, при этом снижается нагрузка на пищеварительную систему.



Мясные пюре с овощами для сбалансированного рациона

Сочетание мяса с овощами и крупами, богатыми железом и микроэлементами, позволяет повысить усвоение негемового железа, содержащегося в растительных компонентах. Обогащение пюре подсолнечным маслом повышает содержание ПНЖК, так необходимых для полноценного развития детей.



Расширение мясного рациона ребенка для профилактики алиментарнозависимых состояний

Различные виды мяса содержат неодинаковое количество витаминов и микроэлементов. Для составления полноценного рациона необходимо вводить в питание ребенка не менее 3 – 4 сортов мяса. Мясные пюре, включающие субпродукты: язык, печень, сердце, особо богаты гемовым железом и другими микроэлементами.



Разнообразие готовых мясных обедов для развития правильного вкуса

Рецепт готового растительно-мясного блюда рассчитывается с учетом возрастных потребностей ребенка и факторов его развития. Обогащение этих блюд нежными специями: петрушкой, укропом, луком, способствует формированию правильных вкусовых привычек у детей раннего возраста. Мелкие кусочки способствуют развитию навыков жевания.



Гарантия качества и безопасности
детских мясных пюре.



телефон «горячей линии»
8-800-100-02-01
звонок по России бесплатный

www.mir-tema.ru



Я выбираю
Мама одобряет

Таблица 2. Содержание микронутриентов в различных видах мяса [1, 2]

Микронутриенты	Содержание, мг/100 г мяса				
	Цыпленок	Индейка	Телятина	Говядина	Свинина
B ₁	0,09	0,05	0,16	0,10	0,84
B ₂	0,15	0,22	0,25	0,20	0,20
РР	6,1	7,8	6,0	5,4	3,9
B ₃	0,79	0,65	1,0	0,6	0,7
B ₆	0,51	0,33	0,4	0,42	0,5
B ₁₂ , мкг	0,42	–	2,1	3,0	1,1
Натрий	88	86	108	73	64,8
Калий	325	285	345	355	316
Кальций	9	18,8	12,5	10,2	8,00
Магний	28	23	23,7	22	27
Фосфор	200	227	206	188	170
Железо	1,20	1,4	2,92	2,9	1,94
Медь	0,07	0,09	0,23	0,18	0,1
Цинк	2,13	2,45	3,17	3,24	2,07
Марганец	0,01	0,01	0,03	0,03	0,03
Хром	0,008	0,01	–	0,008	0,01
Селен	0,014–0,22	–	–	0,01–0,35	–

и макроэлементами. Мясо-растительные пюре «Тёма» сочетают мясной компонент (30–40%) с разнообразием овощей и круп, которые не только обогащают рацион ребенка, но также расширяют вкусовую гамму детского питания и способствуют развитию вкусовых рецепторов ребенка.

В последнее время значительно расширился ассортимент мясных «готовых обедов», состав которых разработан с учетом возрастных потребностей ребенка и факторов его развития, а также позволяющие разнообразить рацион полезными и вкусными блюдами. Обогащение этих

блюд нежными специями (петрушкой, укропом, луком) формируют правильные вкусовые привычки у детей раннего возраста, а мелкие кусочки способствуют развитию навыков жевания.

Таким образом, своевременное (с 6 мес) введение в рацион мясных пюре способствует профилактике железодефицитной анемии. Пищевой рацион ребенка раннего возраста, включающий в себя несколько видов мяса, позволяет обеспечить его необходимым количеством витаминов, макро- и микроэлементов и набором незаменимых аминокислот, важных для данного периода жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Спиричев В.Б. Минеральные вещества и их роль в поддержании гомеостаза. Справочник по диетологии / под ред. В.А. Тутельяна, М.А. Самсонова. — М.: Медицина, 2002. — С. 59–76.
2. Химический состав пищевых продуктов. Справочник / под ред. М.Ф. Нестерина, И.М. Скурихина. — М.: Пищевая промышленность, 1979. — 247 с.
3. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». URL: <http://rospotrebnadzor.ru>.
4. Справочник по детской диететике / под ред. И.М. Воронцова, А.В. Мазурина. — М., 1980. — 416 с.
5. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
6. Linder M.C. Copper biochemistry and molecular biology // Am. J. Clin. Nutr. — 1996; 63: 795–811.
7. Ладодо К.С., Спиричев В.Б. Витамины и здоровье детей // Педиатрия. — 1987; 3: 5–10.
8. Юрьев В.В., Булатова Е.М., Алешина Е.И. Практика вскармливания детей первого года жизни: Учебно-методическое пособие. — Санкт-Петербург, 2010. — 82 с.
9. СанПиН 2.3.2.1940-05. Приложение 3. Рекомендуемые сроки введения основных продуктов и блюд прикорма промышленного выпуска в питание детей. URL: <http://rospotrebnadzor.ru>.

Е.А. Вишнева¹, А.А. Алексеева^{1, 2}, Ю.Г. Левина^{1, 2}, Р.М. Торшхоева^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Топическая иммунокоррекция в профилактике и лечении часто и длительно болеющих детей

Контактная информация:

Вишнева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-12, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 11.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

Лечение и профилактика острых респираторных инфекций остается серьезной социально-экономической проблемой. В современной медицине использование иммуномодуляторов рассматривается как один из самых перспективных способов терапии и предотвращения острых респираторных инфекций (ОРИ), особенно у часто и длительно болеющих детей. Профилактический прием иммунокорректирующих препаратов позволяет снизить риск повторных ОРИ, а назначение этих лекарств в острой фазе позволяет сократить продолжительность болезни и компенсировать иммуносупрессию.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, иммуномодулятор, бактериальный лизат, лечение.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) — полиэтиологическая группа заболеваний вирусной, смешанной вирусно-бактериальной или бактериальной природы. ОРИ объединяют комплекс острых заболеваний и обострений хронических вирусных и бактериальных инфекций верхних дыхательных путей.

ОРИ являются серьезной проблемой здравоохранения вследствие широкой распространенности как у детей, так и взрослых. Это самая частая причина обращений к врачу в амбулаторной педиатрической практике, обуславливающая более 80% всех вызовов на дом. У детей с предрасположенностью к атопии ОРИ нередко сопровождаются обструкцией дыхательных путей. Примерно 20–30% ОРИ осложняются пневмонией либо обострением хронических заболеваний легких, сердечно-сосудистой системы и почек.

Лечение и профилактика острых респираторных инфекций — серьезная социально-экономическая проблема. ОРИ ежегодно становятся причиной огромного числа пропущенных рабочих дней родителями, школьных занятий детьми и также значительных денежных издержек на лекарственные препараты [1, 2]. ОРИ — одна из основных причин заболеваемости и смертности у детей [2]. Необоснованное (в связи с невозможностью создания специфических методов иммунопрофилактики) применение антибактериальной и противовоспалительной терапии не только не позволяет контролировать частоту этой патологии, но приводит к формированию хронических форм, увеличивает число резистентных возбудителей и аллергических заболеваний.

Ежегодный прирост ОРИ регистрируется во многих странах мира вне зависимости от климато-географической

Ye. A. Vishneva¹, A.A. Alekseyeva^{1, 2}, Yu.G. Levina^{1, 2}, R.M. Torshkhoyeva^{1, 2}

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Topical immunocorrection in prophylaxis and treatment of frequently and long ailing children

Treatment and prophylaxis of acute respiratory infections remain serious social and economical problem. Modern medicine estimates immunomodulators as one of promising methods of treatment and preventing of acute respiratory infections (ARI) especially in frequently and long ailing children. Prophylactic administration of immunomodulators allows decreasing the risk of recurrent ARI, and treatment with these drugs in acute phase shortens terms of a disease and compensates immunosuppression.

Key words: children, acute respiratory infections, immunomodulator, bacterial lysates, treatment.

зоны и уровня социально-экономического развития. По данным Роспотребнадзора, за период с января по сентябрь 2009 г. в РФ заболеваемость ОРВИ верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 0 до 17 лет включительно возросла на 9,2% по сравнению с тем же периодом в 2008 г. Число зарегистрированных случаев ОРВИ за период с января по август 2010 г. в детской популяции увеличилось на 5,2% по сравнению с предыдущим годом.

В РФ доля детей, часто и длительно болеющих респираторными инфекциями, в общей популяции колеблется от 15 до 75%, из них 2/3 составляют дети в возрасте от 3 до 6 лет (более половины родителей таких детей в детстве также могли быть отнесены к диспансерной группе часто и длительно болеющих детей — ЧДБД) [1, 2]. Группу ЧДБД составляют пациенты, у которых респираторные заболевания отмечаются более 6 раз в году или чаще одного раза в месяц (в период максимальной заболеваемости с октября по март) вследствие транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма. Эти пациенты нередко страдают наследственными, врожденными или хроническими заболеваниями, способствующими длительному и рецидивирующему течению респираторных инфекций. Повторные и особенно тяжело протекающие ОРВИ снижают функциональную активность иммунной системы. Кроме того, причины частой заболеваемости детей респираторными инфекциями в значительной степени обусловлены изменением иммунного реагирования организма на фоне неблагоприятных ante- и перинатальных факторов; предрасположенностью к Th2 типу иммунного ответа; большим числом контактов в начальном периоде посещения детских дошкольных учреждений; широкими контактами внутри семьи и с окружающими; низкой санитарной культурой и дефектами ухода за детьми; плохими социально-бытовыми условиями [1, 2].

Союзом педиатров России разработана научно-практическая программа «Часто болеющие дети», главной задачей которой является внедрение единой методологии обследования, лечения и наблюдения всех ЧДБД [3]. Комплексная реабилитационная программа для таких пациентов включает планомерные и систематические медико-социальные мероприятия, среди которых рациональный режим дня, правильное питание, закаливающие процедуры и иммунокоррекция.

В большинстве стран мира для профилактики ОРВИ (наряду с активной иммунизацией), а также в комплексной терапии для сокращения длительности и облегчения симптоматики болезни широко применяются иммуномодуляторы. Анализ клинических исследований препаратов этой группы у детей с позиций доказательной медицины убедительно демонстрирует, что только небольшая часть этих лекарств может быть отнесена к средствам выбора для иммунопрофилактики и лечения острых респираторных инфекций. В частности, к таким препаратам следует отнести топические бактериальные лизаты. Клиническая эффективность препаратов этой группы обусловлена их влиянием на ключевые показатели местного иммунитета [4, 5].

Одним из фармакологических средств данной группы является Имудон. Он представляет собой поливалентный антигенный комплекс — смесь лизатов 13 штаммов бактерий и грибов, состав которого соответствует возбудителям, наиболее часто вызывающим воспалительные процессы в полости рта и глотки: *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*,

Candida albicans и др. Препарат стимулирует защитные свойства слизистой оболочки полости рта. Действуя через систему иммунологических механизмов, он вызывает усиление фагоцитарной активности за счет повышения качественного и количественного уровня фагоцитоза, увеличивает содержание в слюне лизоцима, обладающего бактерицидной активностью. Антигенный комплекс вызывает стимуляцию и увеличение числа иммунокомпетентных клеток, ответственных за выработку антител, а также количество секреторного иммуноглобулина (sIg) A, играющих главную роль в системе защиты ротовой полости. Под действием бактериального лизата происходит замедление окислительного метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов и индукция синтеза эндогенного интерферона. Таким образом, фармакологический состав препарата обеспечивает быстрое наступление лечебного эффекта, длительное превентивное и противорецидивное действие.

Эффективность лекарственного средства подтверждена многочисленными наблюдениями специалистов: педиатров, терапевтов, ЛОР-врачей, а также стоматологов. Длительное время препарат успешно используется для лечения — купирования симптомов и сокращения длительности респираторных инфекций, рецидивов хронической патологии лимфоглоточного кольца, болезней пародонта. Действие бактериального лизата в качестве лечебного и профилактического средства подтверждено и отечественными специалистами. Исследование, проведенное на базе кафедры инфекционных болезней РГМУ, показало эффективность терапии бактериальным лизатом ЧДБД с тонзиллофарингитом на фоне ОРВИ [6]. У детей основной группы, получавших кроме базисной терапии топический иммуномодулятор, быстрее купировались боли в горле и стабилизировалась температура. Максимальный клинический эффект был отмечен у 56% детей основной группы уже на 2 сут лечения, в контрольной группе — лишь у 38% детей. Проведенная терапия позволила добиться эрадикации причинно-значимых патогенов ротоглотки после завершения 10-дневного курса лечения в 48% случаях при терапии в стационаре и в 45% случаях — амбулаторно. Применение топического иммуномодулятора предупредило развитие кандидоза полости рта и глотки. В контрольной группе не наблюдалось эрадикации патогенов ротоглотки, а уровень обсемененности *Candida* увеличился в 2 раза. На фоне лечения Имудоном в динамике была отмечена нормализация количественного и качественного состава флоры ротоглотки.

Механизм фармакологического действия препарата позволяет применять его и при хронических заболеваниях ЛОР-органов, обострения которых часто провоцируют ОРВИ. Так, при исследовании качественного и количественного микробного состава содержимого лакун миндалин у детей с хроническим тонзиллитом на фоне применения бактериального лизата выявлено снижение интенсивности контаминации микроорганизмами слизистой оболочки и уменьшении числа пациентов-носителей патогенной и условно-патогенной микрофлоры [7]. Доказано положительное влияние топического бактериального лизата на микробный пейзаж полости рта. Лечение препаратом обеспечило уменьшение частоты носительства патогенной и условно-патогенной флоры на 54%, а также степени контаминации миндалин.

Другой опыт использования препарата у 90 ЧДБД школьного возраста (от 7 до 17 лет) свидетельствует о положительном воздействии на микрофлору глотки уже через

СНИМАЕТ
БОЛЬ В ГОРЛЕ

АКТИВИРУЕТ
ИММУНИТЕТ

НЕЙТРАЛИЗУЕТ ВИРУСЫ,
БАКТЕРИИ И ГРИБКИ

ТРОЙНОЙ ЭФФЕКТ ПРИ БОЛИ В ГОРЛЕ

- восстанавливает иммунитет полости рта и глотки
- имеет приятный вкус
- разрешен детям с 3-х лет



Иммуномодулирующий препарат
для местного применения при боли в горле
(таблетки для рассасывания).

www.prostude.net

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

20 дней от начала приема [8]. Бактериальный лизат является эффективным профилактическим средством — по данным наблюдения, у детей основной группы отмечалось снижение заболеваемости ОРВИ в 2,9 раза по сравнению с детьми, не получавшими препарат.

Результаты исследования, включившего наблюдение за 30 часто болеющими детьми в возрасте от 3 до 11 лет, свидетельствуют об отсутствии влияния препарата на иммунологические показатели периферической крови, повышении уровня IgA в слюне [9]. Клинически после курсового применения препарата отмечалось уменьшение числа ОРВИ (в 2 раза), обострений хронического фарингита (в 2,5 раза), резко снижалась потребность в назначении антибиотиков. Препарат не вызывает побочных эффектов и может быть рекомендован к применению в педиатрической практике.

Использование местной иммунокорригирующей терапии в комплексном лечении детей с острым ларингитом, вызванным респираторной инфекцией, достоверно уменьшает длительность симптоматики ларингита и снижает частоту респираторных инфекций у детей [10]. После топического иммунореабилитации число эпизодов ОРВИ достоверно снизилось с $2,2 \pm 1,1$ (диапазон от 0 до 5, медиана 2) до $1,5 \pm 0,8$ (диапазон от 1 до 4, медиана 1; $p < 0,001$).

Положительные результаты клинико-иммунологической эффективности препарата у длительно и часто болеющих детей подтверждены в исследовании Л.С. Намазовой-Барановой и соавт. [11]. В Научном центре здоровья детей РАМН находились под наблюдением 192 часто и длительно болеющих ребенка с хроническим фарингитом. В исследовании у детей основной группы, получавших кроме базисной терапии иммуномодулятор, было отмечено трехкратное снижение частоты и продолжительности обострений хронического фарингита, в том числе как проявлений ОРВИ. На фоне приема препарата

достоверно увеличивался уровень IgA и интерферона γ , снижались концентрации интерлейкинов 4 и 8.

Уникальный набор бактериальных антигенов, входящих в состав Имудона, обеспечивает его эффективность у пациентов с гингивитами и пародонтитами, что подтверждается многочисленными исследованиями ведущих стоматологов: ускоряется разрешение инфекционного процесса, уменьшаются зубной налет и отложения на языке, исчезает неприятный запах изо рта [12, 13]. Этот топический иммуномодулятор благодаря антигенному составу, сходному с микрофлорой, вызывающей инфекционные процессы в полости рта, развивает хорошую клиническую эффективность при использовании в комплексной терапии стоматитов, а также при лечении и профилактике кариеса в педиатрической практике [14].

Применение препарата при одном из проявлений atopического дерматита — atopическом хейлите (воспалении каймы губ) снижает риск вторичного инфицирования. В исследованиях Н.П. Тороповой и соавт. показана эффективность монотерапии: у 88% детей с atopическим хейлитом после курса лечения был отмечен хороший клинический эффект (у 60% отмечено улучшение, у 28% — выздоровление) [15].

Таким образом, во всех вышеперечисленных исследованиях зарегистрирована высокая эффективность и хорошая переносимость топического бактериального лизата. Это позволяет рекомендовать включение данного препарата в схемы терапии острых и хронических болезней респираторного тракта и ротовой полости. Профилактический прием этого лекарственного средства, благодаря местному иммуномодулирующему действию, нормализации количественного и качественного состава флоры ротоглотки, обеспечивает снижение частоты и продолжительности ОРВИ, рецидивов патологии лимфоузлов и пародонта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. — Саратов, 1986. — 45 с.
2. Гаращенко Т.И., Макарова З.С., Таточенко В.К. и др. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М., 2002. — 73 с.
3. Намазова Л.С. Часто болеющие дети: программа СПР // Чаша здоровья. — 2005; 2 (10): 2.
4. Караулов А.В., Калюжин О.В. Имунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. — М.: МЦФЭР, 2007. — 144 с.
5. Колбин А.С., Харчев А.В. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (3): 27–34.
6. Учайкин В.Ф., Кладова О.В. Опыт применения препарата Имудон у детей с тонзиллофарингитами на фоне острой респираторной инфекции // Детские инфекции. — 2007; 3: 64–65.
7. Фошина Е.П., Полищук В.Б., Костинов М.П., Краснопрошина Л.И. Коррекция нарушений микробиоценоза полости рта у детей с хроническим тонзиллитом с помощью топического бактериального лизата // Вопросы современной педиатрии. — 2007; 6 (2): 107–109.
8. Гаращенко Т.И., Гаращенко М.В., Овечкина Н.В., Кац Т.Г. Клинико-иммунологическая эффективность Имудона у часто

- и длительно болеющих детей с патологией лимфоузлов и тонзиллофарингитом // Педиатрия. — 2009; 88 (5): 98–104.
9. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Клинико-иммунологическое обоснование применения Имудона у длительно и часто болеющих детей // Детский доктор. — 2001; 3: 23–26.
10. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Гаспарян С.Ф., Погозова И.Е. Оценка эффективности местной иммунотерапии препаратом Имудон в комплексном лечении острых ларингитов у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 6: 20–23.
11. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Эфендиева К.Е., Торшова Р.М. Применение Имудона у детей с острой респираторной инфекцией // Педиатрическая фармакология. — 2003; 1 (3): 83–87.
12. Прокопенко В.Д., Скрипкина Г.В., Мудров В.П. и др. Иммунологические аспекты эффективности бактериальных препаратов при заболеваниях слизистой полости рта // Русский медицинский журнал. — 2002; 10 (3): 129–133.
13. Резки А., Даниэль А. Клиническое исследование со слепым контролем эффекта локальной иммунотерапии при лечении болезней пародонта // Клиническая стоматология. — 2003; 1: 52–55.
14. Лукиных Л.М. Эффективность использования препарата Имудон в комплексе профилактических и лечебных мероприятий при кариесе зубов у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2002; 1 (2): 80–82.
15. Торопова Н.П., Теплова С.Н., Поздеева А.А. Эффективность препарата Имудон у детей с atopическим хейлитом // Здоровье-охранение Урала. — 2001; 5: 19–21.

О.А. Маталыгина¹, Н.Е. Луппова²

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

² Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

Переходное питание — зона повышенной ответственности перед развитием ребенка раннего возраста

Контактная информация:

Маталыгина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, профессор Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 542-88-86

Статья поступила: 22.12.2010 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

В статье анализируется возможность нарушения развития функции питания детей, в частности пищевой толерантности, в связи с неадекватной тактикой введения прикормов.

Ключевые слова: питание, прикормы, пищевая толерантность.

127

Характер питания на первом году жизни имеет долгосрочное влияние и во многом определяет состояние здоровья во всех последующих периодах жизни. В настоящее время российское медицинское сообщество получило новые директивные документы по организации вскармливания детей первого года жизни, но, несмотря на это, вопросы, связанные с переходным питанием, не потеряли своей актуальности. Насколько критично для развития ребенка смещение сроков введения прикормов? Какие последствия для здоровья может иметь более раннее или более позднее знакомство ребенка с «немолочной» пищей? Имеет ли существенное значение выбор первого вводимого продукта? Каков должен быть удельный вес промышленных продуктов в питании детей раннего возраста? Эти и подобные вопросы продолжают волновать как исследователей-теоретиков, так и практических педиатров.

С учетом современных знаний мы можем с уверенностью утверждать, что срок (возраст), качество, количество, разнообразие вводимой в рацион ребенка пищи не могут быть произвольными величинами. Они должны строго соответствовать индивидуальным физиологиче-

ским особенностям развивающегося организма. Тогда переходное питание станет своеобразным «мостиком», связывающим организм ребенка с внешней средой, подготовит его к самостоятельной жизни в отрыве от матери и обеспечит высокую степень адаптированности к естественной среде обитания.

Приобретение ребенком пищевой независимости последовательно проходит через стадии гистотрофного, гематрофного, амниотрофного (внутриутробный этап) и лактотрофного питания (период грудного вскармливания). Общим и сущностным свойством перечисленных этапов является неразрывная связь с матерью. Организм матери играет роль проводника пищевых веществ из внешней во внутреннюю среду организма ребенка, а также служит мощным механизмом в становлении самой функции питания у ребенка.

Одно из фундаментальных условий для осуществления оптимального питания — создание иммунологической толерантности к пищевым антигенам. Развитие пищевой толерантности начинается во внутриутробном периоде, активно продолжается после рождения и до окончания грудного вскармливания проходит под непосредствен-

О.А. Matalygina¹, N.Y. Luppova²

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical Academy

² Medical Academy of Postgraduate Education, St.-Petersburg

Transitional food — a zone of increased liability to the development of young child

The article discusses possible violations of function of nutrition, in particular, food tolerance, due to inadequate tactics complementary food.

Key words: nutrition, complementary food, food tolerance.

ным патронатом организма матери. Такая предварительная подготовка обеспечивает безболезненный переход ребенка на «взрослую» пищу.

Пищевая толерантность является частью иммунного гомеостаза и в своих механизмах предполагает контакт с разнообразными пищевыми антигенами. Для грудного ребенка их естественным поставщиком становится молоко матери. Антигены образуются при переваривании пищи в кишечнике лактирующей женщины и в виде ингестивных иммуногенов поступают в организм ребенка. Вместе с тем, поступление антигенов в организм ребенка несет риск формирования аллергической реакции. Это связано с определенными особенностями иммунной системы ребенка первых недель и месяцев жизни: преобладанием активности Th2 клеток, недостаточным уровнем зрелости клеток памяти — B1 и T лимфоцитов, Th1 и Th3-регуляторных клеток, а также неспособностью синтеза иммуноглобулинов (Ig) A, M, G B1 клетками лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника. Развитие аллергии на пищевые антигены предотвращается действием комплекса факторов грудного молока, важнейшие из которых — иммунорегуляторный цитокин, трансформирующий фактор роста β и IgA, специфичные к ингестивным иммуногенам матери.

Задача материнского организма состоит в своевременном переключении иммунного ответа ребенка с механизмов сенсibilизации на механизмы пищевой толерантности, обеспечении такой дифференцировки наивных T клеток лимфоидной системы кишечника ребенка, которая придает им фенотип регуляторных клеток (Th1, Th3, MP1) [1]. Важная часть этой задачи заключается в стимуляции образования у ребенка B1 клеток, синтезирующих собственные IgA, с помощью иммунорегуляторных цитокинов грудного молока. Главным стимулом созревания иммунной системы кишечника и становления пищевой толерантности является адекватная колонизация кишечника ребенка комменсальными бактериями. Ребенок при грудном вскармливании получает из материнского молока порядка 10^4 – 10^6 комменсальных бактерий в сутки [2]. Дополнительным условием, обеспечивающим адекватную колонизацию кишечника ребенка, является поступление с грудным молоком пребиотиков, нуклеотидов и различных факторов роста. Первое полугодие жизни — не только наиболее ответственный, но и наиболее ранимый период становления кишечного биоценоза. По данным Н.И. Урсовой, кишечный дисбиоз 1-й стадии развивается у 50% здоровых детей этого возраста, а 2–3-й стадии — у 25% детей [3].

Физиологически неоправданное вытеснение грудного молока ранним (до 4 мес) прикормом и/или молочными формулами приводит к сбою многих механизмов развития функции питания. Такая тактика прежде всего ставит под угрозу развитие механизмов пищевой толерантности. Введение молочной формулы вместо грудного молока резко снижает стимуляцию кишечника ребенка пищевыми антигенами и лишает его поддерживающего и управляющего влияния организма матери.

Эта ситуация повышает риск развития аллергического воспаления кишечника [4]. Введение в таких условиях, например, злакового прикорма может привести к аллергической энтеропатии, обусловленной реакцией гиперчувствительности на глютен. Ее триггерами становятся пептиды, которые образуются при дезаминировании глиаина, присутствующего в злаках. Презентация таких пептидов сопровождается пролиферацией и созреванием B клеток, вырабатывающих в повышенных количествах IgA к тканевой трансглута-

миназе, сходной по пространственной структуре с пептидами дезаминированного глиаина. Связываясь с антигенами, презентруемыми собственными клетками ребенка, IgA повышают проницаемость стенки тонкого кишечника [5]. Закономерно нарушаются также пути формирования оптимальной метаболизации нутриентов, обеспечивающих адаптацию к немолочным рационам питания, и выработка адекватного пищевого поведения, осуществляемая через регуляцию уровня инсулина и систему гипоталамических центров голода и насыщения. Анализ реальных сроков введения различных продуктов питания на первом году жизни демонстрирует «популярность» тактики раннего расширения рациона ребенка, причем не только в России, но и за рубежом. Так, результаты эпидемиологического исследования, проведенного в 2006 г. в 38 регионах России (2582 ребенка в возрасте от 2 до 24 мес), показали, что 2,5% детей получают коровье или козье молоко с 1 мес и 26% детей — с 4 мес. В 3-месячном возрасте 2,2% детей предлагают йогурт, 2,5% — творог, 17,8% — фруктовое пюре [6]. Аналогичное исследование было проведено в 2003 г. в Канаде. Из 2663 обследованных детей (в возрасте 3 мес) 83% уже получали зерновой прикорм (преимущественно рисовый), 1/4 детей — фрукты или овощи, 12% — молочные продукты, не считая смесей, а 1–4% уже имели в своем рационе мясное или рыбное блюдо [7].

Срок (возраст) перевода грудного ребенка на твердую пищу очень важен для профилактики нарушений развития функции питания. С одной стороны, необходимо учитывать негативные последствия слишком раннего введения чужеродной для грудного младенца пищи, а с другой — постоянно следить за адекватным уровнем нутритивной поддержки ребенка. Доказано, что питание должно материально обеспечивать все текущие процессы роста и развития ребенка, поддерживать трофику его тканей, оказывать антиоксидантный, антимуtagenный и многие другие эффекты, направленные на защиту здоровья.

Раннее введение прикормов имеет множество неблагоприятных последствий, помимо нарушений пищевой толерантности. Одно из них — изменение скоростных характеристик развития (рост и биологическое созревание), происходящее с 4–5 мес даже при условии нормального белково-калорийного обеспечения [8]. Литература насыщена фактами негативных последствий такого сценария развития. Это и ожирение, и сахарный диабет, и артериальная гипертония, и в целом — метаболический синдром, а также риск раннего возникновения онкологических заболеваний и т.д.

Другой аспект: несовпадение предлагаемой пищи с ферментативными возможностями ребенка. Так, у детей первых месяцев жизни наблюдается отсутствие соляной кислоты в желудочном соке. Ее продукция достигает уровня, необходимого для нормальной активности пепсина по расщеплению белка только к 4 мес жизни. Панкреатическая амилаза полностью включается в переваривание крахмала к концу первого года жизни, а липолитическая активность дуоденального содержимого достигает максимального уровня только к 12 годам. Не ранее чем к 4 мес созревают почечные функции, осуществляющие выведение растворенных веществ. Рефлекторные механизмы, необходимые для проглатывания полужидкой и твердой пищи, созревают к 4–5 мес. До этого возраста ребенок не может координированно проглотить порцию пищи.

Косвенными признаками физиологической готовности к принятию прикорма считаются: удвоение массы тела, уверенное сидение, прорезывание зубов, исчезновение

рефлекса «выталкивания языком», а также отсутствие диспепсических и аллергических проявлений.

Позднее (после 6–7 мес) введение прикормов чревато развитием дефицитных состояний, особенно дефицита железа, и снижением темпов роста и созревания. Может возникнуть также задержка приобретения навыков потребления плотной пищи и недостаточная стимуляция вкусовых и обонятельных рецепторов. Такие дети в дальнейшем тяготеют к жидкой и пюреобразной пище и проявляют различные варианты избирательного аппетита.

На формирование функции питания значительное влияние оказывает выбор продуктов прикорма, особенно впервые вводимых. В настоящее время уже никого не удовлетворяет простой расклад на группы «овощной», «фруктовый», «зерновой», «мясной». По мере накопления данных о структуре, свойствах пищи, а также механизмах участия нутриентов, минорных компонентов пищи и биологически активных веществ в процессах развития и формирования здоровья, нарастает тенденция ко все более детальному изучению их содержания в продуктах прикорма.

Примером такого подхода могут служить исследования йодного обеспечения детей через заменители грудного молока и продукты прикорма. Дефицит йода неблагоприятно влияет на центральную нервную систему и интеллект во все возрастные периоды. Имеются убедительные данные о том, что в условиях йодного дефицита у детей первого года жизни отмечается задержка психомоторного развития до 2 эпикризных сроков [9]. В работе Э.П. Касаткиной и соавт. представлены сведения о содержании йода в 130 современных продуктах детского питания, использующихся на первом году жизни (в 70 адаптированных и лечебных смесях и 60 продуктах прикорма) [10]. В России в продаже имеются 60 йодсодержащих каш (все — импортного производства), отличающиеся друг от друга по содержанию йода (от 1,4 до 17,5 мкг на 100 мл готовой каши). Однако даже с самыми «йодированными» кашами ребенок второго полугодия жизни может получить только от 15, 5 до 35 мкг йода в сутки при дневной норме потребления — 60 мкг. В связи с этим авторами поставлен вопрос о невозможности профилактики йодного дефицита через продукты прикорма и необходимости дополнительной йодной коррекции.

Подобный подход к продуктам детского питания сближает современную нутрициологию с фармакологией.

Все большее внимание привлекают пребиотические соединения в составе продуктов прикорма, необходимые для коррекции микробиологических нарушений в пищеварительном тракте. Основные их виды представлены в таблице.

Наиболее употребимы в продуктах питания поли- и олигофруктаны, соевые олигосахариды, галактоолигосахариды, выделенные из природных источников или полученные биотехнологическими и синтетическими методами. Растительные полисахариды занимают особое место в ряду веществ, способных модулировать различные свойства иммунитета. Реакция иммунной системы на их пероральное введение не носит общего характера. Иммуностроительное действие одних растительных полисахаридов относится к феномену пищевой толерантности, а других — к усилению иммунного ответа [12]. На примере каррагинанов, выделенных из морских водорослей, доказана способность растительных полисахаридов влиять на синтез иммунными клетками цитокинов, как интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли, интерфероны [13].

Обеспеченность продуктов прикорма пребиотиками приобретает особую важность в связи с тем, что возраст наиболее частого введения прикормов (4–6 мес) является критическим периодом формирования иммунной системы. Сбои в процессе обучения иммунной системы в этом возрасте могут привести к стойкому нарушению иммунного баланса и стать патогенетической основой аллергических и иммунных аутоагрессивных заболеваний, в том числе в старшем возрасте. В условиях искусственного вскармливания целесообразно сочетать прикормы с молочными формулами, содержащими пробиотики, особенно *Bifidobacterium lactis* и *Lactobacillus rhamnosus* с доказанным эффектом стимуляции активности клеток, синтезирующих IgA.

Уровень адаптированности ребенка к естественной среде обитания напрямую зависит от разнообразия потребляемой пищи. В настоящее время приходится констатировать, что у большей части детей выявляются симптомы недостаточной адаптации (мальадаптации): снижается неспецифическая резистентность к неблагоприятным

Таблица. Основные виды пребиотических соединений [11]

Группа	Вещества, стимулирующие рост
Моносахариды, спирты	Ксилит, мелибиоза, ксилобиоза, рафиноза, сорбит и др.
Олигосахариды	Лактулоза, лацитол, соевый олигосахарид, латитололигосахарид, фруктоолигосахарид, галактоолигосахарид, изомальтоолигосахарид, диксилоолигосахарид и др.
Полисахариды	Пектины, пуллулан, декстрин, инулин, хитозан и др.
Ферменты	β-микробные галактозидазы, протеазы сахаромикетов и др.
Пептиды	Соевые, молочные и др.
Аминокислоты	Валин, аргинин, глутаминовая кислота и др.
Антиоксиданты	Витамины А, С, Е, α- и β-каротины, другие каротиноиды, глутатион, убихинол, соли селена и др.
Ненасыщенные жирные кислоты	Эйкозапентаеновая кислота и др.
Органические кислоты	Пропионовая, уксусная, лимонная и др.
Растительные и микробные экстракты	Морковный, картофельный, кукурузный, рисовый, тыквенный, чесночный, дрожжевой и др.
Другие	Лецитин, парааминометилбензойная кислота, лизоцим, лактоферрин, глюконовая кислота, крахмальная патока и др.

факторам окружающей среды физической, химической и биологической природы. Основной причиной является неполная обеспеченность организма детей микронутриентами и минорными биологически активными компонентами [14]. В этой связи важнейшей профилактической задачей диетологии ребенка раннего возраста становится максимальное разнообразие продуктов питания. Оно может быть достигнуто как за счет расширения рациона (в рамках, дозволенного возрастом), так и за счет массового внедрения новых вариантов детских продуктов с высокой плотностью пищевых веществ.

Является ли принципиальным выбор первого продукта прикорма? В России и за рубежом имеются многочисленные работы, оценивающие целесообразность введения тех или иных продуктов в качестве первого прикорма. С определенностью можно сказать только одно: как для детей на грудном, так и на искусственном вскармливании принципиально важно, чтобы первый продукт прикорма был однокомпонентным и обладал низкой аллергенностью. По поводу выбора группы прикорма (овощи, каши, мясо) жестких рекомендаций нет.

Во многих работах отмечается целесообразность введения каши как первого прикорма [15–17]. Это объясняется тем, что запасы железа в печеночном депо ребенка истощаются и возникает необходимость пополнения организма этим и другими минералами. Канадские исследователи попытались заменить кашу, как первый прикорм, на мясное пюре из говядины [16]. Они отметили хорошую переносимость мясного пюре и лучшие показатели физического развития этих детей: в частности, окружность головы у детей «мясной» группы к концу года была больше, чем у детей из «зерновой» группы. Исследователи связали это с большим уровнем потребления цинка ($1,9 \pm 0,2$ против $0,6 \pm 0,1$ мг) при раннем введении мяса и сделали вывод о потенциальных выгодах такой тактики.

В дискуссии «за» и «против» использования для прикормов промышленных вариантов детских продуктов последние отстаивали свои позиции, доказав микронутриентное и экологическое преимущество перед блюдами домашней кухни. ВОЗ настоятельно рекомендует эти продукты к употреблению [18]. Тем не менее эти продукты продолжают находиться под пристальным вниманием, теперь уже в связи с возможным присутствием в них генетически модифицированных организмов (ГМО). Первыми подняли этот вопрос российские общественные организации — Альянс СНГ «За биобезопасность», Общенациональная Ассоциация генетической безопасности и Социально-экологический союз, после чего большинство компаний стали предоставлять документы, подтверждающие отсутствие ГМО в их продукции, официально заявлять свои позиции по вопросу использования ГМО в детском питании и маркировать упаковку фразой: «в производстве отсутствуют генетически модифицированные продукты» или «без ГМО».

Ниже приводится характеристика некоторых продуктов прикорма.

Продукты прикорма на зерновой основе — каши (на Западе используется термин «cereal»). Каши являются преимущественно источником углеводов, так как содержат до 70% крахмала, а также растительных белков (7–13%) и жиров (1–6%). Они — основные поставщики микроэлементов (кроме натрия и калия). До 8–9 мес с кашами поступает 90% железа, в то время как за счет овощей и фруктов ребенок получает только 2–10% этого минерала. Это тем более важно, что доля мяса, рыбы, яиц в этом возрасте еще незначительна [7, 19].

Первыми (но не ранее 4 мес жизни) в рацион ребенка рекомендуется вводить безглютеновые каши (гречневую, рисовую, кукурузную). Гречневая и овсяные крупы обладают наибольшей питательной ценностью (большое количество растительного белка, содержание пищевых волокон, калия, фосфора, магния, железа, витаминов группы В). Рисовая крупа богата крахмалом, поэтому калорийна, но в ней относительно мало белка, витаминов и минералов (содержание последних зависит от степени очистки зерна). Рис легко усваивается из-за низкого содержания клетчатки. Кукурузная крупа богата белком, крахмалом, но в ней содержится относительно мало витаминов и минеральных солей (достаточно высокое содержание железа). Крупа плохо разваривается, но в хорошо разваренном виде легко усваивается.

Злаковые — рожь, ячмень (перловая и ячневая крупы), как и просо (пшенная крупа), имеют высокую пищевую ценность, но плохо развариваются и перевариваются из-за большого содержания клетчатки. Каша из манной крупы богата растительным белком и крахмалом, высококалорийна, но содержит мало витаминов, минеральных солей и пищевых волокон. Каши подразделяются на молочные и безмолочные, одно- и многокомпонентные, каши с различными добавками (фрукты, овощи, мед и т.д.). Большинство каш на рынке детского питания — инстантные, т.е. быстрорастворимые. Для их разведения используют воду, молочную смесь или молоко.

Помимо инстантных, существуют готовые каши (молочные и безмолочные), которые представляют собой консервированные продукты и перед употреблением требуют только минимальной температурной коррекции. Так, например, продукция «ФрутоНяня» (ОАО «ПРОГРЕСС», Россия) включает густые каши с высоким (до 40%) содержанием злаков в комплексе с фруктами и ягодами. Фруктовые кислоты способствуют лучшему усвоению железа, содержащегося в других компонентах детского питания. Данные каши рекомендуются с 6 мес. Среди каш следует выделить функциональные каши, содержащие пре- и пробиотики. К такой группе продуктов с функциональным действием относятся жидкие молочные каши «ФрутоНяня» с инулином, которые изготовлены из смеси молока и злаков и разрешены детям с 6-месячного возраста. Несомненное их преимущество в том, что они готовы к употреблению. Выделяют каши, которые могут использоваться на завтрак или полдник и как «ночной» вариант, помогающий ребенку заснуть и крепко спать всю ночь.

Не рекомендуется использование в качестве первого прикорма каш с экзотическими фруктами, шоколадом, медом, орехами.

Альтернативой продуктам промышленного производства являются продукты домашнего приготовления. В некоторых регионах нашей страны доля «домашних» каш составляет около 50%. По данным американских исследователей, среди детей 4–6 мес каши домашнего приготовления употребляют 0,7% детей, а в возрасте 7–9 мес — 30% [20]. Родителям следует знать, что «домашние» блюда несбалансированы по витаминам и минералам, имеют в составе избыточное количество соли и сахара. По рекомендации Европейского комитета по питанию, содержание соли в кашах детей первого года жизни не должно превышать 100 мг%. Превышение этого количества может стать фактором риска формирования артериальной гипертензии во взрослом периоде жизни [7]. Избыточное употребление рафинированных сахаров также является фактором риска развития целого ряда заболеваний. В безмолочных кашах уровень сахарозы не должен превышать 7,5 г/100 ккал, фруктозы —



Каша, достойная быть первой!

Сухие каши "ФрутоНяня" прекрасно подходят в качестве первого злакового прикорма.

В линейке представлены низкоаллергенные каши из одного вида зерновых, без молока и глютена – гречневая и рисовая.



Педиатры рекомендуют сухие каши "ФрутоНяня", так как они:

- богаты углеводами, витаминами и минералами, необходимыми детям первого года жизни
- обладают легкой консистенцией, соответствующей особенностям развития желудочно-кишечного тракта ребенка
- проходят тщательный контроль качества на всех этапах производства
- обогащены пребиотиком – инулином, полезным для пищеварения и укрепления иммунитета ребенка*



На правах рекламы. Сведения о возрастных ограничениях применения сухих каш «ФрутоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке. Перед введением прикорма проконсультируйтесь с педиатром.

* Каша быстрорастворимая, обогащенная пребиотиком: каша овсяная с молоком, персиком; каша рисовая с молоком; каша гречневая с молоком.

3,75 г/100 ккал, в молочных кашах, соответственно — 5,0 г/100 ккал и 2,5 г/100 ккал.

В состав овощных пюре входят овощи, которые являются источниками растительных волокон, калия, железа; растительные масла (подсолнечное, кукурузное, рапсовое) — источники полиненасыщенных жирных кислот, иногда — пряности (петрушка, укроп, пастернак, лук, сладкий перец и др.). Овощные пюре «ФрутоНяня» не содержат соли, сахара, специй, лимонной и аскорбиновой кислот, крахмала, рисовой муки, консервантов, красителей, искусственных и вкусовых добавок, а также генетически модифицированных организмов. Для первого употребления рекомендованы монокомпонентные пюре «Из брокколи», «Из цветной капусты», имеющие в составе 90% овощей и 10% специально подготовленной воды. Их можно вводить с 4 мес, а с 5 мес предлагается расширение вариантов — до 2 или более овощей. Продукция приготовлена по современной технологии, сохраняющей естественный вкус, цвет и аромат овощей. Овощное сырье после сбора урожая замораживается вакуумным методом, что позволяет сохранить все полезные витамины и минералы. Продукция подвергается стерилизации в щадящем температурном режиме и упаковывается в вакуумных условиях.

Введение в рацион сока помогает обеспечить ребенка сахарами, калием, железом, органическими кислотами. Соки не являются существенным источником витаминов, обеспечивая не более 2–5% суточной потребности (исключение составляет морковный сок, а также соки, обогащенные витамином С) [21]. Содержание витамина С в соках колеблется от 15 до 50 мг/100 мл, железа — от 0,1 до 2,0 мг/100 мл. Содержание фруктов или овощей в соке — не менее 50%.

К группе плодовоовощных напитков относятся также нектары, содержащие 25–50% фруктов или овощей, и собственно напитки, содержащие их до 10%. Поскольку соки не обладают высокой пищевой ценностью, их рекомендуется вводить после каш и овощных пюре [22]. Не рекомендуется в качестве стартового использовать свежевыжатый сок домашнего приготовления, так как значительное содержание органических кислот обуславливает высокую кислотность и может вызвать раздражение слизистой оболочки желудка и кишечника с развитием диспепсического синдрома.

Традиционно российские дети в качестве первого прикорма получают осветленный яблочный сок, который обладает незначительной сенсibiliзирующей активностью и невысокой кислотностью. Как альтернативу, можно предложить сок грушевый осветленный. На упаковке консервированных соков указан возраст ребенка (обычно «3+»), с которого рекомендовано введение продукта. Однако к возрасту первого введения соков необходимо подходить дифференцированно и не обязательно вводить сок именно с этого возраста. Микстовые варианты соков вводятся позднее, рекомендуемый срок введения — «5+» мес. Смешанные соки обладают большей пищевой ценностью, так как взаимно обогащают друг друга различными пищевыми веществами. Неосветленные соки (соки с мякотью) с пищевыми волокнами, необходимые для нормального функционирования желудочно-кишечного тракта ребенка, имеют рекомендуемый срок введения — «5+» мес.

Нектары в рационе детей первого года жизни представлены значительно в меньшем объеме. Следует отметить «Нектар из моркови с мякотью» («ФрутоНяня», ОАО «ПРОГРЕСС», Россия), который оказывает позитивный эффект при некоторых пищеварительных дисфункциях, а также «Нектар из тыквы с мякотью» («ФрутоНяня»).

Среди продуктов этого ряда разработаны уникальные напитки функционального действия, такие как «Напиток из яблок с ромашкой и липой», «Напиток из яблок с мятой», «Напиток из яблок с фенхелем» («ФрутоНяня»). Ромашка и липа оказывают противовоспалительное действие, повышают сопротивляемость организма инфекциям, мята — успокаивающее действие, благотворно влияет на желудок и кишечник, обладает противовоспалительным эффектом, фенхель способствует устранению колик, благотворно влияет на работу кишечника ребенка. Фруктовые пюре хотя и имеют, в отличие от соков, более плотную консистенцию, не требуют разжевывания. В состав фруктовых пюре помимо фруктов и ягод могут входить различные формообразователи (крахмал или рисовая/манная мука и т.п.), а также натуральные загустители, относящиеся к классу неперевариваемых полисахаридов (пищевых волокон), таких как пектины, каррагенан и др.

Для первого знакомства ребенка с фруктами рекомендуются однокомпонентные пюре, изготовленные из фруктов с низкоаллергенными свойствами, — пюре из яблок, груш или слив. Изначально детям предлагается гомогенизированное фруктовое пюре, а с 6–9 мес жизни — протертое.

Большой популярностью пользуются комбинированные пюре: фруктово-зерновые и фруктово-молочные. В состав фруктово-зерновых пюре входит овсяная (рисовая, гречневая) мука или хлопья. Зерновой компонент обогащает пюре крахмалом, растительным белком, небольшим количеством некоторых витаминов (B_1 , B_2 , РР) и обуславливает более высокую пищевую и энергетическую ценность продукта.

Фруктово-молочные пюре содержат один из молочных компонентов — йогурт, сливки, творог, благодаря которым происходит обогащение продукта животными белками, жирами, а также Са и витамином B_2 . Фруктовые пюре «ФрутоНяня» не содержат крахмала, аскорбиновой и лимонной кислот, консервантов, красителей, искусственных и вкусовых добавок. Монокомпонентные пюре «ФрутоНяня» («Из яблок», «Из груш») не содержат сахара. Специальные элементы навигации на упаковке позволяют быстро определить, с какого возраста можно вводить продукт и к какой категории он относится.

Важным продуктом прикорма является мясо — наиболее ценный источник животного белка и гемового железа, содержащий много солей калия, фосфора, магния. Имеются данные, указывающие на то, что потребление мяса положительно влияет на психомоторное развитие ребенка [15, 23].

Детские мясные консервы содержат 9–14% белка и 6–12% жира. В продукты промышленного производства могут добавлять сливочное или растительное масло, йодированную соль в разрешенных количествах, пряности, крахмал и/или крупу для придания пюре нужной консистенции. Содержание мяса в мясных консервах — 40–60%, в мясо-растительных — 30%, а в растительно-мясных — 10–15%.

С 6 мес в рацион ребенка может вводиться пюре из говядины, свинины, индейки, кролика, курицы, с 8 мес рекомендовано пюре с добавлением субпродуктов, а с 9 мес в мясной продукт разрешено добавление укропа, петрушки, сельдерея.

В возрасте 6–7 мес в рационе ребенка должен быть представлен гомогенизированный продукт, с 7–8-месячного возраста рекомендуется пюреобразная консистенция мясного пюре, а для детей 9–12 мес — крупноизмельченный вариант.

Мясные консервы «ФрутоНяни» (ОАО «ПРОГРЕСС», Россия) не содержат бульона, соли, специй, костной муки, соевого белка. В ассортимент для детей с 6 мес включены консервы из говядины, телятины, индейки, курицы, ягненка, свинины, а для детей старше 8 мес — говядина с печенью, говядина с языком и сердцем. С 8 мес рекомендуются мясо-растительные варианты, такие как «Пюре из говядины с гречкой и морковью», «Ризотто из цыпленка с овощами» («ФрутоНяня»), являющиеся полноценным обедом для ребенка.

Несколько особняком стоят продукты, содержащие рыбу. Большинство российских детей (от 78 до 99%) не потребляют рыбу на первом году жизни. А она является богатым источником полноценного легкоусвояемого животного белка и содержит значительное количество витамина D [24]. В этой связи рыбные продукты желательно вводить в рацион ребенка в возрасте от 8 до 12 мес.

Желток куриного яйца — также один из необходимых компонентов рациона ребенка первого года жизни. Его можно рассматривать в качестве железосодержащего продукта. Один желток обеспечивает 6 и 12% рекомендованной дневной нормы железа и витамина D, соответственно [25, 26]. Кроме того, желток является источником докозагексаеновой кислоты, которая играет важную роль в когнитивном развитии ребенка [20]. Потребление 4 яичных желтков в неделю в годовалом

возрасте безопасно с точки зрения влияния холестерина на метаболизм. В отношении творога в настоящее время нет четко сформулированной позиции [22]. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, обычно получают достаточное количество белка в суточном рационе. Согласно «Национальной программе оптимизации вскармливания детей в Российской Федерации», введение творога возможно (но не обязательно) с 6 мес. Подчеркивается необходимость использования специализированного детского творога промышленного производства, что обусловлено технологией его приготовления.

В настоящее время есть возможность использовать в качестве 3-го прикорма многокомпонентные продукты промышленного производства — мясо-овощные, овоще-злаковые, йогуртно-фруктовые, творожно-фруктовые пюре, жидкие витаминизированные смеси из злаков на молочно-соковой основе. Рынок продуктов детского питания достаточно разнообразен: он имеет более 100 наименований смесей; в соках используется 14 видов фруктов и овощей в различных сочетаниях, ассортимент каш представлен продуктами с 18 видами наполнителей, пюре — с 34 видами. Однако только грамотное их использование может способствовать формированию оптимальной функции питания и снижению рисков алиментарно-зависимых заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Blazquez A.B., Berin M.C. Gastrointestinal dendritic cell promote Th2 skewing via OX40L // *J. Immunol.* — 2008; 180 (7): 4441–4450.
- Heikkil M.P., Saris P.E.J. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by commensal bacteria of human milk // *J. Appl. Microb.* — 2003; 95: 471–478.
- Урсова Н. И. Базовые функции кишечной микрофлоры и формирование микробиоценоза у детей // *Практика педиатра.* — 2006. URL: <http://www.medi.ru/doc/j01060330.htm>
- Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression or both? // *Immunol.* — 2007; 112: 352–363.
- Шакина Л. Д., Ревякина В. А., Смирнов И. Е. Патогенетические аспекты дифференциальной диагностики заболеваний нижних отделов желудочно-кишечного тракта при пищевой аллергии у детей раннего возраста // *Педиатрия.* — 2009; 3: 117–121.
- Тутельян В. А., Батурин А. К., Конь И. Я. и др. Характер питания детей грудного и раннего возраста в Российской Федерации: практика введения прикорма // *Педиатрия.* — 2009; 6: 77–83.
- Friel J.K., Hanning R.M., Isaak C.A. et al. Canadian infants' nutrient intakes from complementary foods during the first year of life // *BMC Pediatr.* — 2010; 10: 43.
- Воронцов И. М., Мазурин А. В. Пропедевтика детских болезней. — СПб.: Фолиант, 2009. — 1008 с.
- Долбова С. И., Надеждин Д. С., Сотникова Е. Н. и др. Йодный дефицит и интеллект // *Русский медицинский журнал.* — 2006; 14 (19): 1380–1383.
- Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Володина М. Н. Йодное обеспечение детей при искусственном вскармливании // *Лечащий врач.* — 2002; 10: 61–70.
- Шендеров Б. А. Современное состояние и перспективы развития концепции «Пробиотики, пребиотики и синбиотики». URL: <http://www.disbak.ru/php/content.php?id=725>
- Звягинцева Т. Н., Беседнова Н. Н., Елякова Л. Л. Структура и иммуотропное действие 1,3; 2,6-β-глюканов. — Владивосток: Дальнаука, 2002. — 157 с.
- Ермак И. М., Давыдова В. Н., Аминин Д. Л. и др. Иммуномодулирующая активность каррагинанов из красных водорос-

- лей дальневосточных морей // *Тихоокеанский медицинский журнал.* — 2009; 3: 40–44.
- Тутельян В. А. Концепция оптимального питания. Позиция врача. URL: http://www.kovaks-med.ru/Kon_opt.asp
- Morgan J., Taylor A., Fewtrell M. Meat consumption is positively associated with psychomotor outcome in children up to 24 months of age // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2004; 39: 493–498.
- Krebs N.F., Westcott J.E., Butler N. et al. Meat as a first complementary food for breastfed infants: feasibility and impact on zinc intake and status // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006; 2: 207–214.
- Jensen R.G. Handbook of Milk Composition. — San Diego: Academic Press, 2005.
- World Health Assembly 2002. Document 55. Global strategy for infant and young child feeding. — Geneva. WHO, 2002.
- Fox M.K., Reidy K., Novak T., Zeigler P. Sources of energy and nutrients in the diets of infants and toddlers // *J. Am. Diet. Assoc.* — 2006; 106: 28–42.
- Ponza M., Devaney B., Ziegler P. et al. Nutrient intakes and food choices of infants and toddlers participating in WIC // *J. Am. Diet. Assoc.* — 2004; 104 (Suppl.): 71–79.
- Конь И. Я., Абрамова Т. В., Куркова В. И. и др. Фрукты в питании детей раннего возраста // *Лечащий врач.* — 2008; 2: 64–72.
- Боровик Т. Э., Скворцова В. А., Нетребенко О. К. Прикорм в питании грудных детей // *Педиатрия.* — 2009; 87: 79–85.
- Wu T.C., Chen P.H. Health consequences of nutrition in childhood and early infancy // *J. Pediatr. Neonatal.* — 2009; 50 (4): 135–142.
- Health Canada: Vitamin D Supplementation for Breastfed Infants — 2004 Health Canada Recommendation. URL: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/child-enfant/infant-nourisson/vita_d_supp-eng.php
- Health Canada: The Canadian Nutrient File. URL: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/fiche-nutri-data/cnf_aboutus-a-proposdenous_fcen-eng.php
- Koplin J.J., Osborne J.N., Wake M. et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2010; 126: 807–813.

И.А. Беляева, Г.В. Яцык, Н.Д. Одинаева, Э.О. Тарзян

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Современные проблемы выхаживания недоношенных детей: вопросы питания

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением для недоношенных детей НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-74-92, e-mail: irinane@mail.ru

Статья поступила: 17.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

В статье представлены основные принципы вскармливания недоношенных детей с учетом незрелости их пищеварительной системы, дифференцированно в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении. Особое внимание уделяется парентеральному и энтеральному питанию детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела — в раннем и позднем постнатальном периоде. Обоснованы потребности этих пациентов в основных пищевых ингредиентах, представлена физиологическая роль отдельных пищевых веществ у недоношенных детей (минералы, витамины, эссенциальные жирные кислоты, нуклеотиды и др.). Указано, что для недоношенных детей наиболее оптимальны готовые к применению жидкие питательные смеси. Обоснована целесообразность двухэтапной системы вскармливания глубоконедоношенных детей (специализированные смеси на этапе стационарного выхаживания и в течение последующих месяцев жизни).

Ключевые слова: недоношенные, новорожденные, вскармливание, парентеральное и энтеральное питание, полиненасыщенные жирные кислоты.

Долгое время вес ребенка в 1000 г при рождении считался нижней «границей» жизнеспособности недоношенных детей. Научно-техническая революция 60–70-х годов XX века сделала возможным длительное поддержание жизнедеятельности крайне незрелых новорожденных. В 80-е годы эксперты ВОЗ приняли решение о новых критериях живо- и мертворождения, согласно которым выхаживанию подлежат недоношенные дети, родившиеся живыми, с гестационным возрастом не менее 22 недель и массой тела не менее 500 г.

В последние годы в Российской Федерации отмечается постепенное увеличение числа детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ). К числу причин, обусловивших данную

тенденцию, относятся успехи в первичной реанимации и интенсивном выхаживании незрелых новорожденных (в первую очередь, снижение смертности от синдрома дыхательных расстройств и сопутствующей ему патологии) [1, 2].

Успешное выхаживание недоношенных новорожденных, в том числе детей с ЭНМТ, наряду с проведением лечебных мероприятий и созданием оптимальных условий среды во многом зависит от адекватного питания. Своевременно начатое и сбалансированное питание позволяет оптимизировать течение адаптационного периода и, в дальнейшем, снизить риск развития ряда заболеваний [3]. Согласно заключению Американской академии педиатрии (2004), «...питание играет главную

I.A. Belyayeva, G.V. Yatsyk, N.D. Odinaeva, E.O. Tarzyan

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

Modern problems of premature children management: nutrition

The article presents main principles of premature infants' nutrition taking into account immature gastrointestinal system. The approaches are differentiated accordingly to gestational age and body weight. Parenteral and enteral nutrition of children with very low and extremely low body weight in early and late post-natal period is highlighted. Needs of patients in main nutritive ingredients are grounded; physiological role of several nutrients in premature infants (minerals, vitamins, essential fatty acids, nucleotides, etc.) is presented. Ready liquid nutritive mixtures are optimal for nutrition of premature patients. Two-stage system of nutrition (special mixtures for hospital management and following months of life) in extremely premature infants is described in details.

Key words: premature, newborns, nutrition, parenteral and enteral nutrition, polyunsaturated fatty acids.

роль в формировании отдаленного хорошего самочувствия возрастающего числа выживающих недоношенных младенцев, в связи с чем становится ясно, что коррекция питания на ранних этапах может иметь долгосрочные последствия» [4]. Большой вклад в понимание необходимости ранней активной дотации питательных веществ внесли исследования, показавшие, что дефицит белка и других основных нутриентов в критические периоды развития недоношенного ребенка приводит к отдаленным последствиям в виде стойкой задержки физического развития, нарушения когнитивных функций и поведенческих реакций. Так, в работе R.A. Ehrenkranz и соавт. оценивали прибавку в весе (по разности массы тела ребенка на момент выписки и массы тела при рождении) у 600 выписанных недоношенных детей, родившихся с сентября 1994 по август 1995 гг. с массой 500–1000 г. Было показано, что недостаточная прибавка массы тела у недоношенных детей с ЭНМТ в период стационарного лечения значительно ухудшает прогноз дальнейшего развития детей, повышает риск развития детского церебрального паралича в 8 раз, нарушений нервно-психического развития в 2,5 раза, снижает индекс умственного развития по Bayley в 2,3 раза [5]. В.E. Stephens и соавт. продемонстрировали связь обеспеченности основными нутриентами в 1-ю неделю жизни маловесных недоношенных детей с их когнитивным развитием в 18 месяцев, определяемым по индексу MDI (Mental Development Index). Показано, что на каждые 1,0 г/кг увеличения потребления белка в 1-ю неделю жизни наблюдалось повышение индекса MDI на 8,2 балла, а на каждые 10 ккал/кг повышения потребления энергии индекс MDI увеличивался на 4,6 балла [6]. Большинство ученых подчеркивают, что основной причиной отставания физического и нервно-психического развития недоношенных детей является недостаточное потребление белка. Вскармливание недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, можно разделить на 2 этапа (по E. Ziegler, 2010) [7].

1. Питание в раннем постнатальном периоде:

- парентеральное;
- раннее энтеральное.

2. Питание в позднем постнатальном периоде:

- позднее энтеральное.

Современные представления о нутритивной поддержке глубоко недоношенных новорожденных основаны на принципе ранней форсированной дотации нутриентов, обеспечивающей достижение внутриутробных темпов роста плода соответствующего гестационного возраста [3] (табл.). Практически все недоношенные новорожденные с ОНМТ и ЭНМТ, особенно в первые дни жизни, нуждаются в полном парентеральном питании. Чем меньше гестационный возраст ребенка, тем продолжительнее должен быть период парентерального введения пищевых веществ. Парентеральное питание следует начинать в первые 2 часа после рождения с дотации аминокислот (в количестве 3 г/кг массы тела в сутки, минимум 1,5 г/кг/сут и последующим быстрым увеличением до 3,5 г/кг/сут) и глюкозы (с 4 мг/кг/мин, с ежедневным увеличением на 1–2 мг/кг/мин при сохранении эугликемии) [7]. Дотацию липидов начинают в течение 24 ч после рождения с 1,0 г/кг/сут с последующим увеличением до 2 г/кг/сут. Рекомендуется не приостанавливать парентеральную дотацию нутриентов, пока объем энтерального питания не составит 90%.

Полное парентеральное питание рекомендуется с первых часов жизни. Трофическое питание в объеме 5–20 мл/кг/сут, преимущественно материнским молоком, не несет существенной питательной ценности, но способствует более быстрому становлению функциональной активности кишечника, оказывает пребиотический, противомикробный и противовоспалительный эффект, снижает риск развития инфекционно-воспалительных осложнений, в том числе некротизирующего энтероколита [3].

Проведение полного парентерального питания глубоко недоношенных новорожденных сопряжено со значительными техническими и организационными трудностями:

- постановка центрального катетера и поддержание стерильности инфузионных систем и вводимых растворов;
- необходимость использования 2–3 инфузоматов;
- обеспеченность специализированными растворами для парентерального питания;

Таблица. Рекомендуемое потребление нутриентов [8–11]

Источники	AAP-CON 2008, Tsang 2005		ESPGHAN 2010	LSRO 2002
Рекомендованное количество единиц на 100 ккал	Дети с массой тела < 1000 г	Дети с массой тела 1000–1500 г	Дети с массой тела < 1800 г	Дети с массой тела < 2500 г
Энергия, ккал	100	100	100	100
Белок, г	2,5–3,4	2,6–3,8	масса тела < 1 кг: 3,6–4,1 масса тела 1–1,8 кг: 3,2–3,6	2,5–3,6
Углеводы, г	6,0–15,4	5,4–15,5	10,5–12	9,6–12,5
Жиры, г	4,1–6,5	4,1–6,5	4,4–6,0	4,4–5,7

Примечание. AAP-CON 2008 — Комитет по питанию Американской академии педиатрии; ESPGHAN 2010 — Комитет по питанию; LSRO 2002 — Отдел научных биологических исследований США.

- необходимость дотации ряда витаминов и микроэлементов;
- сложность поддержания физиологического уровня основных нутриентов в виду введения значительного количества жидкости и наличия ряда лимитирующих факторов.

Кроме того, продолжительное введение жировых эмульсий нередко сопровождается развитием синдрома холестаза. В то же время без введения жировых эмульсий трудно поддержать необходимый энергетический баланс глубоконедоношенного ребенка. Отказ от применения жировых эмульсий вызывает потребность в увеличении объема вводимой глюкозы или повышении ее концентрации, что сопряжено с необходимостью тщательного динамического контроля уровня глюкозы в сыворотке крови и моче и назначения инсулина. В связи с этим постепенное и как можно более раннее планомерное расширение энтерального вскармливания является залогом успешного выхаживания и физического развития недоношенного ребенка.

Основными препятствиями на пути оптимального нутритивного обеспечения глубоконедоношенного новорожденного являются:

- функциональная незрелость гастроинтестинального тракта и поражение желудочно-кишечного тракта (снижение тонуса кардиального и пилорического сфинктеров, малый объем желудка, гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы, гипокINETический тип моторики) вследствие гипоксии, интоксикации, надпочечниковой недостаточности;
- несовершенство иммунной системы (реализация внутриутробной или наслоение нозокомиальной инфекции, высокий риск развития некротизирующего энтероколита);
- незаращение эмбриональных шунтов (гемодинамически значимый открытый артериальный проток, открытое овальное окно, врожденные пороки сердца);
- незрелость выделительной системы, лабильность водно-солевого обмена, нефропатия тяжелой степени, повышенная чувствительность к осмолярности питания [3, 12].

Согласно современным представлениям, в раннем постнатальном периоде глубоконедоношенных детей необходимо вскармливать материнским молоком. Трофическое питание должно проводиться в течение 1–2 дней после рождения с обязательным мониторингом остаточного объема желудка для управления объемом энтерального питания. Наличие остаточного объема в желудке еще не означает развития некротического энтероколита, поэтому не следует прекращать расширение энтерального питания. Увеличивать энтеральное питание следует медленно, проводя мониторинг потребления основных нутриентов [7].

Доля парентерального питания постепенно уменьшается одновременно с расширением объема энтерального вскармливания. При этом поступление белков, углеводов и жиров постоянно поддерживается на физиологическом уровне под контролем биохимических показателей сыворотки (креатинина, мочевины, трансаминаз, электролитов, глюкозы, общего белка), гемодинамических параметров (артериальное давление, частота сердечных

сокращений, частота дыхания) и функционального состояния желудочно-кишечного тракта (отсутствие срыгиваний, вздутия живота, напряжения передней брюшной стенки, наличие регулярного самостоятельного стула) [3, 12, 13]. В качестве первого питательного энтерального субстрата целесообразно использовать материнское молоко (молозиво). Однако молоко преждевременно родивших женщин не может полностью удовлетворить потребности глубоконедоношенных детей в основных нутриентах, главным образом в белке (только на 1/3 от физиологической потребности), а также в ряде микроэлементов и витаминов. Так, для достижения физиологических потребностей маловесных недоношенных детей в основных пищевых веществах необходимо введение не менее 300 мл/кг/сут грудного молока (нативного или донорского) [7]. Причиной является пониженное содержание белка в молоке преждевременно родивших женщин, поэтому рационы недоношенных детей, особенно родившихся с ОНМТ и ЭНМТ и получающих материнское молоко, должны обогащаться [3]. С этой целью используются «усилители» — фортификаторы грудного молока. Однако стандартные фортификаторы также содержат недостаточное количество белка, как правило, 1–1,1 г/100 мл, что вскоре после рождения перестает удовлетворять физиологические потребности глубоконедоношенных детей, особенно если для вскармливания используется донорское молоко. Назначение недоношенным детям стандартных молочных продуктов для доношенных детей не позволяет достичь оптимального физиологического уровня белка, в связи с чем замедлены темпы нарастания их массы тела, не обеспечиваются потребности в минеральных веществах и витаминах. Это приводит к развитию железодефицитных состояний, снижению минерализации костной ткани.

Какое же питание может считаться «золотым стандартом» для недоношенных детей? Очевидно то, которое способно удовлетворить их особенные пищевые потребности. Потребность в пищевых веществах у недоношенных детей (с учетом постконцептуального возраста) превышает аналогичные показатели у доношенных детей того же возраста. У недоношенных детей снижен запас пищевых веществ, необходимых для поддержания роста (цинк, кальций, фосфор, эссенциальные жирные кислоты и др.) и уменьшено реальное их поступление. В последнее время большее внимание стали уделять оценке потребности в нуклеотидах, играющих ключевую роль во многих важных биологических процессах: пролиферации клеток, промежуточном метаболизме, сохранении и использовании энергии. У доношенных и недоношенных новорожденных введение высокого количества нуклеотидов особенно важно для развития ЖКТ и иммунной системы. Рекомендации по добавлению нуклеотидов к смесям для новорожденных указывают на то, что их содержание должно соответствовать концентрации в грудном молоке. Использование современных аналитических методов позволило определить, что реальное содержание нуклеотидов в грудном молоке примерно в два раза превышает значение, установленное ранее. Истинная концентрация нуклеотидов в грудном молоке получила название TRAN («общее количество потенциально доступных нуклеотидов») и служит ориентиром для более точного подбора необходимого их количества в смеси [14].



У недоношенных детей особые потребности. Теперь есть питание, которое им отвечает



Компания Abbott представляет инновационную двухэтапную систему вскармливания недоношенных и маловесных детей

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



СНИЖЕННОЕ
СОДЕРЖАНИЕ
ЛАКТОЗЫ!

- I. **Similac Special Care** – жидкая, готовая к употреблению смесь для вскармливания недоношенных и маловесных детей **в стационарах**
 - ★ Гарантированная стерильность
 - ★ Легко дозировать
 - ★ Комплекс нуклеотидов **TPAN** способствует развитию иммунитета
- II. **Similac NeoSure** – переходная смесь, специально разработанная для питания недоношенных и маловесных детей в течение 6-9 месяцев **после выписки** из стационара
 - ★ Больше питательных веществ, чем в стандартных смесях, но меньше, чем в госпитальных
 - ★ Комплекс **IQ** способствует развитию мозга и зрения
 - ★ Отсутствие пальмового масла способствует оптимальному усвоению кальция и комфортному пищеварению малышей

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.У.2376.4.10 от 16.04.2010 г.

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

ООО «Эбботт Лэбораториз»:
115114, г. Москва, Дербеневская наб.,
д. 11, корп. А, оф. 409
Тел.: (495) 258-42-70
Факс: (495) 258-42-71
www.abbottmama.ru

Повышенные потребности в энергии и нутриентах сохраняются у недоношенных детей в течение 1-го года жизни даже при отсутствии выраженных проблем медицинского характера.

Питание, соответствующее требованиям «золотого стандарта», должно приблизить темпы роста и прибавки массы тела глубоконедоношенных новорожденных к таковым у доношенных, а также поддерживать оптимальное содержание нутриентов в крови и тканях, не превышающих физиологические возможности незрелого организма и не допускающих накопления потенциально опасных метаболитов.

Рекомендации Американской академии педиатрии (2004) указывают, что при выборе смеси для недоношенного новорожденного важно использовать стерильную, готовую к применению жидкую смесь [4]. Эта рекомендация основана на том факте, что у детей, находящихся в отделении интенсивной терапии новорожденных, иммунная система незрелая и характеризуется функциональной недостаточностью, соответственно, повышен риск развития инфекционных заболеваний [15]. При разведении сухих молочных смесей существует потенциальный риск микробной контаминации и ошибок дозирования. Кроме того, сухие молочные смеси нестерильны. Описаны случаи инфекций, вызванных *Enterobacter sakazakii*, обусловленных использованием сухих смесей для питания детей из группы риска по развитию инфекций, вызванных *E. sakazakii* (дети, родившиеся на сроке менее 36 недель гестации) [16].

Таким образом, основные тенденции в педиатрической практике, касающиеся питания недоношенных детей, можно резюмировать так:

- форсированное (агрессивное) начало парентерального и/или энтерального питания;
- более раннее начало энтерального питания [17];
- преимущественное применение жидких смесей [4].

Также в литературе все чаще появляются сообщения о том, что вскармливание недоношенных детей смесями с гидролизированным белком не имеет значимых преимуществ по сравнению с применением смесей с цельным белком [18]. Одновременно с этим в некоторых публикациях указано, что применение смесей на основе гидролизованного белка также возможно.

Следующий этап физического развития — период после выписки из стационара — обеспечение «догоняющих» темпов роста. Как правило, к моменту выписки из стационара (постконцептуальный возраст 36 недель) масса тела глубоко недоношенных детей составляет 1,8–2,2 кг. По данным J. A. Lemons и соавт., в этот момент 99% детей с ЭНМТ и 97% детей с ОНМТ имеют показатели физического развития менее 10-го перцентиля [19]. После выписки из стационара у большинства недоношенных детей наблюдается значимая задержка роста, у детей с ОНМТ и ЭНМТ — дефицит энергии, белка, минеральных веществ и др. [20]. Кумулятивный дефицит белка и энергии достигает 3780–5460 ккал [21], что значительно ограничивает физическое развитие — его темпы ниже, чем у доношенных детей аналогичного гестационного возраста. Линейный рост не дает представления о важных составляющих полноценного физического и нервно-психического развития: росте мозга, безжировой массы

тела. Кроме того, по данным J. D. Carver (2001), отмечается недостаточная минерализация костей, а также снижение накопления витамина А, антиоксидантов, железа, цинка [22].

Таким образом, физиологические потребности глубоко недоношенных детей на этапе выписки из стационара остаются повышенными, поэтому специализированные продукты для таких детей должны быть с оптимальным, более высоким, содержанием белка, минеральных веществ и длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ESPGHAN, 2006) [23].

Для решения поставленных задач, связанных с выживанием глубоконедоношенных детей, компания «Abbott Laboratories» предложила новую двухэтапную систему вскармливания, включающую использование на этапе выхаживания в стационаре специализированной смеси «Симилак Особая Забота» (Similac Special Care); на этапе «догоняющего роста», начинающегося в стационаре выхаживания и в течение последующих 10–11 месяцев — смеси «Симилак Неошур» (Similac NeoSure). Оптимальное содержание белка (2,2 г/100 мл — в «Симилак Особая Забота» и 1,9 г/100 мл — в «Симилак Неошур») и калорий (83 и 74 ккал/100 мл, соответственно) в обоих продуктах, а также содержание длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (докозагексаеновой и арахидоновой) и нуклеотидов, как показали многочисленные исследования, позволяют добиться к 12 месяцам скорректированного возраста значимо большего увеличения безжировой массы тела, а также улучшить прогноз в отношении развития зрения и речи [24, 25]. Отсутствие в жировом компоненте пальмового масла способствует оптимальному усвоению кальция, повышает минерализацию костной ткани и предупреждает остеопению, характерную для глубоконедоношенных детей [26]. Очень важно, что смесь «Симилак Особая Забота», предназначенная для использования в стационарах, производится в готовом к употреблению виде, не требует разведения, что значительно снижает риск инфицирования нозокомиальной флорой. Наблюдение за 12 недоношенными детьми, находившимися на II этапе выхаживания в отделении для недоношенных детей, позволяют заключить, что оба продукта обладают хорошей переносимостью, а антропометрические показатели (масса тела, рост и окружность головы) младенцев имеют удовлетворительную прибавку за 1-й месяц жизни. Так, в группе детей с массой тела при рождении 1316 ± 221 г и длиной тела $36,7 \pm 4,6$ см, получавших смесь «Симилак Особая Забота», средняя прибавка массы тела за 1-й месяц жизни составила 451 ± 221 г, роста — $4,5 \pm 1,5$ см. В группе недоношенных детей с массой тела при рождении 2351 ± 191 г и длиной тела $46,2 \pm 1,5$ см, получавших смесь «Симилак Неошур», прибавка массы тела за 1-й мес составила 1050 ± 105 г, роста — $4,8 \pm 1,6$ см. Дети охотно употребляли продукт, побочных явлений в виде срыгиваний и рвот не выявлено, стул был регулярный от 1 до 5 раз в сут без патологических примесей.

Таким образом, предлагаемая двухступенчатая система вскармливания недоношенных детей с использованием специализированных продуктов позволяет надеяться на оптимизацию их выхаживания и дальнейшего развития.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яцык Г.В., Барашнев Ю.И., Бомбардинова Е.П. Перинатальная патология нервной системы. В кн.: Руководство по педиатрии. Неонатология. — М.: Династия, 2006. — 464 с.
2. Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Достижения и перспективы выхаживания детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Тезисы Научно-практической конференции «Современные подходы к выхаживанию недоношенных детей». — М., 2010. — С. 5.
3. Рациональное вскармливание недоношенных детей: Методические указания. — М.: Союз педиатров России. — 72 с.
4. Kleinman R.E. Pediatric Nutrition Handbook. 5th ed. — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2004. — P. 46.
5. Ehrenkranz R.A., Dusick A.M., Vohr B.R. et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants // Pediatrics. — 2006; 117 (4): 1253–1261.
6. Stephens B.E., Walden R.V., Gargus R.A. et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants // Pediatrics. — 2009; 123 (5): 1337–43.
7. Ziegler E. The importance of aggressive nutrition practices in premature infants. Conferences materials «Hot Topics in Neonatology». — Washington, 2010.
8. AAP-CON 2008: American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. — Pediatric Nutrition Handbook, 6th ed., 2008.
9. Tsang R., Uauy R., Koletzko B., Zlotkin S. Nutrition of the preterm infant: Scientific basis and practical application. 2nd ed. — Cincinnati: Digital Education Publication, 2005.
10. Agostony C., Buonocore G., Carnielli V.P. et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2010; 50 (1): 85–91.
11. Klein J. Nutrient requirements for preterm infant formulas // J. Nutrition. — 2002; 132: 1395–1549.
12. Groh-Wargo S., Sapsford A. Enteral nutrition support of the preterm infant in the neonatal intensive care unit // Nutr. Clin. Pract. — 2009; 24: 363–376.
13. Ленишнина А.А. Оптимизация нутритивной поддержки глубоко недоношенных детей / Тезисы Научно-практической конференции «Современные подходы к выхаживанию недоношенных детей». — М., 2010. — С. 6.
14. Leach J.L., Baxter J.H., Molitor B.E. et al. Total potentially available nucleosides of human milk by stage of lactation // Am. J. Clin. Nutr. — 1995; 61 (6): 1224–30.
15. Manzony P., Rizzollo S., Decembrino L. et al. Recent advances in prevention of sepsis in the premature neonates in NICU // Early Hum. Dev. — 2011 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21251768>).
16. Ефимочкина Н.Р. Идентификация нового вида патогенных микроорганизмов *Enterobacter sakazakii* с использованием современных таксономических подходов // Вопросы питания. — 2009; 78 (3): 25–32.
17. Ziegler E., Carlson S. Early nutrition of very low birth weight infants // J. Maternal-Fetal Neonatal Medicine. — 2009; 22 (3): 191–197.
18. Florendo K.N., Bellflower B., van Zwol A., Cooke R.J. Growth in preterm infants fed either a partially hydrolyzed whey or an intact casein/whey preterm infant formula // J. Perinatology. — 2009; 29: 106–111.
19. Lemons J.A., Bauer C.R., Oh W. et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network Neonatal Research Network, January 1995 Through December 1996 // Pediatrics. — 2001; 107 (1): 1.
20. Lucas A., Gore S.M., Cole T.J. et al. Multicentre trial on feeding low birthweight infants: effects of diet on early growth // Arch. Dis. Child. — 1984; 59 (8): 722–30.
21. Cooke R.J. Feeding preterm infants after hospital discharge: effect of diet on body composition // Pediatr. Res. — 1999; 46: 461–464.
22. Carver J.D., Wu P.Y., Hall R.T. et al. Growth of preterm infants fed nutrient-enriched or term formula after hospital discharge // Pediatrics. — 2001; 107 (4): 683–689.
23. Aggett P.J., Agostoni C., Axelsson I. et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2006; 42 (5): 596–603.
24. Groh-Wargo S., Jacobs J., Auestad N. et al. Body composition in preterm infants who are fed long-chain polyunsaturated fatty acids: A prospective, randomized, controlled trial // Pediatr. Res. — 2005; 57: 712–718.
25. O' Connor D.L., Hall R., Adamkin D. et al. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial // Pediatrics. — 2001; 108 (2): 359–371.
26. Koo W.W., Hammami M., Margeson D.P. et al. Reduced bone mineralization in infants fed palm olein-containing formula: a randomized, double-blinded, prospective trial // Pediatrics. — 2003; 111 (5): 1017–1023.

Из истории медицины



Н.Ф. Филатов

125 лет первому описанию инфекционного мононуклеоза и скарлатинозной краснухи

Продолжительный процесс обособления педиатрии как самостоятельной научной дисциплины был ознаменован многочисленными открытиями в области детских заболеваний.

Начало XIX века. В условиях высочайшей детской смертности, отсутствия систематического изучения детских заболеваний Россия стала одним из первых Европейских государств, где были сделаны решительные шаги на пути к полноценному становлению педиатрии. Открываются детские больницы, в медицинских вузах Москвы и Санкт-Петербурга появляются теоретические курсы детских болезней, в работу вливается плеяда молодых талантливых врачей.

Основоположником отечественной клинической педиатрии заслуженно считают Нила Федоровича Филатова (1847–1902), впервые описавшего острое инфекционное заболевание детского возраста — инфекционный мононуклеоз. В 1885 г. в монографии «Лекции об острых инфекционных болезнях у детей» он дал первое

в мировой литературе описание этого заболевания, которое обозначил как «идиопатическое воспаление шейных лимфатических желез». В том же 1885 г. Н.Ф. Филатов обратил внимание на скарлатинозную краснуху, которую много позже описал английский врач К. Дьюкс, назвав это заболевание четвертой болезнью (тем самым обособив ее от известных трех детских инфекций, протекающих с сыпью, — скарлатины, кори, краснухи). Говоря о вкладе Филатова в педиатрию, стоит отметить, что при работе в московской детской больнице прекрасный врач и блестящий педагог привлекал множество слушателей. Его регулярные обходы и клинические разборы больных пользовались небывалой популярностью и послужили прекрасной школой для нового поколения врачей. Исключительную ценность для педиатрии представляют его теоретические труды: «Лекции об острых инфекционных болезнях», «Клинические лекции», «Семiotика и диагностика детских болезней». Эти руководства в полной мере отразили особенности клинической картины и диагностики детских болезней в России. Книги выдержали несколько изданий, в том числе и за рубежом.

А.А. Новокшенов, Н.В. Соколова

Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Метод энтеросорбции и его клиническая эффективность в комплексной терапии ОКИ у детей

Контактная информация:

Новокшенов Алексей Аммосович, кандидат медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней у детей РГМУ

Адрес: 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1, тел.: (499) 236-25-51, e-mail: alex.novokshonov@yandex.ru

Статья поступила: 13.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

В статье анализируется метод энтеросорбции, его роль и место в клинической практике; классификация и механизм действия энтеросорбентов, патогенетические и клинические аспекты энтеросорбции при острых кишечных инфекциях (ОКИ) и другой гастроэнтерологической патологии. Дана также краткая характеристика, показания и режим дозирования энтеросорбентов. Представлены результаты исследований клинической эффективности отечественных энтеросорбентов на основе лигнина гидролизованного — Филтрум СТИ и Филтрум-Сафари в составе комплексной терапии ОКИ у детей.

Ключевые слова: дети, энтеросорбенты, острые кишечные инфекции, лечение.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии у детей. Высокой остается и смертность от кишечных инфекций, особенно в группе детей раннего возраста. В детском возрасте, особенно у детей раннего и дошкольного возраста, ведущее место занимают кишечные инфекции вирусной этиологии. По данным экспертов ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется до 180 млн диарейных заболеваний вирусной этиологии и среди них наиболее частым этиологическим фактором являются рота- и норовирусы. Только ротавирусы вызывают более 125 млн случаев детского гастроэнтерита и примерно 440 тыс. летальных исходов в год [1].

В РФ удельный вес вирусных диарей в общей структуре заболеваемости ОКИ у детей, по данным раз-

ных авторов, составляет от 16–24% в летнее время, до 70–78% — в осенне-зимне-весенний период года. Исследования с применением технологии ПЦР-диагностики показали, что среди детей, госпитализированных в инфекционные стационары г. Москвы в 2002–2003 гг., ОКИ вирусной этиологии составляют 75% и, только в 25% случаев — регистрируются кишечные инфекции бактериальной этиологии. Этиологическим фактором чаще всего являлись ротавирусы группы А (41%), норовирусы 2-го генотипа (19%), аденовирусы (10%) и астровирусы (3,4%), значительно реже — ротавирусы группы С (0,9%), норовирусы 1-го генотипа (0,8%) и саповирусы (0,4%). Среди возбудителей ОКИ бактериальной этиологии ведущее место занимали сальмонеллы (7,7%), шигеллы (5,4%)

A.A. Novokshonov, N.V. Sokolova

N.I. Pirogov Russian State Medical University, Moscow

Enterosorption and its clinical effectiveness in complex treatment of acute intestinal infections in children

The article analyzes methods of enterosorption and its role and place in clinical practice; classification and mechanism of action of enterosorbates, pathogenetical and clinical aspects of enterosorption in treatment of acute intestinal infections (AII) and other gastroenterological pathology. Authors give brief characteristics, indications and dosing regimen of enterosorbents. The results of clinical efficacy studies of Russian enterosorbates based on hydrolyzed lignin — Filtrum-STI and «Filtrum-Safari» in complex treatment of AII in children are described.

Key words: children, enterosorbates, acute intestinal infections, treatment.

и кампилобактер (5,1%), реже — иерсиния энтероколита (0,9%) и энтеротоксигенные эшерихии (0,5%) [2]. Быстрое формирование множественной хромосомной и эпизомной лекарственной устойчивости возбудителей ОКИ, снижение клинической и санирующей эффективности антибиотико- и химиотерапии требует пересмотра традиционных методов этиотропного лечения. Многочисленными исследованиями, в том числе проведенными и в нашей клинике, установлено, что широко используемые в клинической практике антибактериальные препараты при ОКИ у детей не оказывают быстрого положительного воздействия на динамику регрессии симптомов инфекционного токсикоза и диарейного синдрома [3]. При этом антибиотико- и химиотерапия сопровождаются целым рядом негативных последствий (иммуносупрессивный эффект, нарушение микробиоценоза кишечника, возникновение токсических, аллергических и других осложнений).

Высокая заболеваемость и смертность от кишечных инфекций, полиэтиологичность, определенные трудности нозологического подхода к построению терапевтической тактики, особенно в начальном периоде инфекции. Быстрое формирование устойчивости возбудителей ОКИ к новым антибактериальным препаратам делает актуальным поиск и разработку новых безопасных и высокоэффективных средств этиотропной и патогенетической терапии и методов их использования. В последние годы большое внимание исследователей уделяется изучению клинической эффективности новых лекарственных препаратов, обладающих этиопатогенетическим воздействием при инфекционных заболеваниях, в том числе при ОКИ у детей. Акцент сделан на их применении с целью интенсификации традиционной антибиотикотерапии и изучения возможности их использования при ОКИ в качестве этиотропной монотерапии без использования антибиотиков и химиопрепаратов. В этом отношении, как показали клинические исследования, перспективным оказалось применение перорального иммуноглобулина [4]. Кроме того, широкое распространение получили пробиотики, применяемые в качестве альтернативы антибиотикотерапии легких и среднетяжелых форм ОКИ, инвазивного типа диареи (шигеллез, сальмонеллез и др.), а также как средства этиотропной и патогенетической терапии вирусных диарей независимо от тяжести заболевания [5], в том числе — бифидумбактерин форте и пробифор [6], бифиформ [7], полибактерин [8], энтерол [9], споробактерин [10] и др. Однако наибольший интерес врачей в последние годы вызывает метод энтеросорбции с помощью предлагаемых промышленностью все новых и новых энтеросорбентов.

Энтеросорбция — метод, основанный на связывании и выведении из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с лечебной или профилактической целью эндогенных и экзогенных веществ, надмолекулярных структур и клеток. Метод энтеросорбции был известен еще нашим предкам, которые для лечения диареи, различных отравлений и токсических состояний использовали древесную золу, древесный уголь, ряд глинистых алюмосиликатов. Из них к 70–80-м годам прошлого столетия в качестве официально зарегистрированного, аттестованного препарата пришел активированный уголь. Новая ступень в развитии энтеросорбции связана с работами по синтезу и изучению микросферных энтеросорбентов на основе

синтетических активированных углей. Было показано, что таким образом можно снизить повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ порошкообразных углеродных (угольных) сорбентов. Однако дальнейшие клинические исследования показали, что при длительном их применении возможны запоры, диарея, снижение в организме уровня витаминов, гормонов, жиров, белков и микроэлементов [11, 12].

В настоящее время в медицине используется большое количество энтеросорбентов, различающихся *по лекарственной форме* (порошки, таблетки, гранулы, пасты), *по химической структуре* (угли, силикагели, алюмосиликаты, органоминеральные и композиционные сорбенты), а также *по селективности* (селективные и неселективные) и *механизмам сорбции* (адсорбенты, абсорбенты, ионообменные и катализаторы). Процессы сорбции в ЖКТ осуществляются по 4 основным механизмам:

- *адсорбция* — взаимодействие между сорбентом и сорбатом на границе раздела сред за счет пористой структуры сорбента, что способствует накоплению и фиксации за счет физических и химических сил сорбируемых веществ и снижению их концентрации в среде;
- *абсорбция* — поглощение сорбата всем объемом сорбента, по сути — это растворение вещества;
- *ионообмен* — замещение ионов на поверхности сорбента ионами сорбата (ионообменные смолы);
- *комплексобразование* — процесс нейтрализации, транспорта и выведения из организма антигенов, биохимически активных веществ (липидов, билирубина, холестерина и др.).

С конца 80-х годов прошлого столетия в медицинскую практику, помимо угольных, были введены энтеросорбенты на основе гидроцеллюлозы, алюминий-магниевого силиката; волокнистых форм пиролизованной целлюлозы — лигнина, а также энтеросорбенты, полученные по специальной технологии из бурых морских водорослей или альгинатов, препараты на основе алюмосиликатов и глиноземов, химические и ряд других природных и синтетических полимеров (табл.).

Механизмы энтеросорбции при заболеваниях ЖКТ различны и зависят от вида сорбента и структуры сорбируемых частиц. Лечебное действие энтеросорбента связано с прямым и опосредованным эффектами. *Прямое действие* энтеросорбентов направлено на сорбцию и элиминацию из ЖКТ токсических продуктов обмена и воспалительного процесса, биологически активных веществ (нейропептидов, простагландинов, гистамина, серотонина и др.), патогенных бактерий и вирусов, бактериальных токсинов; а также на связывание газов и др. *Опосредованный эффект* обусловлен предотвращением или ослаблением клинических проявлений эндотоксикоза, токсико-аллергических реакций, диарейного синдрома и др. Применение энтеросорбентов существенно снижает метаболическую нагрузку на органы экскреции и детоксикации (печень, почки и др.), способствует нормализации моторной, эвакуаторной и пищеварительной функции ЖКТ, оказывает нормализующее действие на микробиоценоз (особенно содержащие пищевые волокна), способствуют восстановлению целостности и проницаемости слизистой оболочки кишечника, кровообращения. Все это объясняет целесообразность их применения как при острой, так и хронической гастроэнтеро-

Таблица. Энтеросорбенты как средства этиопатогенетической терапии острой и хронической гастроэнтерологической патологии

Наименование	Показания к применению и режим дозирования
1. Углеродные сорбенты	
Микросорб-П	Адсорбирует бактерии, аллергены и токсические вещества. <i>Показания:</i> метеоризм, хронический энтероколит, ОКИ, синдром раздраженной кишки и аллергические заболевания. <i>Назначается</i> внутрь детям в возрасте от 3 до 12 мес — по 0,5 ч.л. 2 раза/сут, 1–5 лет — 1 ч.л., 5–14 лет — 1 ст.л. 3 раза/сут. <i>Курс лечения:</i> 2–3 (5) дня.
2. Сорбенты на основе гидроцеллюлозы	
Микроцель	Целлюлоза микроскопическая связывает микроорганизмы, токсины, аллергены, ксенобиотики. <i>Показания:</i> инфекционные заболевания ЖКТ и гепатобилиарной системы, нарушения обмена веществ (ожирение, атеросклероз), эндокринная патология (сахарный диабет), интоксикации. <i>Назначается</i> по 0,3–0,5 г/кг в сут 3 раза в день за 30–60 мин до еды. При кишечных инфекциях суточную дозу (первые 2–3 дня) можно увеличить до 1 г/кг. <i>Курс лечения:</i> не более 14 дней.
3. Сорбенты на основе лигнина гидролизного	
Лигносорб • Полифепан	Обладает высокой адсорбционной способностью в отношении патогенных бактерий, вирусов и токсических соединений. <i>Показания:</i> заболевания ЖКТ инфекционной и неинфекционной природы, метеоризм, интоксикация. <i>Назначается</i> в виде порошка, гранул или пасты по 1 ст.л. 3–4 раза в сут. <i>Курс лечения:</i> 5–7 дней.
Энтегнин	Адсорбирует патогенные бактерии, токсины, газы, аллергены, избыток продуктов обмена (билирубин, холестерин, мочевину). <i>Показания:</i> острые отравления лекарствами, алкалоидами, солями тяжелых металлов, алкоголем. В комплексной терапии ОКИ, при дисбактериозах, диспепсии, гнойно-воспалительных заболеваниях, почечной и печеночной недостаточности, пищевой и лекарственной аллергии. <i>Назначается</i> в зависимости от тяжести заболевания по 4–6 т. (таблетки по 0,4 г для взрослых и по 0,2 г для детей) 3 раза в сут. <i>Курс лечения:</i> 3–5 дней, при необходимости курс может быть продлен до 14 дней.
Энтегнин-Н	БАД — Энтегнин с аскорбиновой кислотой. <i>Показания:</i> неблагоприятные экологические условия, острые и хронические заболевания ЖКТ, дисбактериоз, аллергические заболевания, отравления. <i>Назначается</i> по 1–2 т. 3 раза в день во время еды. <i>Курс лечения:</i> 3–4 нед. Противопоказан беременным и кормящим женщинам, а также детям до 12 лет.
Фильтрум СТИ	Адсорбирует патогенные бактерии и вирусы, токсины, биологически активные вещества (холестерин, билирубин, липиды, желчные кислоты, мочевину, гистамин и др.), радиоактивные элементы, соли тяжелых металлов, нитраты и нитриты. Положительно влияет на перистальтику кишечника, микробиоценоз. <i>Показания:</i> различные отравления, пищевая и лекарственная аллергия, аллергодерматозы, бронхиальная астма, ОКИ, почечная и печеночная недостаточность, атеросклероз. <i>Назначается</i> детям до 1 года — по 1/4 — 0,5 т., 1–3 года — по 0,5–1 т., 3–7 лет — по 1 т., 7–12 лет — по 1–2 т., старше 12 лет — по 2–3 т. 3 раза/сут за 1–1,5 ч до или после приема пищи и лекарственных препаратов. <i>Курс лечения:</i> 3–5 (7) дней.
Фильтрум-Сафари	Лигнин гидролизный + фруктоолигосахариды, заменитель масла-какао «Эколад», лецитин — пастилки жевательные. Избирательно выводит патогенные микроорганизмы и продукты их распада, экзо- и эндогенные токсины, тяжелые металлы и радионуклиды, аллергены и холестерин, канцерогены; обладает бактерицидной, вирулицидной и фунгицидной активностью в отношении бактерий, вирусов и грибов, соответственно; стимулирует рост и активность нормальной микрофлоры кишечника, нормализует моторную функцию кишечника. <i>Показания:</i> ОКИ бактериальной и вирусной этиологии, отравления ядами, солями тяжелых металлов, лекарственными препаратами, алкоголем, дисбактериоз кишечника. <i>Назначается</i> детям от 5 до 14 лет — ежедневно по 1–2 пастилки 3 раза в сут; взрослым — ежедневно по 2–3 пастилки 3 раза в сут. <i>Курс лечения:</i> до 10–14 дней, а при ОКИ — до прекращения симптомов интоксикации и диареи.
Лактофильтрум	Лигнин гидролизный + лактулоза. Лактулоза является стимулятором роста бифидо- и лактобактерий. <i>Показания:</i> дисбактериоз кишечника, ОКИ и заболевания ЖКТ с явлениями дисбиоза, при аллергических заболеваниях, интоксикациях и лучевой терапии. <i>Назначается</i> детям в возрасте 1–3 лет — по 0,5–1 т., 3–7 лет — по 1 т., 7–12 лет — по 1–2 т., старше 12 лет — по 2–3 т. 3 раза в сут. <i>Курс лечения:</i> 3–5 (7) дней.
4. Сорбенты химического происхождения	
Энтеродез	Поливинилпирролидон. Обладает выраженным дезинтоксикационным и антидиарейным клиническим эффектом, который развивается уже через 15–20 мин после приема препарата. <i>Не сорбирует бактерии и вирусы.</i> <i>Показания:</i> кишечные инфекции и интоксикации. <i>Назначается</i> в виде свежеприготовленного 4–5% водного раствора в суточной дозе: детям в возрасте до 1 года — по 50 мл, 1–3 лет — по 100 мл, 3–6 лет — по 150 мл, 6–10 лет — по 200 мл, 10–14 лет — по 300 мл в 2–3 (4) приема. <i>Курс лечения:</i> 3–5 дней.
Энтеросорб	Энтеродез в сочетании с сорбитом. Имеет выраженные, как и Энтеродез, комплексобразующие свойства, <i>но не сорбирует бактерии и вирусы.</i> <i>Применяется</i> при кишечных инфекциях, вирусных гепатитах, заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, интоксикациях. <i>Назначается</i> внутрь: перед употреблением 5 г порошка (1 ч.л.) растворяют в 100 мл кипяченой воды. Принимают по 100 мл 1–3 раза/сут. <i>Курс лечения:</i> 2–7 дней.
Энтерокат М	Слабокислый катионит полиакриловой кислоты. Связывает барбитураты, фосфаты, препараты железа, патогенные бактерии и продуцируемые ими токсины. Обладает спазмолитическим эффектом. <i>Применяют</i> при кишечных инфекциях и отравлениях. <i>Назначается</i> по 5–10 г 3–4 раза/сут. <i>Курс лечения:</i> 5–7 дней.

Таблица. Продолжение

Наименование	Показания к применению и режим дозирования
Энтеросгель	Гидрогель метилкремниевой кислоты. Связывает и выводит из организма патогенные бактерии и вирусы, токсины, антигены, пищевые аллергены, лекарственные препараты, яды, соли тяжелых металлов, радионуклиды, алкоголь, избыток билирубина, мочевины, холестерина и липидных комплексов, а также метаболиты и продукты воспаления. <i>Применяется</i> при острых отравлениях, ОКИ, дисбактериозе, пищевой и лекарственной аллергии, гнойно-септических заболеваниях, вирусных гепатитах и гипербилирубинемиях, хронической почечной недостаточности. <i>Назначается</i> детям в возрасте до 5 лет — по 1 ч.л. (5 г) 3 раза/сут, от 5 до 14 лет — по 1 десертной ложке (10 г) 3 раза/сут. При тяжелых интоксикациях в течение 1 сут доза препарата может быть увеличена в 2 раза. <i>Курс лечения:</i> 3–5 дней, при необходимости может быть продолжен до 2–3 нед.
5. Сорбенты на основе алюминийно-магневых силикатов	
Аттапулгит • Неointестопан • Реабан	Магния алюмосиликат. Антидиарейное, адсорбирующее, обволакивающее лекарственное средство. Адсорбирует жидкость, токсические и раздражающие вещества, патогенные бактерии, токсины, способствует нормализации микробиотоза, уменьшает диарею, токсикоз, тормозит воспалительные явления, уменьшает спазм кишечника. <i>Назначается</i> детям в возрасте 6–12 лет по 2 т., затем по 1 т. после каждого акта дефекации (не более 7 т. в сут); старше 12 лет — по 4 т., затем по 2 т. после каждого акта дефекации (не более 12 т. в сут). <i>Курс лечения:</i> 1–2 дня.
Полисорб МП	Высокодисперсный порошок кремнезема. Сорбирует микроорганизмы, эндогенные и экзогенные токсические вещества. Имеет повышенную сорбционную емкость по отношению к белкам — эффективно купирует состояния, связанные с белковой интоксикацией (ожоговая болезнь). <i>Применяется</i> в комплексной терапии ОКИ, при пищевой и лекарственной аллергии, эндогенных и экзогенных интоксикациях, включая острые отравления сильнодействующими и ядовитыми веществами. <i>Назначается</i> детям по 2–3 г 3 раза в сут в виде водной суспензии. При тяжелом диарейном синдроме в 1-е сут разовая доза может быть увеличена до 4–6 г. <i>Курс лечения:</i> 2–3 (5) дней. <i>Побочные явления:</i> атония кишечника.
Смектит диокта- эдрический • Смекта • Неосмектин	Сорбирует патогенные бактерии, вирусы, токсины, ионы водорода H ⁺ ; хелирует желчные соли, адсорбирует кишечные газы, подавляет активность пепсина. Обладает свойствами цитопротектора, предохраняя слизистую оболочку ЖКТ от механических и химических воздействий, улучшает количество и реологические свойства слизи. При ротавирусной инфекции ограничивает проникновение ротавируса через защитный слизистый барьер кишечника, предупреждает развитие лактазной недостаточности. <i>Применяется</i> при острой и хронической диарее, в комплексной терапии ОКИ и хронической гастроэнтерологической патологии. <i>Назначается</i> детям в возрасте до 1 года — по 1 пакетик (3 г), 1–2 лет — по 2 пакетика (6 г), старше 3 лет — по 2–3 пакетика в сут на 3–4 приема. Пакетик порошка разводится в 50 мл кипяченой воды. <i>Курс лечения:</i> 3–5 (7) дней.

логической патологии. Диапазон клинических эффектов энтеросорбции достаточно широк. Наиболее значимыми являются дезинтоксикационный, антидиарейный, противовоспалительный, антиаллергический, метаболический и цитопротективный эффекты (нормализуют количество и реологические свойства защитного слоя слизи).

Энтеросорбция при инфекционных заболеваниях является патогенетически обоснованным способом терапии. Энтеросорбенты успешно используются не только в качестве патогенетической, но и этиотропной моно- и комбинированной терапии при кишечных инфекциях. Это особенно важно в связи с ростом полирезистентности микроорганизмов к антибиотикам и химиопрепаратам. Сорбенты способны поглощать эндо- и экзотоксины, фиксировать и элиминировать возбудителей бактериальной и вирусной природы. Дополнительная сорбция токсических продуктов воспаления и нарушенного пищеварения может существенно уменьшить проявления эндотоксикоза и, соответственно, клинических синдромов интоксикации и токсикоза, диарейного синдрома.

Можно предполагать, что использование энтеросорбентов в терапии ОКИ с первых дней заболевания за счет сорбции экзотоксинов патогенных бактерий (например, некротоксина клостридий, Шига-токсина энтерогеоморфических эшерихий и др.) может предупредить развитие

тяжелых осложнений (язвенно-некротического процесса в кишечнике, гемолитико-уремического синдрома и др.). В многочисленных клинических исследованиях установлено, что при кишечных инфекциях инвазивного типа диареи (шигеллез, сальмонеллез и др.), в патогенезе которых особое значение имеют адгезия, цитотоксическое действие возбудителей и эндотоксикоз, энтеросорбенты, в отличие от антибактериальных препаратов, оказывают быстрый и выраженный дезинтоксикационный, гипотермический и антидиарейный клинический эффект [13–15]. При этом, за счет сорбции и элиминации из кишечника конкурентной патогенной и условно-патогенной микрофлоры энтеросорбенты не оказывают отрицательного воздействия на микробиотоз кишечника. Клиническая эффективность некоторых энтеросорбентов при легких и среднетяжелых формах ОКИ не уступает широко используемым в клинической практике антибактериальным препаратам (фуразолидон, гентамицин, цефтриаксон и др.) [16–18], следовательно, энтеросорбенты могут быть использованы и как средства этиотропной монотерапии. Комбинированное использование в лечении ОКИ энтеросорбентов с антибактериальными препаратами или пробиотиками с первых дней заболевания существенно повышает клиническую и saniрующую эффективность проводимой терапии [5, 15, 19].

Аналогичные результаты были получены и в наших исследованиях [20] при включении в состав комплексной терапии ОКИ инвазивного типа диареи энтеросорбента Филтрум СТИ. Под нашим наблюдением находилось 40 больных со среднетяжелыми формами ОКИ в возрасте от 1 до 14 лет, из них у 20 лечение фуразолидоном было дополнено назначением энтеросорбента Филтрум СТИ. Этиологический диагноз был расшифрован у 19 (48%) больных: шигеллез Зонне и Флекснера — у 8, сальмонеллез — у 6 и у 5 больных — этиологическим фактором были представители условно-патогенной микрофлоры (синегнойная палочка, кампилобактер и протей). Анализ темпа регресса ведущих клинических синдромов ОКИ у детей по дням от начала этиотропной терапии показал, что в первые 3 дня лечения по схеме фуразолидон + энтеросорбент симптомы инфекционного токсикоза (вялость, сниженный аппетит, лихорадка и др.) исчезали значительно быстрее, чем при лечении только фуразолидоном. В группе больных, получавших комбинированную этиотропную терапию, уже на 2-й день симптомы инфекционного токсикоза исчезли у 50%, а на 3-й день — у 90% больных, при монотерапии фуразолидоном — лишь у 20 и 50% детей, соответственно. Средняя продолжительность симптомов инфекционного токсикоза в группе больных, получавших комбинированную терапию, составила $2,6 \pm 0,2$ дня, а при монотерапии фуразолидоном — $3,5 \pm 0,2$ дня ($p < 0,001$). Помимо быстрого и довольно выраженного дезинтоксикационного клинического эффекта при лечении ОКИ у детей по схеме фуразолидон + энтеросорбент, нормализация стула и клиническое выздоровление происходят в более ранние сроки, чем при монотерапии фуразолидоном. Так, уже на 2-й день лечения с использованием энтеросорбента у 35%, а на 3-й — у 75% детей, наступила полная нормализация стула и клиническое выздоровление, в то время как при лечении только фуразолидоном клиническое выздоровление наступило только у 5 и 35% детей, соответственно (рис. 1). Средняя продолжительность диарейного синдрома при комбинированной терапии составила $2,9 \pm 0,24$ дня, а при монотерапии фура-

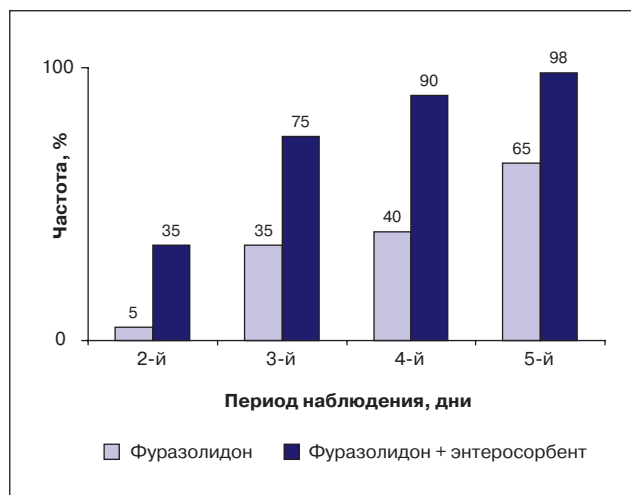
золидоном — $4,9 \pm 0,4$ дня ($p < 0,001$). Существенно повышалась и saniрующая эффективность комбинированной терапии: повторного высева возбудителей ОКИ мы не наблюдали, в то время как при монотерапии фуразолидоном в 33% случаев по окончании 5-дневного курса имел место повторный высев сальмонелл и синегнойной палочки. Высокая антибактериальная активность энтеросорбентов не только способствует санации ЖКТ от патогенов, но и может оказывать опосредованное иммуномодулирующее действие за счет детоксикации и предупреждения антигенной перегрузки иммунной системы, что создает благоприятные условия для купирования инфекционного процесса.

Помимо детоксикации энтеральной и внутренней среды организма применение энтеросорбентов обеспечивает нормализацию и стабилизацию пищеварительной функции на всем протяжении ЖКТ [21]. Кроме того, энтеросорбенты (особенно пищевые волокна) обладают способностью поддерживать микробиоценоз кишечника, что снижает содержание энтеротоксинов. В совокупности все это способствует поддержанию не только высокой пищеварительной активности тонкой кишки, но и высокой метаболической активности энтероцитов (поскольку тонкая кишка по своей значимости является важным органом, осуществляющим процессы биосинтеза, метаболизма и детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов). В дистальных отделах толстой кишки сорбционная активность препаратов снижается из-за высокой концентрации кишечного содержимого и снижения их сорбционной емкости по мере прохождения по ЖКТ. Это обуславливает разные подходы к назначению, дозированию и кратности приема энтеросорбентов при заболеваниях ЖКТ в зависимости от топики поражения [22].

Этиотропное лечение вирусных диарей остается нерешенной проблемой. В настоящее время в качестве средств этиотропной терапии используются специфические иммуноглобулины, индукторы интерферона и препараты с иммуномодулирующим действием, при этиопатогенетической терапии — пробиотики и энтеросорбенты. Этиотропное действие энтеросорбентов при вирусных диареях обусловлено их способностью к сорбции и элиминации из кишечника вирусов, а также сопутствующей условно-патогенной микрофлоры. Помимо сорбции и элиминации рота- и других вирусов, ограничивают проникновение последних через защитный слизистый барьер кишечника, предупреждают развитие лактазной недостаточности за счет сорбции избытка дисахаридов; сорбируют газы, купируя тем самым явления метеоризма и связанные с ним абдоминальные боли; нормализуют всасывание воды и электролитов, а также количественный и качественный состав микрофлоры кишечника; оказывают выраженный дезинтоксикационный и антидиарейный клинический эффект.

При выборе энтеросорбента для включения его в состав комплексной терапии ОКИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии необходимо учитывать наличие у препарата способности к адсорбции и элиминации патогенных бактерий и вирусов. Необходимым условием повышения терапевтической эффективности является назначение энтеросорбентов как можно в более ранние сроки болезни. Использование их в 1-й день болезни значительно улучшает исход заболевания, особенно у детей раннего возраста, и может оказывать «обры-

Рис. 1. Клиническая эффективность лечения среднетяжелых форм ОКИ инвазивного типа диареи у детей по схеме фуразолидон + энтеросорбент



вающее» действие на течение вирусной диареи. По данным литературы, большинство публикаций по изучению клинической эффективности энтеросорбентов в составе комплексной терапии ОКИ вирусной этиологии у детей касаются в основном таких энтеросорбентов, как смектит диоктаэдрический [23–26].

Заслуживает внимания также новый отечественный энтеросорбент Филтрум-Сафари — комплексный препарат природного происхождения, зарегистрирован в РФ как биологически активная добавка к пище (жевательные пастилки; рег. № 77.99.23.3.У.1467.2.09). Соединяет в себе свойства энтеросорбента и пребиотика благодаря содержанию в нем лигнина, известного своими сорбционными и детоксикационными свойствами, и пребиотика — фруктоолигосахарида, способствующего восстановлению количественного и качественного состава собственной микрофлоры кишечника, то есть ее основных функций. Входящий в состав препарата заменитель масла-какао «Эколад» содержит лауриновую и миримистиновую кислоты — вещества с доказанной бактерицидной, вирицидной (инактивирующей вирусы) и фунгицидной активностью, приводящей к подавлению развития патогенной микрофлоры и дрожжевых грибов. Кроме того, научными исследованиями доказано, что лауриновая и миримистиновая кислоты выступают и как хороший иммунологический стимулятор при взаимодействии с бактериальными или вирусными антигенами, способствуя повышению иммунного ответа организма на внедрение кишечного

патогена. Препарат специально создан для детей, выпускается в виде пастилок со вкусом шоколада или лесных ягод, гипоаллергенный и не содержит сахара.

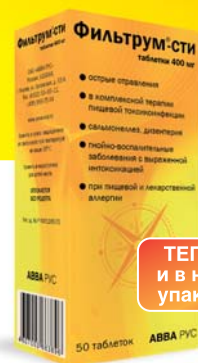
Клиническая и saniрующая эффективность энтеросорбента Филтрум-Сафари была изучена нами у 45 больных среднетяжелыми формами гастроэнтеритов осмотического типа диареи в возрасте от 3 до 13 лет. Вирусная (рота- и норовирусная) этиология заболевания была подтверждена методом реакции латекс-агглютинации и полимеразной цепной реакции в 82% случаев. Из них 30 больных получали энтеросорбент в составе базисной терапии (диета, оральная регидратация, ферменты и симптоматические средства) 3–5-дневным курсом. В группе больных, получавших энтеросорбент, уже на 2-й день лечения более чем в половине случаев (у 60%), а на 3-й день — у всех больных (100%) полностью исчезли симптомы интоксикации и эксикоза. В то время как в группе больных ($n = 15$), получавших только базисную терапию, — лишь в 20 и 87% случаев, соответственно. Важно, что включение в состав комплексной терапии энтеросорбента оказывало также быстрый и выраженный гипотермический эффект: уже в 1-й день лечения у 60%, а к концу 2 сут — практически у всех пациентов (97%) нормализовалась температура тела, а в группе сравнения — в 7 и 53% случаях, соответственно. Более выраженными в первые 2–3 дня от начала лечения были различия и в динамике нормализации частоты и характера стула. Уже на 2-й день лечения энтеросорбентом нор-

145

Первый вкусный энтеросорбент с доказанным противовирусным действием для быстрого и стойкого лечения рвоты и диареи

Филтрум®-Сафари

все лучшее от Филтрум®СТИ



№ 10 и 50

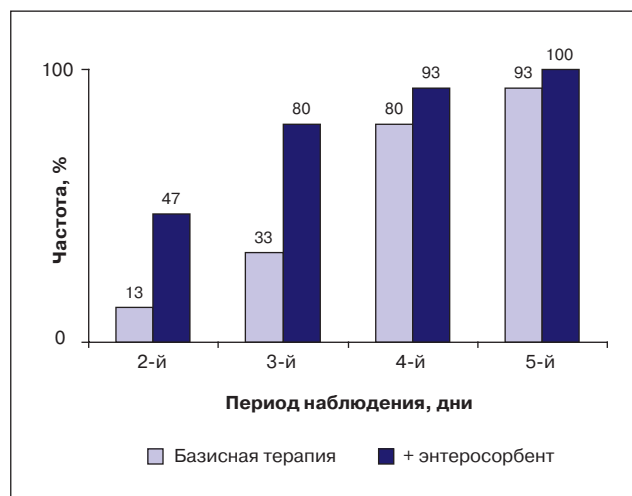


№ 6 и 18

- Доказанная эффективность при ротавирусной инфекции
- Широкий спектр: острая вирусная и бактериальная кишечные инфекции
- Лечение и профилактика при синдроме «диарея путешественника»
- Отравления различной этиологии



Рис. 2. Клиническая эффективность энтеросорбента Филтрум-Сафари в комплексной терапии среднетяжелых форм ОКИ вирусной этиологии у детей



мализация частоты и характера стула и, соответственно, клиническое выздоровление имело место у 47% больных, а на 4-й день — практически у всех детей (93%) основной группы, в группе сравнения — в 13 и 80% случаев, соответственно (рис. 2). Средняя продолжительность диарейного синдрома сократилась с $3,8 \pm 0,2$ дней при базисной терапии до $2,6 \pm 0,1$ дней в группе больных, получавших энтеросорбент ($p < 0,001$). Санация организма от вирусов на 4–5-й дни от начала лечения в группе больных, получавших только базисную терапию, имела место в 27%, в то время как в группе больных, получавших энтеросорбент, — в 53% случаев. Таким образом, помимо выраженного дезинтоксикационного, гипотермического и антидиарейного клинического эффекта новый энтеросорбент Филтрум-Сафари при вирусных диареях обладает этиотропным противовирусным действием и может быть использован как эффективное средство этиопатогенетической терапии.

Область применения энтеросорбентов постоянно расширяется. Некоторые из них выводят радионуклиды и эффективны при лучевом и термическом поражении, что перспективно для использования их с профилактической целью в условиях неблагоприятной экологической обстановки.

При пищевых токсикоинфекциях (например, ботулизм), а также отравлениях лекарствами, грибами, химическими и другими веществами целесообразно использование коротким курсом пористых энтеросорбентов, созданных на основе гранулированных активированных углей, отличающихся высокой способностью к адсорбции и фиксации, а также волокнистых углей.

При вирусных гепатитах эффективными являются энтеросорбенты, которые способны связывать желчные кислоты, холестерин, билирубин, что является показанием для их применения при синдроме холестаза. При хронических заболеваниях печени положительное действие энтеросорбентов может быть обусловлено и их взаимодействием с желчными кислотами — наибольший эффект достигается при сочетании дренирования желчевыводящих путей со стимуляцией желчеотделения

и применением селективных энтеросорбентов (например, холестирамина).

При таких заболеваниях ЖКТ, как язвенная болезнь желудка, энтероколит, панкреатит, синдром мальабсорбции, гастрит и другие, энтеросорбция используется в комплексе лечения как метод детоксикации и цитопротекции [27–29]. Энтеросорбенты, в частности смектит диоктаэдрический, способствуют более быстрой регенерации язв и эрозий, уменьшению воспалительного процесса, исчезновению болей в животе и прекращению диспепсических явлений. Прием энтеросорбентов при неспецифическом язвенном колите приводит к снижению болевого синдрома, уменьшению вздутия живота, нормализации стула, исчезновению гемоколита, что сопровождается восстановлением целостности и проницаемости слизистых оболочек толстой кишки. Однако лучший положительный клинический эффект при гастроэнтерологических заболеваниях (холецистит, панкреатит, гастродуоденит) наблюдается при использовании энтеросорбентов в комбинации с поликомпонентными ферментами, что приводит к удлинению периода ремиссии заболевания.

Благодаря способностям энтеросорбентов к сорбции пищевых аллергенов, гистамина и других биологически активных веществ, бактериальных антигенов, циркулирующих иммунных комплексов, метод энтеросорбции активно используется при аллергических заболеваниях [30–32]. При пищевой и лекарственной аллергии, атопическом дерматите использование сорбентов в комплексной терапии приводит к более быстрому регрессу кожных высыпаний и субъективных ощущений (уменьшению гиперемии, сухости, зуда кожи, отека и дерматита), нормализации функции ЖКТ. Отмечается положительная динамика лабораторных показателей, уменьшается число эозинофилов в крови, снижается уровень общего IgE.

К особенностям терапии энтеросорбентами следует отметить то, что их не следует совмещать с другими медикаментами — интервал между их приемами должен быть не менее 1,5–2 ч. Отрицательным фактором ряда сорбентов является сорбция витаминов, минеральных солей и других полезных веществ, а также неспецифическая сорбция ферментов (пепсина, трипсина, амилазы), что требует коррекции заместительной терапии ферментными препаратами. В связи с этим необходимо строго соблюдать рекомендованные инструкцией показания, противопоказания и продолжительность курса лечения, который в большинстве случаев не превышает 3–5 дней. Клинический эффект энтеросорбентов зависит от своевременности их назначения — чем раньше назначается препарат, тем выше коэффициент сорбции и клинический эффект. Энтеросорбентные препараты целесообразно применять как на догоспитальном этапе, так и в условиях стационара в комплексе терапевтических мероприятий.

Заключение

Метод энтеросорбции является одним из основных компонентов дезинтоксикационной и патогенетической терапии различных патологических состояний, сопровождающихся эндотоксикозом, а при кишечных инфекциях — и средством этиотропной терапии, независимо от их этиологии и типа диареи. Энтеросорбция эндогенных токсинов, образующихся в самом кишечнике, имеет особое значение в случаях, когда барьерная функция кишечного

эпителии ослаблена в силу какого-либо патологического процесса, например, воспаления или гипоксии. В этих случаях наличие в полости кишечника мощных поглотителей (энтеросорбентов) препятствует выходу в кровоток повышенного количества естественных продуктов кишечного метаболизма (индолы, фенолы, скатол и т.д.), бактериальных токсинов, продуктов воспаления, а также и самой кишечной микрофлоры. Практически все энтеросорбенты обладают способностью к дистантному действию, выражающемуся в нормализации тех или иных нарушенных функций и биохимических параметров в органах и тка-

нях, удаленных от ЖКТ. Важнейшими из них являются гепатопротекторный, антихолестеринемический, антиаллергический и, особенно, дезинтоксикационный и иммуномодифицирующий эффекты. Энтеросорбенты в составе комплексной терапии ОКИ существенно повышают клиническую и санирующую эффективность лечения на фоне проводимой антибактериальной или противовирусной этиотропной терапии, а при легких и среднетяжелых формах — могут быть использованы и как средства стартовой этиотропной монотерапии, независимо от этиологии и типа диареи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parashar U.D., Hummelman E.G., Bresee J.S. et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children // *Emerg. Infect. Dis.* — 2003; 9: 565–72.
2. Подколзин А.Т. и др. Изучение этиологии ОКИ у детей, госпитализированных в инфекционные отделения г. Москвы // *Инфекционные болезни.* — 2004; 4: 85–91.
3. Новокшенов А.А., Тихонова О.Н., Соколова Н.В. Сравнительная эффективность этиотропной терапии острых кишечных инфекций у детей 5-нитрофуранами // *Детские инфекции.* — 2005; 4 (1): 49–53.
4. Алёшкин В.А., Борисова И.В., Феклисова Л.В. и др. Комплексный иммунный препарат для орального приема в лечении ОКИ у детей // *Педиатрия.* — 1992; 1: 73–76.
5. Баранов А.А., Володин Н.Н., Самсыгина Г.А. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Руководство для практикующих врачей. — М.: Литтерра. — 2007; 15 (2): 64–148.
6. Лечение острых кишечных инфекций у детей препаратами Бифидумбактерин Форте и Пробифор: Методическое пособие для врачей / под ред. В.Ф. Учайкина. — М., 2001.
7. Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Галеева Е.В. и др. Пробиотик Бифоформ — альтернатива этиотропной антибиотико- и химиотерапии ОКИ у детей // *Детские инфекции.* — 2003; 3: 36–40.
8. Алёшкин В.А., Афанасьев С.С., Новокшенов А.А. и др. Полибактерин. Опыт применения: Пособие для врачей. — М., 2003. — 48 с.
9. Усенко Д.В., Матанина Н.В., Милованова С.В. Применение препарата *Saccharomycetes boulardii* в лечении кишечных инфекций у детей раннего возраста // *РМЖ.* — 2003; 3 (175): 218–219.
10. Попова О.П., Грачева Н.М., Соловьева А.И. О применении споробактерина жидкого при желудочно-кишечных расстройствах у детей // *Материалы 1-го Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии».* — М., 2002. — С. 157.
11. Беляков Н.А. Альтернативная медицина. — СПб., Архангельск, 1994. — 226 с.
12. Николаев В.Г., Стрелко В.В., Коровин Ю.Ф. и др. Теоретические основы и практическое применение метода энтеросорбции / *Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине: Тез. докл.* — Харьков, 1982. — С. 112–114.
13. Колоколов В.А. Клинико-патогенетическое обоснование применения некоторых энтеросорбентов (Смекта и Энтерокат-М) в лечении дизентерии и сальмонеллеза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 20 с.
14. Мазанкова Л.Н., Павлова А.А. Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей // *Детские инфекции.* — 2006; 4: 67–69.
15. Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А., Соколова Н.В. и др. Место и значение энтеросорбции в этиопатогенетической терапии ОКИ у детей // *Педиатрия.* — 2007; 86 (2): 44–50.
16. Зайцева И.А., Кошкин А.П., Левин Д.Ю. Энтеросорбент Фильтрум в терапии острых кишечных инфекций // *Детские инфекции.* — 2005; 1: 61–62.
17. Мартынова Г.П., Жуковская Т.А., Меньщикова М.Л., Глазкова Е.В. Энтеросорбция — современный метод лечения кишечных инфекций у детей / *Мат. IV Конгресса детских педиат-*

- ров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». — М., 2005. — С. 116.
18. Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Ларина Т.С., Бережкова Т.В. Роль энтеросорбентов в составе комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // *Практика педиатра.* — 2008; 5: 20–26.
19. Ватутина О.В., Лучшев В.И., Бурова С.В. Влияние энтеросорбента Фильтрум на уровень специфической эндотоксемии у больных шигеллезом Флекснера / В сб. *мат. XIV Конгр. «Человек и лекарство».* — М., 2007. — С. 536.
20. Новокшенов А.А., Портных О.Ю., Соколова Н.В. Изучение клинической эффективности орального сорбента Фильтрум при ОКИ у детей / В сб. «Применение метода энтеросорбции в практической медицине». — М., 2002. — С. 24–31.
21. Лысков Ю.А., Шевченко Ю.Н. Значение энтеросорбции в пищеварении // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2000; 4 (5): 112.
22. Урсова Н.И., Горелов А.В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата // *РМЖ.* — 2006; 14 (19): 3–7.
23. Мазанкова Л.Н. Альтернативный метод лечения острых кишечных инфекций у детей: Пособие для врачей. — М., 2003. — 28 с.
24. Филиппова Г.М., Иванов И.В., Ефименко О.Е., Манченко С.М. Применение диосмектита в комплексной терапии острых вирусно-бактериальных кишечных инфекций у детей // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008; 7 (6): 42–48.
25. Новокшенов А.А. и др. Клиническая эффективность и воздействие на микробиоценоз кишечника нового отечественного энтеросорбента Неосмектин в комплексной терапии ОКИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей // *Детские инфекции.* — 2007; 6 (1): 60–65.
26. Горелов А.В., Трефилова И.Ш., Белова Н.В. Смекта — препарат выбора при лечении ротавирусной инфекции у детей // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 1997; 6: 35–38.
27. Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Бережкова Т.В. Энтеросорбция — роль энтеросорбентов в комплексной терапии острой и хронической гастроэнтерологической патологии: Пособие для врачей. — М., 2008. — 24 с.
28. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Клинические эффекты Неосмектина в составе комплексной терапии больных хроническим панкреатитом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2006; 6: 49–55.
29. Маев И.А., Шевченко Ю.Н., Петухов А.Б. Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения. Новые подходы к терапии: Методические рекомендации. — М., 2000. — С. 30–45.
30. Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Новые возможности комплексной терапии аллергодерматозов // *Эффективная фармакотерапия в дерматовенерологии и дерматокосметологии.* — 2010; 3: 4–8.
31. Ревякина В.А. Энтеросорбенты в комплексной терапии atopического дерматита у детей // *Эффективная фармакотерапия в дерматовенерологии и дерматокосметологии.* — 2010; 2: 14–16.
32. Нагорная Н.В. Энтеросорбция в педиатрической практике: выбор оптимального сорбента // *Медицина сегодня.* — 2010; 11–12: 331–332.

А.А. Трубников, С.В. Талашова

Ярославская государственная медицинская академия

Критерии выбора витаминно-минеральных комплексов в педиатрической практике

Контактная информация:

Трубников Алексей Александрович, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии Ярославской государственной медицинской академии

Адрес: 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, тел.: (4852) 30-31-40, e-mail: stalash@rambler.ru

Статья поступила: 21.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

Необходимость витаминно-минеральной коррекции рациона питания взрослого и детского населения России не вызывает сомнений у врачей общей практики и педиатров. В настоящее время специалистов беспокоит не столько необходимость назначения витаминно-минеральных комплексов (ВМК), сколько соответствие этой продукции определенным требованиям. Важны оптимальный состав ВМК, содержание отдельных ингредиентов, возможность подбора препарата под конкретную задачу врачом или сотрудником аптеки (так как ВМК относятся к безрецептурному отпуску), удобная лекарственная форма средства и его органолептические свойства, определяющие комфорт приема. Для наглядности излагаемого материала приводится характеристика витаминно-минеральных средств «Пиковит», как препаратов, пользующихся заслуженной популярностью у родителей и специалистов.

Ключевые слова: витаминно-минеральная коррекция, педиатрия, физиологическая потребность, безопасность и качество лекарственных средств.

В настоящее время необходимость витаминно-минеральной коррекции рациона питания взрослого и детского населения России не вызывает сомнений у врачей общей практики и педиатров. В литературе доказательно освещены два вида витаминной недостаточности. Первичная связана непосредственно с плохим питанием (голоданием): длительным периодом несбалансированного приема пищи, вегетарианством, неправильной кулинарной обработкой и нарушением правил хранения продуктов. Вторичная витаминная недостаточность

формируется при нарушении всасывания витаминов в условиях заболеваний внутренних органов (печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, тонкой кишки), при эндокринопатиях, генетических дефектах ферментных систем, нарушениях транспорта витаминов и их метаболизма на фоне приема лекарств, а также при нарушении экскреции витаминов [1]. На практике педиатры постоянно сталкиваются с ситуациями повышенного расхода витаминов в периоды интенсивного роста, полового созревания, при лихорадке, физиче-

A.A. Trubnikov, S.V. Talashova

Yaroslavl State Medical Academy

Criteria of choice of vitamins and minerals complexes in pediatric practice

The need of vitamin and mineral correction of diet in adults and children in Russian Federation is obvious for physicians and pediatricians. The main problem in the present times is not only necessity of vitamins and minerals complexes (VMCs) administration but compliance of the products with proper standards. Optimal compound of VMCs, content of several ingredients, possibility of selection of drug for specific problem by a doctor or a pharmacist (as VMCs are the out-of-prescription drugs), convenient dosage form and organoleptic characteristics making the drug easy-to use are significant. Clearness of proposed material is confirmed by description of VMC Pikovit as popular drugs among patients and specialists.

Key words: vitamin-mineral correction, pediatrics, physiological need, safety and quality of drugs.

ском и психическом напряжении, повышении или понижении температуры воздуха, асфиксии, а также проведении химиотерапии [2, 3].

Применение витаминно-минеральных комплексов (ВМК) в практике педиатра имеет особое значение, так как растущий и развивающийся организм ребенка наиболее значимо реагирует на дефицит эссенциальных микронутриентов. В настоящее время на территории РФ повсеместно отмечается нехватка практически всех витаминов и значительной части минералов, при этом витаминный дефицит носит сочетанный характер и представляет собой круглогодичное явление [4].

В настоящее время специалистов беспокоит не столько необходимость назначения ВМК, сколько соответствие этой продукции определенным требованиям: оптимальный состав и дозы входящих ингредиентов; возможность подбора препарата для решения конкретной задачи врачом или сотрудником аптеки (так как ВМК относятся к безрецептурному отпуску); удобная лекарственная форма препарата и его органолептические свойства, определяющие комфорт приема.

Следует заметить, что ВМК, применяемые в педиатрии, характеризуются многообразием лекарственных форм, разработанных специально для детей. Вместе с тем большинство лекарственных препаратов на российском рынке до сих пор не имеет педиатрических форм, в связи с чем таблетку для ребенка приходится ломать или крошить для удобного приема. Это недопустимо, так как многие таблетированные препараты имеют внутри особые матрицы, или кишечнорастворимые оболочки, разрушение которых приводит к снижению эффективности терапии.

Еще одной сильной стороной витаминпрофилактики среди детского населения является большое количество данных по эффективности и безопасности ВМК, при этом результатов клинических исследований по педиатрическим препаратам других фармакотерапевтических групп недостаточно или они вообще отсутствуют. Применение большей части лекарственных средств никогда не исследовалось в детской практике. Вследствие этого педиатры вынуждены лечить детей препаратами, не предназначен-

ными к применению в педиатрии (до 70% лекарственных средств, использующихся в педиатрической практике). В 30–50% случаев такие препараты являются причиной развития побочных эффектов [5].

Широкое назначение ВМК в педиатрии начинается при достижении ребенком возраста одного года. Для детей младшего возраста важен сбалансированный состав и оптимальные дозы ингредиентов; минимизация аллергических реакций; удобство приема для ребенка и уверенности родителя, что прием препарата состоялся.

В качестве примера приведем характеристику «линейки» витаминно-минеральных средств «Пиковит», как препаратов, пользующихся заслуженной популярностью среди родителей и специалистов. Следует отметить, что эта продукция выпускается на заводе «Нотол» в Словении и соответствует международным стандартам качества фармацевтической продукции.

Открывает линейку «Пиковит Сироп», который применяется у детей с одного года жизни (табл. 1). Состав препарата разработан с учетом требований, предъявляемых к детским готовым лекарственным формам, а именно: детям до 2 лет рекомендуются поливитаминные препараты без минералов, так как последние (особенно микроэлементы) приводят к активации ферментов, что нецелесообразно в столь раннем возрасте. В состав препарата не включен витамин К из-за риска влияния на реологию крови и иммунные процессы; входят менее «опасные» производные витаминов (например, никотинамид, а не никотиновая кислота; витамин D₃, а не D), чтобы свести к минимуму возможные неблагоприятные реакции. Витамин С представлен в безопасной дозе, что исключает негативное взаимодействие с парацетамолом [6].

Все составляющие препарата представлены в дозах, не превышающих суточную потребность по рекомендациям ВОЗ и FDA (США), что соответствует принципу профилактики, которому привержена отечественная школа педиатрии.

В педиатрической практике необходимо снижать вероятность развития и степень выраженности проявлений некоторых реакций «аллергического» типа (индивидуаль-

Таблица 1. Состав препарата «Пиковит Сироп»

Компоненты		Норма (1–3 года)	Содержание в 5 мл сиропа
Витамин А, МЕ	ретинол	2000	900
Витамин D ₃ , МЕ	холекальциферол	400	100
Витамин С, мг	аскорбиновая кислота	45	50
Витамин В ₁ , мг	тиамин	0,7	1
Витамин В ₂ , мг	рибофлавин	0,8	1
Витамин В ₆ , мг	пиридоксина хлорид	0,9	0,6
Витамин В ₁₂ , мкг	цианокобаламин	2,0	1
Витамин РР, мг	никотинамид	9	5
Д-пантенол, мг	пантотенол	3	2

ной непереносимости), поэтому «Пиковит Сироп» изготовлен на основе натуральных фруктовых концентратов со вкусом грейпфрута и апельсина. Препарат рекомендуется для детей дошкольного возраста при отсутствии аппетита, переутомлении, лечении антибиотиками, в качестве витаминно-минерального препарата в ежедневном рационе питания. Важно отметить, что при достижении ребенком 3-летнего возраста существует возможность продолжать прием сиропа (если пациент предпочитает жидкую лекарственную форму), корректируя возросшую потребность в эссенциальных нутриентах применяемой дозой. Гипоаллергенность и эффективность сиропа в комплексном лечении соматических заболеваний была подтверждена в клиническом исследовании [7].

Следующим этапом при назначении ВМК определен возраст 3 года и старше. В данной линейке средств — это «Пиковит Комплекс». Состав и дозы ингредиентов препарата представлены в табл. 2. Соответствие состава и дозы ингредиентов, входящих в состав ВМК, возрастным потребностям ребенка является универсальным критерием. Именно поэтому состав ВМК существенно расширен по сравнению с сиропом и включает уже 11 витаминов и 8 минералов. Все вещества в препарате играют жизненно важную роль в метаболических процессах орга-

низма, обеспечивают оптимальный рост и умственное развитие ребенка. Так, например, йод незаменим для синтеза гормонов щитовидной железы, которые в свою очередь определяют физическое и умственное развитие; магний является кофактором более 300 ферментов; цинк и селен важны для оптимальной работы системы клеточного иммунитета.

Дозы ингредиентов, входящих в состав ВМК, сбалансированы и не превышают среднесуточные потребности. Так, недостаток селена в значительной степени влияет на иммунную систему детей, однако его передозировка становится причиной побочных явлений. Именно поэтому содержание селена в ВМК составляет 8 мкг, что соответствует 1/5 части суточной рекомендованной дозы. Лекарственная форма комплекса — жевательные таблетки, потому что дети к этому возрасту приобретают навык хорошо пережевывать пищу и им нравится этот процесс.

Таким образом, сбалансированный витаминно-минеральный препарат «Пиковит Комплекс» необходим ребенку в периоды интенсивных умственных и физических нагрузок, для восстановления когнитивных (память, мышление, логика) возможностей ребенка, снижения частоты инфекционных заболеваний и сокращения периода выздоровления. Этот ВМК также можно продолжать принимать до достижения ребенком возраста 14 лет, корректируя возросшую возрастную потребность числом таблеток на прием.

Периоды интенсивных нагрузок на детский организм требуют подбора определенного ВМК. В таких случаях для быстрой компенсации имеющегося дефицита эссенциальных микронутриентов необходимы дозы выше среднесуточной потребности. Для этого разработан «Пиковит Форте», в котором отсутствуют микроэлементы (табл. 3). Препарат содержит витамины А, С, Е, D₃ (нейропротективные свойства); витамины группы В (обеспечение и поддержание на должном уровне когнитивных способностей учащихся), а также фолиевую кислоту (с доказанной высочайшей значимостью для нормального функционирования мозга). Все компоненты представлены в дозировках, превышающих среднесуточную потребность в них. Это оправдано для быстрой коррекции сниженного функционального благополучия нервной системы, угнетенной деятельности головного мозга, неврозов, пониженной работоспособности и умственной активности [8].

Этот ВМК разработан специально для школьников, так как именно они испытывают дополнительное эмоциональное и умственное напряжение, особенно учащиеся начальных и выпускных классов. За время обучения ребенок преодолевает период кризисного развития иммунной системы, а также пубертатный период, который таит в себе опасность дополнительного негативного влияния на нервную систему. Препарат выпускается в форме пастилок с приятным вкусом; содержит заменители сахара — маннитол и мальтитол; рекомендуется при переутомлении, снижении концентрации внимания, физических нагрузках, нерегулярном и однообразном рационе питания, отсутствии аппетита, лечении антибиотиками, в качестве диетической витаминно-минеральной

Таблица 2. Состав препарата «Пиковит Комплекс»

Компоненты	Содержание в 2 жевательных таблетках	Рекомендуемая суточная доза в %
Кальций, мг	124,0	15,5
Фосфор, мг	96,0	12
Витамин С, мг	40,0	100
Магний, мг	16,0	20
Ниацин, мг	9,0	100
Витамин Е, мг	4,0	66,6
Железо, мг	4,0	40
Цинк, мг	4,0	40
Витамин В ₆ , мг	1,0	100
Витамин В ₂ , мг	0,8	100
Витамин В ₁ , мг	0,7	100
Витамин В ₁₂ , мкг	0,7	100
Пантотеновая кислота, мг	3,0	100
Медь, мг	0,28	40
Витамин А, мкг	400	100
Фолиевая кислота, мкг	50	100
Йод, мкг	16,0	22,8
Селен, мкг	8,0	40
Витамин D ₃ , мкг	5,0	50

Я ТОЧНО ЗНАЮ

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

Петр, будущий профессиональный пловец.



Витамины и минералы
для успеха Вашего ребенка.

Пиковит®

www.krka.ru



Наши инновации и опыт –
залог эффективных
и безопасных препаратов
высочайшего качества.

 Союз Педиатров России рекомендует

Пиковит сироп – рег.з. № П 013559/02 от 31.08.07 г.; Пиковит таблетки, покрытые оболочкой – рег.з. № П 013559/01 от 05.09.07 г.; Пиковит Д, таблетки, покрытые оболочкой – рег.з. № П 013771/01 от 07.12.07 г.; Пиковит Форте таблетки, покрытые оболочкой – рег.з. № П 013746/01 от 26.02.07 г.; Пиковит Пребиотик – БАД – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.11.3.U.1521.3.10 от 11.03.2010 г.; Пиковит Омега-3 – БАД – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.11.3.U.1519.3.08 от 11.03.2010 г.; Пиковит Комплекс – БАД – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.23.3.U.9999.11.08 от 27.11.2008 г.; Пиковит Плюс – БАД – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.25.3.U.10955.12.08 от 19.12.08 г.

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

Таблица 3. Состав препарата «Пиковит Форте»

Компоненты		Норма (≥ 10 лет)	Содержание в 1 таблетке
Витамин А, МЕ	ретинол	5000	5000
Витамин D ₃ , МЕ	холекальциферол	400	400
Витамин Е, мг	токоферола ацетат	12	15
Витамин С, мг	аскорбиновая кислота	50	60
Витамин В ₁ , мг	тиамин	1,2	1,5
Витамин В ₂ , мг	рибофлавин	1,4	1,7
Витамин В ₆ , мг	пиридоксина хлорид	1,6	2
Витамин В ₁₂ , мкг	цианокобаламин	3,0	6
Витамин РР, мг	никотинамид	16	20
Витамин В ₅ , мг	кальция пантотенат	7	10
Витамин В ₉ , мг	фолиевая кислота	0,3	0,4

добавки. Чтобы удовлетворить суточную потребность в витаминах детей школьного возраста, достаточно принять одну таблетку препарата в сутки.

Проведено исследование по оценке профилактической и терапевтической эффективности «Пиковит Форте» при разных видах психоневрологической патологии. Полученные результаты подтверждают, что препарат может использоваться в составе комплексного лечения ряда неврологических заболеваний, а также для коррекции гиповитаминозов и витаминдефицитных состояний у детей. При этом подчеркивается возможность его применения не только с профилактической, но и лечебной целью [9].

В заключении целесообразно напомнить основное требование, предъявляемое врачами к ВМК в педиатрии: это возможность точно определить реальную потребность в каждом конкретном клиническом случае. Современный

врач-педиатр должен иметь в арсенале линейку средств, характеризующуюся разнообразием лекарственных форм; возможностью назначения профилактической или лечебной дозировки конкретного препарата; приятными органолептическими свойствами, обуславливающими комплаентность приема.

Линейка средств «Пиковит» удовлетворяет всем вышеперечисленным требованиям. Для маленьких детей (от 1-го года и старше) предназначен сироп (содержит 9 витаминов). С 3 лет детям можно рекомендовать жевательные таблетки (11 витаминов и 8 минералов). Для детей старше 7 лет при повышенных физических и умственных нагрузках в период школьного обучения будет оптимальным прием таблеток форте (11 витаминов). Сироп и таблетки, покрытые оболочкой, после целого ряда исследований по эффективности и безопасности были рекомендованы к применению Союзом педиатров России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кулес В.Г., Тутельян В.А. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. — М.: Палея-М, 2001. — 489 с.
2. Баранов А.А., Шияев Р.Р., Каганов Б.С. Избранные лекции по педиатрии. — М.: Династия, 2005. — 635 с.
3. Супрун Э.В., Штрыголь С.Ю., Пиминов А.Ф. Проблемы витаминной сбалансированности // Провизор. — 2008; 10.
4. Лапшин В.Ф. Современные принципы витаминпрофилактики и витаминотерапии в детском возрасте // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (4): 34.
5. Баранов А.А. Лекарственная политика: лицом к ребенку // Фармацевтический вестник. — 2006; 10: 10.
6. Конь И.Я. Рациональное питание в сохранении здоровья детей. В кн.: Физиология роста и развития детей и подростков /

под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — М., 2000. — С. 515–545.

7. Пиковит сироп. Открытое, рандомизированное, контролируемое наблюдение безопасности и переносимости витаминного комплекса Пиковит сироп у детей с аллергическими заболеваниями. — М.: НЦЗД РАМН, 2010.
8. Намазова Л.С., Торшхоева Р.М., Громов И.А. Применение поливитаминов у детей с аллергическими болезнями // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (1): 126–128.
9. Студеникин В.М., Балканская С.В., Шелковский В.И. Результаты применения поливитаминных комплексов Пиковит в психоневрологическом отделении // Русский медицинский журнал. — 2007; 15 (1): 15–19.

О.И. Симонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Особенности применения муколитиков прямого типа действия в практике педиатра

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (499) 134-93-31, **e-mail:** oisimonova@mail.ru**Статья поступила:** 26.01.2011 г., **принята к печати:** 01.02.2011 г.

Рассматривается прямое муколитическое действие N-ацетилцистеина и всех его лекарственных форм в виде АЦЦ, обладающих антиоксидантными и антитоксическими свойствами. Препарат высоко эффективен при различных воспалительных заболеваниях респираторного тракта у детей, сопровождающихся повышением вязкости бронхиального, в т.ч. инфицированного, секрета и слизи. Приводятся показания, противопоказания и особенности приема ацетилцистеина у детей.

Ключевые слова: дети, мукостаз, респираторная патология, ацетилцистеин.

153

Дети, подростки и взрослые наиболее часто, особенно осенью и зимой, болеют заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей: острыми вирусными инфекциями, нередко протекающими с явлениями бронхита, высокой температурой, кашлем и вязкой мокротой. У детей болезни органов дыхания занимают лидирующее место, составляя более половины всех заболеваний [1, 2]. У взрослых, помимо острой инфекционной патологии, основной причиной хронических болезней легких является воздействие на дыхательную систему табачного дыма [3]. При непосредственном воздействии табачного дыма в легких развивается тяжелый оксидативный стресс. При ЛОР-патологии воспалительный процесс проявляется в любой околоносовой пазухе и может иметь острое и хроническое течение [4]. Лечение заболеваний нижних дыхательных путей имеет

трудности, связанные с развитием мукостаза как при острых инфекциях, так и при затяжном течении бронхолегочного процесса (например, пневмонии), а также при хронических бронхитах различного происхождения [5]. У детей, в отличие от взрослых пациентов, течение воспалительных болезней органов дыхания имеет свои особенности. Практически всегда они протекают с выраженной гиперсекрецией слизи, обильной и вязкой мокротой, кашлем, который служит защитным механизмом и очищает бронхиальное дерево. Учитывая, что кашлевой рефлекс у детей не совершенен и созревает только к 5–6 годам, проблема дренажа бронхиального дерева и эффективного откашливания представляет большие трудности как для самого больного, так и в плане подбора специального лекарственного средства [2, 6–8].

O.I. Simonova

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

Administration of mucolytics with direct action in pediatric practice

Authors consider direct mucolytic action of N-acetylcysteine and all its drug forms (ACC) with antioxidant and antitoxic effects. The drug is effective for treatment of different inflammatory diseases of respiratory tract in children with increase of bronchial secretion viscosity including infected one. The article describes indications, contraindications and peculiarities of treatment with acetylcysteine in children.

Key words: children, mucostasis, respiratory pathology, acetylcysteine.

Традиционно на практике для облегчения откашливания или при «влажном» кашле, который сопровождается трудноотделяемой, вязкой мокротой, принято использовать муколитические средства. Но современный рынок лекарственных препаратов мукоактивного свойства переполнен и порой затруднительно выбрать наиболее эффективное средство, особенно для детей. Сегодня у педиатра часто возникает вопрос, какое лекарство от кашля и вязкой мокроты целесообразней использовать у данного пациента?

Долгое время для лечения кашля применялись лекарства, усиливающие откашливание: «отхаркивающие» препараты или секретомоторные средства. По механизму действия секретомоторные лекарственные средства делятся на две группы:

- 1) препараты алтея, истода, термопсиса и других лекарственных трав, терпингидрат, ликорин, эфирные масла. Они оказывают слабое раздражающее действие, что приводит к усиленному образованию слизи в бронхах, но при этом также стимулируются и слюнные железы;
- 2) препараты натрия и калия йодид, аммония хлорид и ряд других солевых препаратов. Они выделяются слизистой бронхов, стимулируя бронхиальную секрецию, и частично разжижают мокроту.

Однако существуют ограничения (особенно у детей) для применения подобных препаратов: повышенный рвотный рефлекс, непереносимость йода, аллергические реакции, необходимость частого приема микстур и др. [1, 2].

Многочисленные научные исследования показывают, что именно реологические свойства мокроты (вязкость, эластичность и адгезия/липкость) определяют возможность свободного ее отделения. Поэтому большое значение в лечении состояний, сопровождающихся образованием вязкой мокроты, отводится в настоящее время лекарственным средствам, известным как муколитики или бронхосекретолитические препараты [5].

Для практикующего врача важно понимать, что по механизму действия все «муколитики» не являются средствами воздействия на основное патогенетическое звено болезни — воспалительную реакцию, а только оказывают влияние на симптомы заболевания, т.е. являются средствами симптоматической терапии [5, 6].

Обычно выделяют 3 группы муколитических препаратов в зависимости от химической формулы действующего начала: N-ацетилцистеин и его производные; амброксол гидрохлорид и его производные; карбоцистеин и его производные. Из протеолитических ферментных препаратов в качестве муколитических средств раньше широко применяли трипсин, химотрипсин и др. В настоящее время эти вещества не используются в связи с возможным повреждением легочной ткани и высоким риском тяжелых побочных эффектов, таких как кровохарканье, аллергические реакции и спазм бронхов. Исключением является фермент дорназа альфа, как специальная лекарственная форма, созданная для больных муковисцидозом [9].

Дорназа альфа (Пульмозим) — рекомбинантная человеческая ДНК-аза, точная копия природного человеческого фермента ДНК-азы, сделанная с помощью

рекомбинантной технологии. Дорназа альфа расщепляет внеклеточную ДНК в гнойной мокроте, нормализует ее вязко-эластические свойства и улучшает мукоцилиарный клиренс. Современные технологии позволяют практически полностью исключить побочные эффекты, связанные с применением этого фермента в виде ингаляций с помощью небулайзера. Осложнения терапии отмечаются не более чем у 3% пациентов.

Хорошим муколитическим эффектом обладает обычный физиологический раствор (0,9% NaCl) в виде ингаляций через небулайзер. Например, при возникновении сухого кашля, трахеита или бронхита физиологический раствор NaCl можно применить для увлажнения слизистой оболочки бронхиального дерева.

Гипертонический раствор (от 3–6 до 20% NaCl) успешно применяется за рубежом, например у больных муковисцидозом, как базисный препарат при кинезитерапии, который способствует эффективному откашливанию и разжижению мокроты.

Умеренной муколитической активностью обладает уни-тиол (относится к группе тиолов: 2, 3-димеркаптопропансульфонат), используемый также в виде ингаляций.

В педиатрической практике особо выделяют важное свойство муколитиков, отличающее их от противокашлевых отхаркивающих средств, таких как алтей, термопсис, ипекакуана и др., — они не вызывают увеличения объема мокроты и не усиливают рвотный рефлекс. У детей, особенно младшего возраста, использование средств, увеличивающих объем мокроты, опасно в связи с возможностью развития так называемого синдрома «заболачивания» легких, застоя мокроты, реинфицирования дыхательных путей, а в некоторых случаях — аспирации [10]. Именно вокруг этой темы среди педиатров рождаются мифы о том, что препараты, например, группы N-ацетилцистеина, могут «заболачивать» легкие! Но это не так: если правильно рассчитать дозу, подобрать режим приема препарата, соблюсти все правила дыхательной гимнастики (кинезитерапии) и дренажа бронхиального дерева, то переоценить муколитический и дренажный эффект этих препаратов невозможно.

Известно, что в ответ на инфекционный или неинфекционный чужеродный материал, попавший на слизистую оболочку верхних и/или нижних дыхательных путей, развивается первая защитная реакция слизистой оболочки со стороны мукоцилиарного клиренса в виде гиперсекреции слизи, изменении ее физико-химических свойств, скорости движения ресничек и др., направленная на удаление повреждающего агента [11–15]. Повреждающими факторами, которые существенно изменяют строение и функции слизистой оболочки дыхательных путей и мукоцилиарного клиренса, могут быть не только различные вирусы при ОРВИ, бактерии, грибы, но и, например, различные аллергены, табачный дым, пыль и др. В результате ринофарингеальных воспалительных процессов развивается катаральный средний отит, при котором всегда имеет место повышенная секреция сложных трубчатых альвеолярных желез евстахиевой трубы. Признаками хронического бронхита являются гиперплазия и гипертрофия бронхиальных желез, а также гиперплазия бокаловидных клеток.

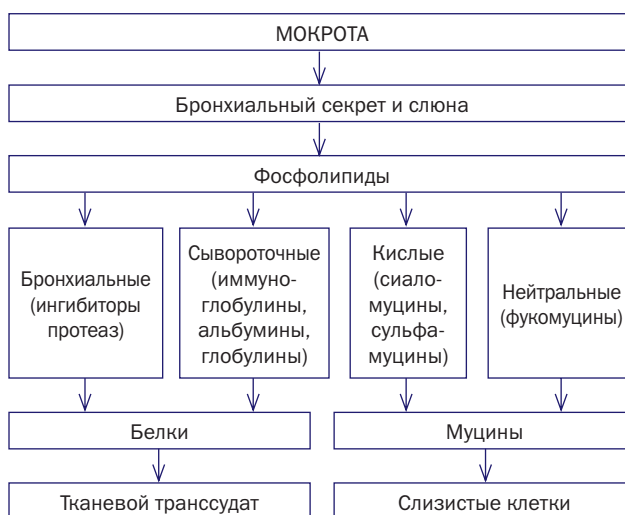
В клинической практике медики обычно пользуются термином «мокрота». Мокрота состоит из бронхиального секрета и слюны [16]. Идеальным материалом для культурального исследования является только бронхиальный секрет. В чистом виде его можно получить только при бронхоскопии или откашливании мокроты во время дренажа. Мазки из зева или слизистой ротовой полости для уточнения причинно-значимой микрофлоры в качестве микробиологического материала для исследования не пригодны [17].

Сам бронхиальный секрет представляет собой довольно сложный биохимический комплекс, состоящий из секрета бронхиальных желез и бокаловидных клеток, поверхностного эпителия, продуктов метаболизма клеток, альвеолярного сурфактанта и тканевого транссудата (рис. 1) [5, 18]. По физико-химической структуре — это многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из двух фаз: золя и геля. Золь — жидкая, растворимая фаза, представляет собой глубокий слой толщиной 2–4 мкм, который прилежит непосредственно к слизистой оболочке, в нем «плавают» и сокращаются реснички, энергия которых передается на него без задержки. В состав золя входят электролиты, сывороточные компоненты, местно-секретируемые белки, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы. Золь продуцируется в респираторной зоне (альвеолах и дыхательных бронхиолах), где он участвует в очищении воздуха, так как обладает умеренными адгезивными свойствами.

По мере дальнейшего продвижения секрета к нему присоединяется содержимое бокаловидных клеток и серомукоидных желез, формирующих гель. Гель — нерастворимая, вязкоэластичная фаза — представляет собой верхний, наружный слой бронхиального секрета толщиной 2 мкм, расположенного над ресничками. Гель состоит из гликопротеинов, которые формируют фибриллярную структуру, представляющую собой широкую ячеистую сеть, элементы которой содержат водородные связи. Гель способен перемещаться только после повышения минимального напряжения сдвига (предела текучести), т.е. когда разрываются связанные между собой ригидные цепи. Соотношение двух фаз геля и золя определяется активностью серозных и слизистых желез. Преобладающая активность серозных подслизистых желез приводит к образованию избытка секрета с низким содержанием гликопротеинов — бронхорее. В противоположность этому гиперплазия слизеобразующих клеток с возрастанием их функциональной активности, наблюдаемая, например, при хроническом бронхите, бронхиальной астме и т.д., характеризуется повышением содержания гликопротеинов, фракции геля и, соответственно, увеличением вязкости бронхиального секрета.

До определенного момента гиперпродукция слизи носит защитный характер, но в дальнейшем изменяется не только количество, но и качество бронхиального секрета. Секретообразующие элементы воспаленной слизистой начинают продуцировать вязкую слизь, так как изменяется ее химический состав в сторону увеличения содержания гликопротеинов. Это, в свою очередь, приводит к увеличению фракции геля, его преобладанию над другой фракцией — золем и, соответственно,

Рис. 1. Структура мокроты



к повышению вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета. Развитию гипер- и дискринии способствует значительное увеличение количества и площади распространения бокаловидных клеток вплоть до терминальных бронхиол. Существенно изменяется и качественный состав секрета: снижается содержание секреторного иммуноглобулина А, интерферона, лактоферрина, лизоцима — основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью.

В результате ухудшения реологических свойств бронхиального секрета нарушается подвижность ресничек мерцательного эпителия, что блокирует их очистительную функцию: скорость движения бронхиального секрета замедляется или совсем прекращается. Вязкий бронхиальный секрет становится хорошей питательной средой для размножения различных микроорганизмов (в том числе вирусов, бактерий, грибов). Это приводит к усугублению воспалительного процесса, нарастанию бронхиальной обструкции, формированию оксидативного стресса [5, 12, 14].

Таким образом, изложенное выше подчеркивает необходимость применения для лечения подобных состояний препаратов, которые облегчают отделение патологически измененного бронхиального секрета, предотвращают мукостаз и улучшают мукоцилиарный клиренс [19].

С облегчением отделения секрета устраняется и один из важных факторов обратимой бронхиальной обструкции, а также уменьшается вероятность микробной колонизации дыхательных путей. Это достигается в значительной степени благодаря применению муколитических/мукорегуляторных препаратов [1, 5, 6, 18, 20].

Педиатру всегда необходимо помнить, что причины кашля и его клинические проявления у детей отличаются от таковых у взрослых. У больного ребенка кашель от незаметного покашливания, практически не оказывающего влияния на его самочувствие и поведение, варьирует до сильного мучительного, с рвотой, беспокойством, болевым синдромом, нарушающим сон, самочувствие

и поведение. Вопрос правильного выбора муколитического средства особенно актуален в педиатрической практике [6, 20, 21].

При острых или хронических воспалительных заболеваниях дыхательных путей увеличивается как число бокаловидных клеток, так и площадь их распространения [5, 18]. Соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток достигает 5:1 (в норме — 10:1). Нарушенное соотношение особенно проявляется в терминальных бронхиолах, что еще больше утяжеляет течение заболевания (рис. 2).

Увеличивается не только объем и вязкость мокроты, но снижается ее эластичность из-за повышения активности протеолитических ферментов бактериального происхождения и нейтрофильной эластазы лейкоцитов. Отмечается функциональная неполноценность секреторного α_1 -ингибитора протеиназ, который тоже снижает эластические свойства мокроты.

Таким образом, мукоцилиарный клиренс нарушается при различных заболеваниях дыхательных путей из-за изменений физико-химического состава мокроты и дисбаланса в работе реснитчатого эпителия. В связи с этим важно применить препарат, который нормализует состав секрета и регулирует работу секреторной клетки.

С этой целью применяются неферментные муколитики, основу которых составляет химическое вещество — N-ацетилцистеин. Следует особо отметить, что из всех мукоактивных средств непосредственно прямым муколитическим действием обладают только препараты, действующим веществом которых является молекула N-ацетилцистеина.

Ацетилцистеин успешно используется на практике более 30 лет не только как муколитическое средство для лече-

ния заболеваний респираторной системы. Известны свойства ацетилцистеина как антиоксидантного (дополнительная защита органов дыхания от повреждающего воздействия свободных радикалов, образующихся при воспалительных заболеваниях респираторного тракта) и антиоксического препарата (применяется в военном деле и при отравлении парацетамолом, альдегидами и другими фенолами).

Прямой муколитический эффект указанных препаратов достигается благодаря тому, что в структуре молекулы ацетилцистеина содержится свободная сульфгидрильная группа (-SH), которая разрушает дисульфидные связи между молекулами кислых мукополисахаридов и гликопротеидов, изменяя структуру мокроты («прямой муколитический эффект») [1, 5, 18]. Бронхиальный секрет становится более жидким. Препарат остается активным в отношении любого вида мокроты: слизистой, слизисто-гнойной, гнойной. Это особенно важно при бактериальных инфекциях, когда следует быстро уменьшить вязкость мокроты с гнойными включениями для эвакуации ее из дыхательных путей и предотвращения распространения инфекции.

Большое терапевтическое значение имеет свойство ацетилцистеина усиливать двигательную активность ресничек цилиарного эпителия за счет снижения вязкости мокроты и увеличивать секрецию альвеолярного сурфактанта альвеолоцитами.

Прямое антиоксидантное свойство ацетилцистеина связано с тем, что его тиольные группы соединяются электрофильными группами свободных радикалов. Непрямое действие ацетилцистеина, как предшественника глутатиона, заключается в усилении активности глутатион-S-трансферазы и других ферментов.

Представителями прямых муколитиков являются лекарственные формы препаратов компании Sandoz, основу которых составляет ацетилцистеин: АЦЦ 100 (шипучие таблетки или гранулы для приготовления раствора по 100 мг), АЦЦ 200 (шипучие таблетки или гранулы для приготовления раствора по 200 мг), АЦЦ Лонг (шипучие таблетки по 600 мг), АЦЦ гранулы для приготовления сиропа 100 мг/5 мл, АЦЦ раствор для инъекций по 300 мг в 3 мл.

Новая лекарственная форма ацетилцистеина широко востребована в педиатрической практике: гранулы для приготовления сиропа (в 5 мл сиропа — 100 мг ацетилцистеина), легко дозируется, особенно для детей в возрасте младше 2 лет. Эта лекарственная форма не содержит сахара и спирта, имеет приятные органолептические свойства, охотно принимается детьми. Один флакон рассчитан на 1 полный курс лечения.

Особенности фармакокинетики ацетилцистеина

Препарат при пероральном приеме быстро всасывается и достаточно быстро метаболизируется в печени; при «прохождении» через печень — дезацетилируется с образованием цистеина. Биодоступность относительно низкая — 10%.

Безопасность препарата доказана, так как действующее вещество — натуральное производное природной аминокислоты, хотя и является химически синтезиро-

Рис. 2. Основные механизмы нарушения мукоцилиарного клиренса





БЫСТРО ИЗБАВЛЯЕТ ОТ КАШЛЯ

АЦЦ эффективно разжижает мокроту и быстро избавляет от кашля

- ✦ Только АЦЦ* оказывает **прямое действие** на мокроту, за счет чего достигается быстрый и выраженный муколитический эффект
- ✦ Только АЦЦ* способен разжижать **мокроту любого вида** – от слизистой до гнойной
- ✦ Комбинация ацетилцистеина и антибиотика достоверно снижает длительность заболевания на 3 дня**

АЦЦ имеет хороший профиль безопасности у детей.

- ✦ **Безопасность** ацетилцистеина для детей подтверждена 20 клиническими исследованиями с привлечением 1080 детей в возрасте от 2 месяцев***

Многообразие форм, в т. ч. гранулы для приготовления сиропа с возможностью дозирования для детей младше 2 лет



* препараты ацетилцистеина

** Белломо Г., Гиудиче С. Клиническая педиатрия, 1972, 54:30-51

*** Дуйвестейн И. С. М. и др. Ацетилцистеин и карбоцистеин в лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей без хронических бронхолегочных заболеваний (перевод Отчета Кохран), Библиотека Кохран Плюс, 2009, Выпуск 2

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. О ВОЗМОЖНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ванным соединением. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1–3 ч. Действие начинается через 30–90 мин после введения и сохраняется в течение 2–4 ч. Это всегда должно учитываться врачами при планировании таких процедур, как дыхательная гимнастика и дренаж бронхиального дерева, ингаляции, двигательная активность пациента или отдых и сон.

Связывание препарата с белками плазмы составляет около 50%. Средство способно проникать через плацентарный барьер и его можно обнаружить в околоплодной жидкости. Эти свойства препарата ограничивают его применение у беременных. Выводится препарат в основном почками и в неизмененном виде через кишечник.

Показания

Исходя из фармакологических свойств препарата, его назначают при различных заболеваниях органов дыхания, которые сопровождаются вязкой, трудноотделяемой мокротой: бронхиты (острые и хронические), муковисцидоз, бронхолиты, бронхоэктазы, бронхиальная астма (с осторожностью), пневмонии, врожденные пороки развития бронхолегочной системы (например, синдром Зиверта–Картагенера). При ЛОР-патологии (отиты, синуситы, риниты) препарат также успешно применяется.

Ацетилцистеин имеет также ряд противопоказаний: прежде всего, это гиперчувствительность к ацетилцистеину, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, кровохарканье, легочное кровотечение или риск его возникновения, беременность, кормление грудью.

С осторожностью следует применять препарат при варикозном расширении вен пищевода, бронхиальной астме, заболеваниях надпочечников, печеночной и/или почечной недостаточности.

Частые ошибки в применении

Несмотря на то, что препарат известен давно и успешно применяется в практике, часто не соблюдаются специальные указания. Например, при лечении больных сахарным диабетом необходимо учитывать, что в таблетках содержится сахароза; при работе с препаратом необходимо пользоваться стеклянной посудой, избегать контакта с металлами, резиной, кислородом, легко окисляющимися веществами — из-за активности сульфгидрильной группы молекулы ацетилцистеина, которая может быстро вступать в различные химические реакции, снижая эффективность препарата.

Расчет суточной дозы препарата в среднем составляет по 10–20 мг на кг веса больного или по возрасту:

- взрослые и подростки в возрасте старше 14 лет: 2–3 раза в сутки по 2 шипучих таблетки (400–600 мг ацетилцистеина);
- дети в возрасте от 6 до 14 лет: 3 раза в сутки по 1 шипучей таблетке, или 2 раза в сутки по 2 шипучих таблетки (300–400 мг ацетилцистеина);
- дети в возрасте от 2 до 5 лет: 2–3 раза в сутки по 1 шипучей таблетке (200–300 мг ацетилцистеина).

При муковисцидозе ацетилцистеин назначается в высоких дозировках из расчета ≥ 30 мг/кг массы тела больного в сутки.

Важно соблюдать режим назначения средства: последний прием должен быть не позже 18:00, чтобы успеть после наступления муколитического эффекта перед сном провести дренаж. Применение препарата перед сном является ошибкой, так как занимая дренажное положение — лежа, начинается активное отхождение мокроты, появляется кашель, ночь проходит в беспокойстве, что усиливает физические и психологические страдания больного. После приема ацетилцистеина через 30–60 мин важно организовать дренаж бронхиального дерева, откашляться, сделать дыхательную гимнастику, что также является активной терапией подобных состояний [22, 23].

Особую осторожность следует соблюдать при использовании препарата у маленьких детей, так как муколитический эффект достигается быстро и легко; затем необходимо тщательно провести дренаж и освободить легкие от разжиженной мокроты, что довольно трудно организовать у малышей.

Подобные тактические ошибки создают миф о «заблачивании» легких при применении ацетилцистеина, поэтому необходимо соизмерять дозировку препарата и возраст ребенка, подробно объяснять родителям в чем заключается действие препарата, какие эффекты нужно ожидать и, главное, как проводить дренаж легких после приема муколитика и зачем.

При приеме препарата таблетки растворяются в половине стакана воды, сока или холодного чая и принимаются после еды. Таблетки следует принимать сразу после растворения, в исключительных случаях можно оставить готовый для применения раствор на 2 ч. Дополнительный прием жидкости усиливает муколитический эффект препарата. При внезапных кратковременных простудных заболеваниях длительность приема составляет 5–7 дней.

При хронических бронхитах различной этиологии препарат следует принимать более длительное время для достижения профилактического эффекта от инфекций, под врачебным контролем. При муковисцидозе ацетилцистеин входит в состав базисной терапии и принимается больными пожизненно по индивидуальной схеме.

Ацетилцистеин является активным веществом и поэтому важно знать, как он взаимодействует с другими лекарственными средствами. Например, препарат усиливает действие бронхолитиков. На практике такое сочетание встречается довольно часто. Одновременный прием ацетилцистеина и глицеролтринитрата (нитроглицерин) может привести к усилению сосудорасширяющего и разжижающего кровь эффектов глицеролтринитрата. Частой ошибкой является одновременное применение ацетилцистеина и противокашлевых средств: из-за подавления кашлевого рефлекса может возникнуть опасный застой слизи. Поэтому подобные комбинации недопустимы.

Антибиотики рекомендуется принимать не ранее, чем через 2 ч после приема внутрь ацетилцистеина, чтобы не уменьшать их всасывание.

Терапия с использованием секретолитических и секретомоторных средств всегда носит патогенетический характер, но ее эффективность самым существенным образом зависит от целого ряда сопутствующих факторов. В целом анализ эффективности муколитического средства весьма затруднителен именно в связи с необходимостью учета большого числа сопутствующих факторов.

В качестве критериев эффективности терапии отхаркивающими средствами на практике обычно используют такие клинические параметры, как продуктивность кашля (динамика кашлевого дренажа); временной интервал, в течение которого сухой кашель трансформировался в продуктивный; динамика аускультативных изменений в легких; частота бактериальных осложнений; продолжительность периода болезни, при котором сохраняется обструкция на одном из участков респираторного тракта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российский национальный педиатрический формуляр / под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 912 с.
2. Сорока Н.Д. Муколитическая терапия затяжных вариантов течения заболеваний органов дыхания у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (4): 111–114.
3. Чикина С.Ю. Клиническая эффективность и безопасность беклометазона при ХОБЛ (обзор литературы) // Пульмонология. — 2006; 5: 63–71.
4. Балясинская Г.Л., Богомильский М.Р., Люманова С.Р. Опыт применения топических муколитических препаратов при лечении риносинуситов у детей // Педиатрия. — 2006; 6: 1–4.
5. Мукоактивная терапия / под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. — Москва: Атмосфера, 2006. — 127 с.
6. Самсыгина Г.А. Лечение кашля у детей (лекция) // Педиатрия. — 2004; 3: 84–92.
7. Зайцева О.В. Муколитические препараты в повседневной практике врача // Практика педиатра. — 2007; 3: 36–38.
8. Клячкина И.Л. Еще раз о муколитиках // Consilium Medicum. — 2008; 10 (3): 124–128.
9. Симонова О.И. Дорназа альфа: три клинических эффекта // Педиатрическая фармакология. — 2008; 5 (2): 26–32.
10. Беседина М.В. Ацетилцистеин — новый «старый знакомый» // Практика педиатра. — 2007; 5: 64–66.
11. Kupczyk M., Kuna P. Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. II. Use for treatment and antioxidant properties // Pol. Merkuriusz. Lek. — 2002; 12 (69): 248–252.
12. Шмелев Е.И. Патогенез воспаления при хронических обструктивных болезнях легких. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких / под ред. А.Г. Чучалина. — М., 1998. — С. 82–92.
13. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Тимчик В.Г. Отхаркивающие препараты как средства для лечения обструктивных заболеваний легких // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 1997; 2: 60–61.

Заключение

Различные лекарственные формы АЦЦ представляют собой группу муколитических препаратов прямого типа действия и обладают высокой терапевтической эффективностью при острых и хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, которые прежде всего сопровождаются образованием вязкой слизи. Ацетилцистеин нормализует реологические свойства бронхиального секрета, облегчает отделение мокроты, предотвращает мукостаз и улучшает мукоцилиарный клиренс, уменьшает симптомы интоксикации. Дополнительно препарат имеет антиоксидантный и антитоксический эффект, что расширяет показания к назначению и усиливает лечебный эффект. Различные лекарственные формы препарата позволяют успешно применять его как у детей, в том числе самого младшего возраста, так и взрослых. Препарат имеет отличные органолептические свойства, безопасен и хорошо переносится пациентами.

14. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. — М., 2001. — 40 с.
15. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания: Справочное руководство. — М., 1996. — С. 144–147.
16. Маев И.В., Бусарова Г.А. Муколитические средства в хронической обструктивной болезни легких // Лечащий врач. — 2003; 1: 25–32.
17. Лазарева А.В., Катосова Л.К., Симонова О.И. Цитомикроскопическое исследование мокроты и трахеального аспирата, полученных от детей с хронической бронхолегочной патологией и муковисцидозом, в оценки их пригодности для культурального исследования // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2009; 4 (1): 32–35.
18. Симонова О. Особенности применения и эффективность N-ацетилцистеина при респираторной патологии у детей // Врач. — 2010; 2: 56–61.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Workshop. — 2001; 19.
20. Таточенко В.К., Волков И.К., Рачинский С.В. и др. Критерии диагностики и принципы лечения рецидивирующих и хронических заболеваний легких у детей. Пособие для врачей. — М., МЗ РФ и НЦЗД РАМН, 2001. — 23 с.
21. Korppi, M., Laurikainen, K. et al. Antitussives in the treatment of acute transient cough in children // Acta. Paediatrica Scandinavica. — 1991; 80: 969–971.
22. Хрущев С.В., Симонова О.И. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания. Учебное пособие. — М.: Академия, 2006. — 304 с.
23. Симонова О.И. Мукоактивные препараты в педиатрической практике // Пульмонология и аллергология. — 2010; 3: 34–36.

Е.И. Алексеева^{1, 2}, С.И. Валиева¹, Т.В. Слепцова¹¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Опыт применения абатацепта у больной ювенильным ревматоидным артритом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, декан ФПО педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-97

Статья поступила: 11.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

В статье представлен случай клинического наблюдения за больной ювенильным ревматоидным артритом, рефрактерным к терапии метотрексатом. На фоне комбинированной терапии метотрексатом и лефлуномидом у пациентки развились нежелательные явления, потребовавшие отмены лефлуномида. Описано успешное применение биологического агента ингибитора ко-стимуляции Т лимфоцитов — абатацепта. Его применение индуцировало ремиссию заболевания, что значительно повысило качество жизни пациентки и ее семьи.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, абатацепт, лечение.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — иммуно-агрессивный процесс, достижение контроля над которым представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы его развития [1, 2]. При этом контроль над течением заболевания подразумевает подавление системных проявлений, активности воспалительного синовиита, максимальное восстановление функции суставов, замедление прогрессирования деструктивных изменений в суставах, а также купирование боли и уменьшение психологических ограничений, связанных с заболеванием. В настоящее время к противоревматической терапии предъявляются требования достижения ремиссии или хотя бы очень низкой активности болезни [1, 2].

Иммуносупрессивная терапия занимает ведущее место в лечении ЮРА. От сроков назначения, способности лекарственных препаратов контролировать системные проявления заболевания и тормозить анатомическую деструкцию в суставах, а также переносимости терапии зависит прогноз для жизни пациента и развития болезни. До настоящего времени одним из основных препаратов, применяемых в лечении больных ЮРА, являлся метотрексат, эффективность и безопасность которого соответствует современным критериям «медицины, основанной на доказательствах» [3]. И хотя терапия «стандартными» иммунодепрессантами в максимально эффективных и переносимых дозах, начиная с самого раннего периода болезни, действительно позволила улучшить непосредственный (подавление

Ye.I. Alekseyeva^{1, 2}, S.I. Valiyeva¹, T.V. Sleptsova¹¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Experience of treatment with abatacept in patients with juvenile rheumatoid arthritis

The article presents a case report of a patient with juvenile rheumatoid arthritis refractory to the treatment with methotrexate. Combined therapy with methotrexate and leflunomide induced development of unfavorable effects resulted in cancellation of leflunomide. Successful administration of biological agent inhibitor of T-lymphocytes co-stimulation abatacept is described. Treatment with abatacept resulted in remission of a disease; it increased patient and her family's quality of life.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, abatacept, treatment.

боли и воспаления суставов) и даже отдаленный (снижение риска инвалидности) прогноз у многих пациентов, в целом результаты лечения ЮРА до недавнего времени не внушали оптимизма [2, 3]. Примерно у половины больных иммунодепрессанты недостаточно эффективно контролируют клинические проявления ЮРА и прогрессирование деструктивного процесса в суставах, часто вызывают побочные реакции, ограничивающие возможность применения этих препаратов в дозах, необходимых для достижения стойкого клинического эффекта [2, 3].

Последним достижением терапии артритов является применение генно-инженерных биологических препаратов, что стало возможным благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания. Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов теоретически хорошо обосновано и позволяет существенно повысить эффективность фармакотерапии ревматоидного артрита [3, 4].

По современным представлениям, одну из ключевых ролей в патогенезе ЮРА, играют Т клетки [5]. По данным исследований последних лет установлено, что для оптимальной активации Т лимфоцитов требуется, как минимум, 2 сигнала. Один из них реализуется в процессе взаимодействия Т-клеточных рецепторов с молекулами главного комплекса гистосовместимости, экспрессирующимся на мембране антиген-презентирующих клеток (АПК), другой — за счет взаимодействия так называемых ко-стимулирующих рецепторов на Т клетках и соответствующих лигандов на АПК. Ключевой ко-стимуляторный сигнал обеспечивается за счет взаимодействия CD28 на Т лимфоцитах и CD80/CD86 на АПК. При этом если CD28 постоянно экспрессируется на наивных CD4+ и CD8+ Т клетках, то CD80 и CD86 — только после стимуляции АПК [5]. При наличии обоих сигналов Т лимфоциты подвергаются пролиферации и синтезируют цитокины, которые, в свою очередь, активируют другие клетки иммунной системы, и прежде всего макрофаги. В отсутствии ко-стимуляторного сигнала Т лимфоциты теряют способность эффективно «отвечать» на антигенные стимулы и подвергаются апоптозу [5].

Наиболее мощным физиологическим ингибитором взаимодействия CD28-CD80/CD86 является CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) — рецептор для CD80/CD86, который экспрессируется после активации АПК и взаимодействует с этими лигандами с более высокой авидностью (примерно в 500–2500 раз выше), чем CD28. Эта молекула рассматривается, как негативный регуляторный рецептор, который ограничивает неконтролируемую активацию Т клеток в процессе иммунного ответа [5].

Учитывая весомую роль Т лимфоцитов в развитии ЮРА, одним из перспективных направлений лечения этого заболевания является блокирование ко-стимуляции Т лимфоцитов. Именно с этой целью и был создан абатацепт — полностью человеческий рекомбинантный растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена CTLA4 человека и модифицированного Fc фрагмента IgG1. Важно отметить, что модифицированный Fc фрагмент очень слабо связывается с CD64 и не связывается с CD16 и CD32, что препятствует развитию антитело-зависимой и комплемент-зависимой клеточной цитотоксичности, приводящей к цитолизу [6–15]. Как и нативный CTLA4, этот белок связывается с более высокой авидностью с CD80/CD86, чем с CD28, и блокирует активацию Т лимфоцитов [16–27]. За счет угнетения активации и пролиферации Т лимфоцитов абатацепт уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов и аутоантител, не разрушая при этом Т лимфоциты и другие лейкоциты.

Эффективность абатацепта была продемонстрирована в открытых нерандомизированных и рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых с ревматоидным артритом и детей с ЮРА [19–25]. Представляет интерес исследование AIM по оценке эффективности абатацепта у пациентов с ревматоидным артритом, рефрактерным к терапии метотрексатом [17]. По дизайну это было рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, длительностью 1 год. Все 652 пациента с активным ревматоидным артритом, ранее не получавшие биологические агенты, были рандомизированы на 2 группы: больные первой группы получали абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела в сочетании с метотрексатом ($n = 433$), пациенты второй группы — плацебо в сочетании с метотрексатом ($n = 219$). Продолжительность болезни у больных первой группы составила 8,5 лет, у больных второй группы — 8,9 года. Через год терапии 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) было зарегистрировано у 73% пациентов, лечившихся абатацептом, и у 40% больных, получавших плацебо ($p < 0,001$), 50% улучшение — у 48 и 18% ($p < 0,001$), 70% улучшение — у 29 и 6% больных ($p < 0,001$), соответственно. В этом исследовании было показано, что абатацепт также замедляет процесс костно-хрящевой деструкции, о чем свидетельствует тот факт, что у 50% больных, лечившихся абатацептом, было зарегистрировано улучшение по данным модифицированного теста Шарпа в сравнении с аналогичным показателем у пациентов, получавших плацебо ($p = 0,029$) [17].

Эффективность абатацепта у детей была изучена в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 190 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет с различными формами ювенильного идиопатического артрита (олигоартрит, полиартрит РФ– и РФ+, системный вариант без системных проявлений) [25]. Критериями включения в открытую фазу были неэффективность одного из иммунодепрессантов или биологического агента, наличие не менее 2 суставов с активным артритом и 2 суставов с нарушением функции при скрининге, а также поражение не менее 5 суставов в анамнезе. Абатацепт вводился внутривенно из расчета 10 мг/кг массы тела, но не более 1000 мг, в течение 30 мин по схеме: 0–2–4–я нед и далее каждые 4 нед. Первую фазу исследования завершили 170 (90%) из 190 пациентов. К окончанию открытой фазы исследования (через 4 мес) 30% улучшение по педиатрическим критериям АКР было зарегистрировано у 123 (65%) пациентов, 50% улучшение — у 95 (50%) детей, 70% улучшение — у 54 (28%), 90% улучшение — у 24 (13%) [25]. Из 133 (70%) детей, ранее не лечившихся ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО), 30% и более улучшение по педиатрическим критериям АКР наблюдалось в 101 (76%) случае и лишь у 22 (39%) из 57 детей, ранее получавших анти-ФНО терапию. В двойную слепую плацебоконтролируемую фазу из 190 детей было включено 122 ребенка, у которых было зарегистрировано 30% улучшение по педиатрическим критериям АКР; из них 60 детей получали абатацепт и 62 ребенка — плацебо. Целью второй фазы являлось сравнение времени развития обострений у больных, лечившихся абатацептом и плацебо. Через 6 мес наблюдения доля детей с обострением, получавших абатацепт, была достоверно меньше, чем доля детей, лечившихся плацебо (20 и 53% в конце двойного слепого периода, соответственно) [25]. Показатели активности болезни несколько снизились или были стабильными в группе детей, лечившихся аба-

тацептом, и ухудшились у пациентов в группе плацебо. Через 6 мес терапии 30% улучшение по педиатрическим критериям АКР было зарегистрировано у 82% детей, лечившихся абатацептом и у 69% детей, получавших плацебо. Согласно педиатрическим критериям АКР 50, 70 и 90% улучшение было зарегистрировано у 77, 53 и 40% детей, лечившихся абатацептом. В группе детей, получавших плацебо, ответ на терапию был хуже в сравнении с аналогичным показателем на момент включения в двойную слепую фазу исследования [25]. Наряду с высокой эффективностью в проведенном исследовании отмечалась и хорошая переносимость препарата.

Все вышеизложенное послужило основанием для начала изучения эффективности абатацепта у больных ювенильным артритом в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН. В данном сообщении нами представлен клинический пример наблюдения за пациенткой, получающей терапию абатацептом.

Больная С., 14 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с сентября 2010 г. Из анамнеза известно, что девочка родилась в срок, от третьей беременности, протекавшей на фоне железодефицитной анемии и токсикоза в первой половине. Масса при рождении составила 3350 г, длина тела — 51 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Девочка была приложена к груди в первые сутки. На грудном вскармливании находилась до 6 мес. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Вакцинация проводилась по календарю. Перенесенные заболевания — острые респираторные инфекции 1–2 раза в год, инфекция мочевыводящих путей в 4 года. Родители девочки практически здоровы. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Девочка заболела в возрасте 12 лет, когда без видимых провоцирующих факторов у нее появилась отечность и болезненность в лучезапястных и голеностопных суставах. Родители ребенка обратились в детскую поликлинику по месту жительства, где педиатром был выставлен диагноз «Реактивный артрит»; девочка была госпитализирована в стационар по месту жительства. В стационаре пациентке была назначена антибактериальная терапия препаратами цефалоспоринового ряда, нестероидные противовоспалительные препараты. На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось, и больная была выписана домой.

Однако, через 2 недели после выписки из стационара, у девочки возобновились боли в лучезапястных и голеностопных суставах, а также появилась отечность и болезненность в пястнофаланговых и проксимальных межфаланговых суставах кистей, боли и ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника. Также девочку беспокоила длительная утренняя скованность, продолжительностью более 3 часов. Больная была вновь госпитализирована в стационар по месту жительства, где при обследовании выявили высокую сывороточную концентрацию ревматоидного фактора — 228 МЕ/л (норма < 20 МЕ/л). Девочке был выставлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит» и начата пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю. Пульс-терапия метотрексатом проводилась пациентке на протяжении 8 последовательных недель, а затем доза метотрексата была снижена до 15 мг/м² поверхности тела в неделю. Терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю проводилась пациентке в течение 3 мес.

Несмотря на лечение, у больной сохранялась высокая воспалительная активность заболевания, скованность и нарушение функций в пораженных суставах. Недостаточная эффективность проводимой терапии послужила основанием для назначения девочке комбинированной иммуносупрессивной терапии метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю и лефлуномидом в дозе 20 мг/сут через 6 мес от дебюта заболевания. На фоне комбинированной терапии метотрексатом и лефлуномидом отмечено улучшение состояния пациентки — продолжительность утренней скованности сократилась до 60 мин, уменьшилась интенсивность болей в лучезапястных, голеностопных и мелких суставах кистей, увеличился объем движений в шейном отделе позвоночника. Однако через месяц от начала комбинированной иммуносупрессивной терапии лефлуномидом и метотрексатом девочка отметила резкое снижение аппетита, вплоть до полной анорексии, также у нее появились боли в животе, жидкий стул, за месяц больная похудела на 1,5 кг. В сентябре 2010 г. больная была впервые госпитализирована в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН. При поступлении состояние девочки было расценено как среднетяжелое — обращали внимание следы хронической интоксикации, резкий дефицит массы тела (более 15%).

Суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением суставов верхних и нижних конечностей. При осмотре выявлялось ограничение при открывании рта за счет поражения челюстно-височных сочленений, больше справа, легкая припухлость правого челюстно-височного сустава. Также обращало внимание ограничение сгибания и разгибания в шейном отделе позвоночника; припухлость обоих лучезапястных суставов с ограничением тыльного сгибания; веретенообразная деформация II–IV проксимальных межфаланговых суставов кистей. Поражение голеностопных суставов проявлялось умеренной отечностью с выраженным ограничением функции и болезненностью при движении; выявлена формирующаяся деформация по типу *hallux valgus* плюснефаланговых суставов первых пальцев стоп.

Девочке было проведено обследование по плану, принятому в ревматологическом отделении: клинический, биохимический и иммунологический анализы крови, клинический анализ мочи, исследование крови на наличие антител к бактериям кишечной группы (иерсиниоз, псевдотуберкулез, сальмонеллез, дизентерия), хламидиям, микоплазмам, уреоплазме; электрокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца, суставов, рентгенологическое исследование пораженных суставов, компьютерная томография органов грудной клетки, эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов ЖКТ. Были выявлены следующие изменения: в клиническом анализе крови — ускорение СОЭ до 30 мм/ч, снижение содержания гемоглобина до 100 г/л, увеличение числа тромбоцитов до 504×10^9 /л. При иммунологическом исследовании крови сывороточная концентрация ревматоидного фактора составила 148 МЕ/мл (норма < 20 МЕ/мл), С-реактивного белка (СРБ) — 6,81 мг/мл (норма < 1,0 мг/мл), антитела к циклическому цитруллиновому пептиду — 86,1 Ед/мл (норма < 10 Ед/мл) (табл.).

По данным эзофагогастродуоденоскопии был выявлен эрозивный бульбит, гастродуоденит, ассоциированный с хеликобактерной инфекцией.

Результаты реакции Манту и компьютерной томографии органов грудной клетки позволили исключить туберкулезную инфицированность.

ОРЕНСИЯ® –

**время новых возможностей
терапии РА и ЮИА**



 **ОРЕНСИЯ®**
(абатацепт)
Откройте новые возможности



Bristol-Myers Squibb

Адрес: ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 9
Телефон: +7 (495) 755-92-67

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии абатацептом у больной С.

Показатель	До терапии абатацептом	Через 6 нед от начала терапии	Через 16 нед от начала терапии
Длительность утренней скованности, мин	60	30	0
Число суставов с активным артритом, абс.	24	14	0
Число суставов с нарушением функции, абс.	22	10	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка врача), баллы	80	20	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка родителя), баллы	50	10	5
Индекс качества жизни СНАQ, баллы	1,4	–	0
СОЭ, мм/ч	30	15	10
Гемоглобин, г/л	105	110	128
Ревматоидный фактор, МЕ/л (норма < 20 МЕ/л)	148	–	< 20
СРБ, мг/л (норма < 1 мг/л)	6,81	–	< 1,0
АЦЦП (норма < 10 Ед/мл)	86,1	–	< 7

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (минимально возможное значение — 0, максимальное — 100 баллов); АЦЦП — антитела к циклическому цитруллиновому пептиду.

Рис. 1. Ограничение открывания рта у больной С. за счет поражения челюстно-височных сочленений (А) и полное восстановление функции челюстно-височных суставов через 16 нед терапии абатацептом



Рис. 2. Ограничение функций лучезапястных и мелких суставов кистей у больной С. до начала лечения (А) и их восстановление через 16 нед терапии абатацептом (Б)



На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторных и инструментальных методов исследования был подтвержден основной диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит».

Девочке была проведена эрадикационная терапия, включавшая применение ингибиторов протонной помпы, гастропротекторов и антибактериальных препаратов широкого спектра действия. На время проведения эрадикационной терапии иммунодепрессанты были отменены. Анализ предшествующей терапии ЮРА свидетельствовал о низкой эффективности монотерапии метотрексатом и умеренной эффективности комбинированной иммуносупрессивной терапии лефлуномидом и метотрексатом. Кроме того, на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии у девочки развилась анорексия со снижением массы тела, диарея, что может быть связано с нежелательными явлениями на фоне применения лефлуномида. Лефлуномид был отменен и продолжена монотерапия метотрексатом.

Учитывая сохраняющийся активный полиартикулярный суставной синдром и высокие лабораторные показатели активности заболевания, в том числе высокий сыровоточный уровень ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллиновому пептиду, было принято решение о назначении блокатора ко-стимуляции Т лимфоцитов — препарата абатацепт (Оренсия, Bristol Myers Squibb).

До начала терапии абатацептом состояние ребенка расценивалось как среднетяжелое: отмечались утренняя скованность в течение 60 мин, слабость, артралгии. Девочку беспокоили боли и ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника, ограничение в открывании рта за счет поражения челюстно-височных сочленений (рис. 1 А). Обращали на себя внимание припухлость лучезапястных и мелких суставов кистей с болью и ограничением движений в них (рис. 2–3 А). У девочки была нарушена походка за счет поражения голеностопных суставов.

Отмечались высокие лабораторные показатели активности болезни (см. табл.). Оценка функционального статуса пациентки показала выраженную функциональную недостаточность: по опроснику CHAQ (Children Health Assessment Questionnaire) индекс составил 1,5. Девочка являлась ученицей восьмого класса, но была переведена на домашнее обучение в связи с тяжелым поражением опорно-двигательного аппарата.

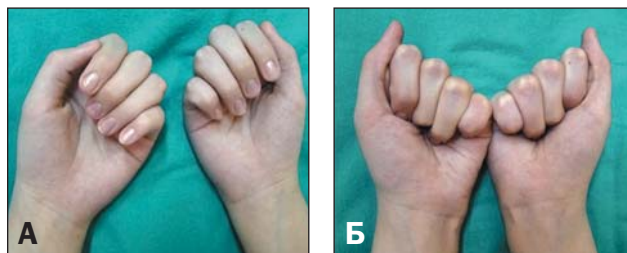
29 сентября 2010 г. пациентке было проведено первое введение абатацепта в дозе 10 мг/кг массы тела на введение. В дальнейшем препарат вводился по схеме: 0–2–4-я недели, далее каждые 4 нед. Девочка также продолжила получать терапию метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно. Нежелательных явлений на введение абатацепта отмечено не было. После выписки из ревматологического отделения НЦЗД РАМН девочка продолжала терапию абатацептом по месту жительства. К настоящему моменту больная получает терапию абатацептом в течение 16 нед.

Анализ темпов развития эффекта лечения абатацептом показал, что уже через 2 нед после второй инфузии препарата значительно уменьшилась выраженность боли в суставах. Через 1,5 мес от начала терапии купировалась утренняя скованность, девочка начала легко вставать по утрам после сна (см. табл.).

При повторной госпитализации в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН отмечена выраженная положительная динамика в состоянии девочки: восстановился объем движений в шейном отделе позвоночника, значительно улучшилось открывание рта (рис. 1 Б), движения в суставах стали безболезненными, купированы экссудативные изменения в лучезапястных и мелких суставах кистей (рис. 2–3 Б). Также полностью купированы воспалительные изменения в голеностопных суставах.

Снизилась активность заболевания, оцененная с помощью визуальной аналоговой шкалы как врачом, так и родителем пациентки. В клиническом анализе крови через 6 нед от начала терапии повысился уровень гемоглобина, нормализовались СОЭ и сывороточная концентрация СРБ (см. табл.). Анализ качества жизни показал, что уже через 16 нед от начала лечения абатацептом повысилось качество жизни девочки по опроснику CHAQ (см. табл.).

Рис. 3. Поражение мелких суставов кистей у больной С. до начала лечения (А) и восстановление их функций через 16 нед терапии абатацептом (Б)



По педиатрическим критериям АКР к 6 нед терапии абатацептом удалось достичь 50% улучшения, а к 16 нед — 90% улучшения в состоянии здоровья ребенка, что соответствует неактивной стадии заболевания.

На фоне проводимой терапии абатацептом развития нежелательных явлений зафиксировано не было. У девочки полностью нормализовался аппетит, за время терапии абатацептом пациентка прибавила в массе 2,5 кг, выросла на 3 см. При контрольной эзофагогастродуоденоскопии эрозивных и язвенных изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ не выявлялось.

Таким образом, через 16 нед от начала терапии абатацептом (Оренсия) у нашей пациентки зафиксирована стадия неактивной болезни, а также существенно повысилось качество жизни. Снижение активности заболевания на фоне лечения ингибитором ко-стимуляции Т лимфоцитов позволило девочке вести нормальный образ жизни, ежедневно посещать школу и общаться со сверстниками. Анализ представленного клинического случая демонстрирует высокую эффективность абатацепта у больной ЮРА с тяжелым полиартикулярным поражением суставов. Терапия абатацептом позволила не только восстановить функциональную активность пациентки, но и добиться сероконверсии заболевания — при контрольном иммунологическом исследовании ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллиновому пептиду в сыворотке крови не определялись. Таким образом, применение абатацепта может быть перспективно при серопозитивном варианте ювенильного артрита, способствуя улучшению функционального статуса пациентов и сероконверсии заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. eds. Textbook of paediatric rheumatology, 5th Ed. — Elsevier Saunders, 2005.
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под ред. А.А. Баранова. — М., 2007. — С. 325–339.
3. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2000; 43 (8): 1849–57.
4. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // *Lancet.* — 2007; 369: 767–778.
5. Насонов Е.Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита — блокада ко-стимуляции Т-лимфоцитов // *Русский медицинский журнал.* — 2009; 17 (3): 2–7.

6. Davies P., Zhou L., Abraham R. Abatacept binds to the Fc receptor CD64 but does not mediate complement-dependent cytotoxicity or antibody-dependent cellular cytotoxicity // *J. Rheumatol.* — 2007; 34: 280–289.
7. Linsley P.S., Brady W., Urnes M. et al. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7 // *J. Exp. Med.* — 1991; 174 (3): 561–569.
8. Webb L.M., Walmsley M.J., Feldmann M. Prevention and amelioration of collagen-induced arthritis by blockade of the CD28 co-stimulatory pathway: requirement for both B7-1 and B7-2 // *Eur. J. Immunol.* — 1996; 26: 2320–2328.
9. Moreland L.W., Alten R., Bosch F. et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, doubleblind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion // *Arthritis Rheum.* — 2002; 46: 1470–1479.

10. Kremer J.M., Westhovens R., Leon M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig // N. Engl. J. Med. — 2003; 349: 1907–1915.
11. Kremer J.M., Dougados M., Emery P. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. — 2005; 52: 2263–2271.
12. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W. et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial // Ann. Intern. Med. — 2006; 144: 865–876.
13. Genovese M.C., Becker J.C., Schiff M. et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition // N. Engl. J. Med. — 2005; 353: 1114–1123.
14. Schiff M.H., Pritchard C., Huffstutter J.E. et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-TNF therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (11): 1708–14.
15. Schiff M., Keiserman M., Coddling C. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate // Ann. Rheum. Dis. — 2008; 67: 1096–1103.
16. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W. et al. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate // Arthritis Rheum. — 2008; 58: 953–963.
17. Genant H.K., Peterfy C.G., Westhovens R. et al. Abatacept inhibits structural damage progression in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial // Ann. Rheum. Dis. — 2008; 67: 1084–1089.
18. Weinblatt M., Combe B., Covucci A. et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study // Arthritis Rheum. — 2006; 54: 2807–2816.
19. Weinblatt M., Schiff M., Goldman A. et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial // Ann. Rheum. Dis. — 2007; 66: 228–234.
20. Westhovens R., Robles M., Ximenes A.D. et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (12): 1870–7.
21. Emery P., Durez P., Dougados M. et al. Efficacy of abatacept in delaying the development of rheumatoid arthritis (RA) in adult patients with undifferentiated inflammatory arthritis at high risk of developing RA [OP-0130] // Ann. Rheum. Dis. — 2008; 67 (Suppl. II): 89.
22. Westhovens R., Kremer J., Moreland L. et al. Durable impact on disease activity and consistent safety through 5 years in abatacept-treated RA patients background methotrexate [FR10171] // Ann. Rheum. Dis. — 2008; 67 (Suppl. II): 341.
23. Weisman M.H., Durez P., Hallegua D. et al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 2006; 33: 2162–2166.
24. Sibilia J., Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 2007; 25 (Suppl. 46): 46–56.
25. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P. et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial // Lancet. — 2008; 372 (9636): 383–391.

Из истории медицины



Луи Пастер

У прививки — юбилей

Бешенство в отличие от многих инфекционных заболеваний нельзя назвать «бичом народов» — оно никогда не выливалось в масштабные эпидемии. Но во все времена заболевание приводило людей в ужас своей бескомпромиссностью. Если у человека появлялся хоть один симптом бешенства, шансов выжить у него не было. Даже сейчас известны лишь восемь случа-

ев выздоровления людей от бешенства. Все, что можно сделать для человека, укушенного бешеным животным, — успеть ввести вакцину до начала проявления симптомов.

Такая вакцина появилась 125 лет назад. Именно в 1885 году к Луи Пастеру привели 9-летнего Йозефа Майстера, искусанного бешеной собакой. Игнорируя риск неудачи, Пастер решил помочь отчаявшейся матери больного. Несмотря на тяжесть укусов, мальчик остался здоров. Эта дата вошла в историю как первая вакцинация человека против бешенства.

Чтобы оценить важность проделанной Луи Пастером операции, достаточно упомянуть о рекомендациях по предупреждению и лечению бешенства в те времена, которые были весьма жестокими: от уничтожения взбесившихся животных до надразов под языком (чтоб «выпустить злого червя») и прижигания каленым железом мест укуса.

Вскоре после первых сообщений о прививках Пастера из разных стран к нему начали приезжать пострадавшие от укусов бешеных животных. Уже к 1 марта 1886 года в Париже было с успехом вакцинировано 350 человек. Россия стала второй после Франции страной, где прививки против бешенства быстро нашли применение. Тем не менее находилось и множество недоброжелателей, которые считали прививки столь же опасными, как и укусы бешеных животных. Тема бешенства получила новое звучание в прессе. На Пастера рисовали карикатуры. Человек, который

зажег на небосклоне науки целое созвездие ярчайших открытий, отстаивал свои истины в утомительных спорах и очень болезненно реагировал на неоднозначные мнения относительно его прививки. Надо сказать, что таким настроениям во многом способствовало предположение известного микробиолога Роберта Коха, которое сводилось к следующей мысли: для того чтобы применять вакцину, необходимо точно знать, была ли бешеной собака, укусившая пациента. Если бешенство только подозревается, а на самом деле животное здорово, то смертельной может оказаться сама вакцина.

Ошибочность этого мнения пытался доказать никому в ту пору неизвестный врач Эммерих Ульман. Он явился к Пастеру и спросил, знаком ли тот с мнением Коха. Получив утвердительный ответ, он заявил, что убежден в правильности проводимых Пастером прививок и готов предоставить себя для эксперимента. Э. Ульману, которого не кусало никакое животное, была сделана предохранительная прививка. В последующие дни Ульману сделали еще 10 прививок, и он остался здоров. Благодаря этому эксперименту вакцина получила широкое распространение.

За прошедшие 125 лет ученые значительно продвинулись в познании болезни и создании средств защиты. Однако и в наше время недопустимо пренебрежительно относиться к опасности: от бешенства ежегодно погибает больше сотни человек, а число вынужденно привитых составляет миллионы.

А.И. Лобанов, О.Г. Лобанова

Городская клиническая больница № 4, Ижевск

Геморрагическая болезнь новорожденных с поздним дебютом

Контактная информация:

Лобанов Александр Иванович, врач-реаниматолог высшей категории отделения реанимации 4-й Городской клинической больницы г. Ижевска

Адрес: 426006, Ижевск, ул. Баранова, д. 40, тел.: (3412) 71-17-15, e-mail: goldenheart2@yandex.ru

Статья поступила: 17.08.2009 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

В статье рассмотрены проблемы геморрагической болезни новорожденных с поздним дебютом. В настоящее время в роддомах профилактика геморрагической болезни проводится не всем новорожденным. Проведен клинический анализ 9 случаев болезни. Опасной особенностью позднего проявления геморрагической болезни (после месяца жизни) является развитие массивных внутримозговых кровоизлияний на фоне повышенной кровоточивости. Для позднего возникновения геморрагий вследствие дефицита витамина К характерно сочетание трех факторов: отсутствие профилактики геморрагической болезни, грудное вскармливание ребенка и транзиторный холестаз.

Ключевые слова: новорожденные, геморрагическая болезнь, витамин К, естественное вскармливание, транзиторный холестаз, внутримозговое кровоизлияние, протромбиновый индекс.

167

В практике детского реаниматолога нетравматические внутримозговые кровоизлияния у детей первых месяцев жизни встречаются достаточно редко. Установить истинную причину кровоизлияния не всегда возможно. Вместе с тем известно, что одной из причин развития внутримозговых кровоизлияний у детей первых месяцев жизни является поздняя геморрагическая болезнь новорожденных (ГБН). Предвидеть развитие позднего дебюта болезни невозможно, поэтому профилактика ГБН на этапе родильного дома чрезвычайно важна. Предшествует развитию ГБН у новорожденных, особенно тех, кто находится на естественном вскармливании, дефицит витамина К: в гепатоците нарушается гамма-карибоксилирование витамин К-зависимых факторов свертывания крови. В результате не подвергавшиеся карбоксилированию факторы утрачивают способность участвовать в процессе свертывания крови.

Иммунологически они обнаруживаются в крови в нормальном количестве, в виде некарибоксилированных и нефункционирующих молекул, обозначаемых в литературе аббревиатурой PIVKA (*Protein-Induced by Vitamin K Absence*) [1]. Эти неполноценные факторы свертывания не способны качественно влиять на процессы коагуляции крови, что приводит к развитию ГБН. Наиболее опасное проявление этой патологии — внутримозговое кровоизлияние, возникающее на фоне общей кровоточивости (кожных геморрагий, желудочно-кишечных кровотечений).

За период с 2004 по 2008 гг. в отделение реанимации ГКБ № 4 г. Ижевска были госпитализированы 9 детей с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями. Возраст пациентов составлял от 1 до 2,5 мес жизни. Шестеро детей госпитализированы из дома и трое — из стационаров города.

A.I. Lobanov, O.G. Lobanova

4th City Clinical Hospital, Izhevsk

Hemorrhagic disease of newborns with late debut

The article describes the problems of hemorrhagic disease of newborns with late debut. Prophylaxis of hemorrhagic disease in maternity hospital is performed for not all newborns. The clinical analysis of 9 cases of disease is performed. Dangerous feature of late debut of hemorrhagic disease (after 1st month of living) is the development of massive intracranial hemorrhage on the basis of hemorrhagic diathesis. Late debut of hemorrhage as a result of vitamin K deficiency is characterized with three factors: absence of hemorrhagic disease prophylaxis, breast feeding of a child and transitory cholestasis.

Key words: newborns, hemorrhagic disease, vitamin K, breast feeding, transitory cholestasis, intracranial hemorrhage, protrombin index.

Анамнез

При сборе анамнеза было выяснено, что все дети — от практически нормально протекавшей беременности, срочных родов, находившиеся на естественном вскармливании. В роддоме всем новорожденным была проведена вакцинация от гепатита В и БЦЖ. Профилактическое введение менадиона натрия (Викасол) новорожденным не проводилось. На 5–7 сут все дети были выписаны домой. В дальнейшем 2 ребенка были привиты от гепатита В дважды.

Клиника дебюта

Начало заболевания протекало практически одинаково у всех детей. За 1–2 дня до возникновения внутричерепного кровоизлияния на коже или слизистой ротовой полости появлялись геморрагические элементы (табл. 1). Единичные глубокие экхимозы диаметром от 5 до 20 мм обнаруживались родителями чаще на конечностях, реже — на туловище. Мелкие множественные кровоизлияния на слизистой ротовой полости выявлялись уже при осмотре в реанимации. У одного больного ребенка была обнаружена кровь в стуле и отмечалась длительная кровоточивость из места инъекции при повторной вакцинации от гепатита В. При консультации хирургом патологии не выявлено.

У всех больных внутричерепное кровоизлияние манифестировало внезапным, болезненным, но недлительным плачем. У 8 детей сразу появилась постоянная и упорная рвота, в двух случаях — с примесью крови. Рвота не отмечалась только у одного ребенка. Вначале дети проявляли периодическое беспокойство, начинали стонать, отказывались от кормления, затем становились апатичными и безучастными к окружающему. У 7 детей отмечались тонические судороги. Нарастала резкая бледность кожи. Кратковременная субфебрильная температура сменялась гипотермией. Практически все дети были очень поздно госпитализированы: время, проведенное дома от момента возникновения кровоизлияния до госпитализации, составляло от одних суток и более.

При поступлении в реанимационное отделение 8 детей находились в крайне тяжелом состоянии. У всех определялась декомпенсация легочной вентиляции, расстройства системного кровообращения, очаговая и общемозговая неврологическая симптоматика, нарушения коагуляционного гемостаза. В 6 случаях у поступивших было редкое, аритмичное дыхание или его полное отсутствие. В 2 случаях дыхательные нарушения были только в виде выраженного тахипноэ (частота дыхания — в пределах 100/мин). У всех пациентов отмечалась резкая бледность кожи и слизистых с цианотичным оттенком, а также кровоточивость из мест инъекций. У 2 детей наблюдались признаки невыраженного легочного и желудочного кровотечения, в виде геморрагического отделяемого из эндотрахеальной трубки и желудочного зонда. У 8 детей при поступлении сохранялся легкий желтушный оттенок кожи. Дефицит объема циркулирующей крови составлял от 30 до 39% от нормы (норма ОЦК у детей первых месяцев жизни — 85 мл/кг; $ОЦК_{факт} = \text{масса тела/весовая часть ОЦК по гематокриту в таблице}$). Артериальное давление колебалось от 80/40 до 110/72 мм рт. ст. В 7 случаях у детей отмечалась тахикардия с глухостью сердечных тонов. В неврологическом статусе у 6 детей наблюдались нарушения центральной регуляции дыхания. Патологические

формы дыхания в виде выраженного брадипноэ или апноэ у этих детей развились еще до момента госпитализации и продолжали прогрессировать до полной утраты автоматического дыхания. Стволовые рефлексы со слизистых (роговицы, глотки, трахеи) не вызывались. Отмечалась резкая сухость и отек слизистых ротовой полости, склер. Отсутствовал окулоцефалический рефлекс. Выявлялся фиксированный, двусторонний, паралитический мидриаз, диффузная мышечная атония. У всех детей большой родничок был выбухающим, плотным на ощупь, с отсутствием пульсации. Отмечалась резкая гипотермия кожи головы. У 5 детей отмечались приступы горметонии (периодическое тоническое напряжение мышц конечностей и туловища, возникающее на фоне мышечной атонии спонтанно или под влиянием раздражителей, длящееся не более 10 с). В данном случае появление горметонии связано с повреждением ствола на уровне среднего мозга и моста вследствие транстенториального вклинения, когда происходит функциональное разобщение ствола и полушарий большого мозга. По мере углубления комы приступы горметонии прекращались. Таким образом, у всех 6 больных была констатирована кома 3 степени (запредельная). Все больные, поступившие в отделение реанимации в состоянии запредельной комы, погибли. У двоих детей при поступлении в реанимацию была констатирована кома 1–2 степени. Отмечались тонические судороги, преходящие симптомы поражения III, VI, VII пары черепно-мозговых нервов, тахипноэ. Большой родничок был плотным, выбухающим, но с сохранением пульсации. Реакция зрачков на свет, стволовые рефлексы со слизистых (роговицы, глотки, трахеи), окулоцефалический рефлекс — оставались сохраненными. У одного больного в неврологическом статусе — признаки умеренно выраженной внутричерепной гипертензии.

Лабораторное обследование

В анализах периферической крови у большинства больных отмечалось значительное снижение уровня гемоглобина (табл. 2). У всех пациентов время свертывания крови (по Моравицу) было резко удлинено. Протромбиновый индекс определялся только у одного больного и был снижен. Количество тромбоцитов было нормальным или повышенным, и имело тенденцию к еще большему повышению в течение суток. Нормальные показатели фибриногена отмечались у 4 больных, у остальных фибриноген не определялся. Прямой билирубин оставался повышенным у 8 детей, печеночные ферменты незначительно повышены — у 1.

Диагностика

У всех детей были выявлены субарахноидальные кровоизлияния. В 8 случаях кровоизлияния были массивными. Диагностика внутричерепных кровоизлияний осуществлялась на основании анамнеза, клинических данных и ультразвуковых исследований. Проведение нейровизуальных методов исследования (КТ, МРТ головного мозга) у подавляющего большинства пациентов было невозможно из-за крайне тяжелого состояния больных. У 3 пациентов после стихания кровоточивости, когда не была запредельно выражена внутричерепная гипертензия (необратимый отек мозга), кровоизлияние подтверждалось люмбальной пункцией (через сутки). Ликвор чаще вытекал под низким или нормальным давлением, красно-бурого цвета. При

Таблица 1. Клиническая характеристика детей с поздней геморрагической болезнью новорожденных

Возраст	Время поступления (от начала кровоизлияния)	Геморрагические проявления	Дыхание	Кровообращение	Общегемоглобиновая симптоматика (уровень сознания)	Очаговая неврологическая симптоматика	Исход заболевания
2 мес 20 дней	Через 1,5 сут	Экхимозы на конечностях, кровотоочивость из мест инъекций, желудка, трахеи	Апноэ	ЧСС — 210 уд/мин, АД — 92/61 мм рт. ст.	Запредельная кома	Атония, арефлексия, фиксированный мидриаз	Летальный
1 мес 15 дней	Через 2 сут	Экхимозы на конечностях, кровотоочивость из мест инъекций	Апноэ	ЧСС — 180 уд/мин, АД — 111/72 мм рт. ст.	Запредельная кома	Горметония, затем атония, арефлексия, фиксированный мидриаз	Летальный
1 мес 8 дней	Через 1 сут	Экхимозы на конечностях, кровоизлияния во рту, кровотоочивость из мест инъекций	Брадикардное	ЧСС — 160 уд/мин, АД — 96/42 мм рт. ст.	Запредельная кома	Горметония, затем атония, арефлексия, фиксированный мидриаз	Летальный
1 мес 20 дней	Через 1,5 сут	Экхимоз на грудной клетке, кровотоочивость из мест инъекций, желудка	Брадикапноэ	ЧСС — 100 уд/мин, АД — 95/48 мм рт. ст.	Запредельная кома	Горметония, затем атония, арефлексия, фиксированный мидриаз	Летальный
1 мес 16 дней	Через 2,5 сут	Экхимозы на конечностях, кровоизлияния во рту, кровотоочивость из мест инъекций, трахеи	Апноэ	ЧСС — 180 уд/мин, АД — 77/42 мм рт. ст.	Запредельная кома	Горметония, затем атония, арефлексия, фиксированный мидриаз	Летальный
1 мес 10 дней	Через 1 сут	Экхимозы на конечностях, кровотоочивость из мест инъекций, стул с кровью	Брадикапноэ	ЧСС — 160 уд/мин, АД — 93/52 мм рт. ст.	Запредельная кома	Горметония, затем атония, арефлексия, фиксированный мидриаз	Летальный
1 мес	Через 2 сут	Экхимозы на конечностях, кровоизлияния во рту, кровотоочивость из мест инъекций	Тахипноэ	ЧСС — 170 уд/мин, АД — 95/34 мм рт. ст.	Умеренная кома 1 ст.	Судороги тонические, расходящееся косоглазие	Полное выздоровление
1 мес 11 дней	Через 2 сут	Экхимозы на конечностях, кровоизлияния во рту, кровотоочивость из мест инъекций	Тахипноэ	ЧСС — 130 уд/мин, АД — 79/55 мм рт. ст.	Умеренная — глубокая кома 2 ст.	Частые генерализованные судороги, сходящееся косоглазие	С грубым неврологическим дефицитом
1 мес 6 дней	Через 1,5 сут	Экхимоз на конечности, кровотоочивость из мест инъекций	Нет нарушений	ЧСС — 170 уд/мин, АД — 82/55 мм рт. ст.	Умеренный гипертензионный синдром	Нет нарушений	Полное выздоровление

Таблица 2. Значения лабораторных показателей у детей с поздней ГБН

Возраст	Нь (норма 126–142 г/л)	Время свертывания крови (по Моравицу; норма 2–6 мин)	Протромбиновый индекс (норма 80–100%)	Тромбоциты (норма 150–400 тыс.)	Фибриноген (норма 1,5–3,0 г/л)	Билирубин (норма: прямой — 0,85–3,4 ммоль/л, непрямой — 2,56–10,3 ммоль/л)	Печеночные ферменты (норма: АлТ — ≤ 60 Ед/л, АсТ — ≤ 84 Ед/л)
2 мес 20 дней	62	> 8	Не определяется	492	2,6	прямой — нет, непрямой — 20	АлТ — 27, АсТ — 38
1 мес 15 дней	65	> 8	Не определяется	660	2,2	прямой — 25, непрямой — 8	АлТ — 28, АсТ — 30
1 мес 8 дней	65	> 8	Не определяется	340	1,5	прямой — 16, непрямой — 32	АлТ — 20, АсТ — 35
1 мес 20 дней	63	> 8	Не определяется	535	Не определяется	прямой — 17, непрямой — 28	АлТ — 85, АсТ — 107
1 мес 16 дней	61	> 8	Не определяется	284	Не определяется	прямой — 20, непрямой — 40	АлТ — 29, АсТ — 36
1 мес 10 дней	57	> 8	Не определяется	532	Не определяется	прямой — 12, непрямой — 45	АлТ — 35, АсТ — 38
1 мес	58	> 8	Не определяется	217	Не определяется	прямой — 13, непрямой — 10	АлТ — 18, АсТ — 30
1 мес 11 дней	80	> 8	Не определяется	571	Не определяется	прямой — 27, непрямой — 123	АлТ — 16, АсТ — 19
1 мес 6 дней	103	> 8	60%	590	2,2	прямой — 26, непрямой — 103	АлТ — 16, АсТ — 30

его центрифугировании выявлялась резкая ксантохромия; при микроскопии обнаруживались в большом количестве измененные (гемолизированные) эритроциты. При биохимическом исследовании ликвора определялись низкий уровень глюкозы и высокие цифры белка, молочной кислоты (лактата).

Терапия

8 детей находились на искусственной вентиляции легких. Всем проводилась коррекция ОЦК, нарушений гемостаза и метаболизма, а также противосудорожная и нейтропротекторная терапия. Купирование кровоточивости начиналось с введения через зонд 10 мг Викасола, однократной трансфузии свежезамороженной плазмы в объеме 15 мл/кг. С прекращением кровоточивости (обычно через 10–12 ч) продолжалось дальнейшее введение менадиона натрия (внутримышечно) для создания депо по 5 мг/сут в течение 2–3 дней. 8 пациентам вследствие развития постгеморрагической анемии проводилось переливание эритроцитарной массы. В дальнейшем ни у одного из больных кровоточивости не было.

Результаты аутопсии

На аутопсии у погибших детей были обнаружены массивные субарахноидальные кровоизлияния; в 2 случаях с наличием крови еще и в субдуральном пространстве и в 1 случае — в желудочковой системе мозга. В 2 случаях мозг был в состоянии некроза. Кроме этого, у всех погибших детей обнаружены изменения в печени, чаще всего в виде неспецифического реактивного гепатита с внеклеточным холестазом и начальным фиброзом портальных трактов.

Обсуждение

В ходе проведения клинического наблюдения было отмечено, что всех детей, поступивших в отделение реанимации с генерализованной кровоточивостью, объединяет ряд общих факторов и клинических особенностей, характерных для возникновения позднего дебюта ГБН. Основным фактором — отсутствие профилактики ГБН. Частота развития позднего дебюта ГБН без профилактики витамином К, по некоторым данным, составляет 5–20 случаев на 100 тыс. новорожденных [2]. Никому из 9 детей, поступивших в отделение реанимации с генерализованной кровоточивостью, в роддоме не проводили профилактику ГБН введением менадиона натрия. Вторым фактором — грудное вскармливание. Все наблюдаемые дети были доношенными, находились исключительно на грудном вскармливании. В физиологических условиях витамин К (K_1 или филлохинон) поступает в организм ребенка с пищей (грудное молоко) и дополнительно синтезируется в кишечнике в виде витамина K_2 или менахинона. Но синтез витамина K_2 в кишечнике происходит преимущественно *Bacteroides fragilis* и некоторым *Escherichia coli* — флорой, которая заселяется при искусственном вскармливании. При естественном вскармливании кишечник заселяется *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Clostridium* — флорой, практически неспособной синтезировать витамин K_2 [3]. Третий фактор — явления транзиторного холестаза. Они отмечались в 8 случаях. Естественный витамин К всасывается в тонкой кишке при обязательном наличии в ней желчи и жира. Уменьшение тока желчи

приводит к мальабсорбции жиров и жирорастворимых витаминов, увеличивая еще больший дефицит витамина К. Новорожденные из-за незрелости экскреторной функции печени особенно предрасположены к холестазу [4]. У 8 из 9 детей, поступивших в реанимацию в возрасте старше 1 месяца жизни, уровень прямого билирубина еще оставался повышенным (от 12 до 27 ммоль/л), что свидетельствует о транзиторной, функциональной и экскреторной недостаточности печени.

Из клинических особенностей, характерных для позднего дебюта ГБН, следует отметить: во-первых, развитие массивных внутричерепных кровоизлияний в сочетании с кожными геморрагиями и кровоточивостью из желудочно-кишечного тракта. Во-вторых — отсутствие у наблюдаемых детей в начале заболевания тяжелой патологии с высоким риском развития ДВС-синдрома. Практически накануне развития поздней ГБН все дети были осмотрены участковыми педиатрами. В-третьих — позднюю госпитализацию этих детей в отделение реанимации. Причиной поздней госпитализации наблюдаемых детей стало то обстоятельство, что повышение внутричерепного давления у детей первых месяцев жизни протекает более медленно в связи с тем, что череп ребенка (до зарращения черепных швов и закрытия родничков) остается временно податливым и приспосабливается к возникшим условиям. При попадании крови в подболочечное пространство мозга угрожаемая симптоматика отсрочена на некоторое время, поэтому родители слишком поздно обратились за медицинской помощью. В-четвертых — изменения в периферической крови и ликворе. Эти изменения являются приспособительными реакциями саногенетической направленности. Они вызваны кровью, излившейся в подболочечное пространство, и продуктами ее распада. Поэтому у наблюдаемых детей возникало реактивное повышение температуры тела, отмечались изменения периферической крови в виде лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы влево. Поступление самой крови и продуктов ее распада в ликворное пространство вызывало реактивно выраженный плеоцитоз и гиперпротеинахию. Эти изменения также носят защитную (саногенетическую) направленность и исчезают по мере очищения ликвора от крови к концу 2–3 нед. Продукты распада крови обладают выраженной токсичностью (оксигемоглобин, серотонин, билирубин и др.) и дополнительно вызывают резкую церебральную ишемию, приводя к инфаркту мозга. И, наконец, еще одной особенностью поздней ГБН является гипокоагуляционная направленность результатов доступных тестов оценки гемостаза и их стабилизация на фоне введения витамина К (Викасол).

Основой лабораторной диагностики ГБН является определение протромбинового времени и индекса, отражающих суммарно уровень (трех из четырех) зависимых от витамина К факторов свертывания (II, VII, X) (табл. 3). При ГБН содержание тромбоцитов и тромбиновое время должны быть нормальными [5]. У 8 наблюдаемых детей протромбиновый индекс не определялся, а у 1 был снижен. Ни в одном из наблюдений не выявлено снижения числа тромбоцитов, напротив, в ответ на длительное кровотечение в 7 случаях развился компенсаторный тромбоцитоз. Это обстоятельство исключает вовлеченность тромбоцитов в патологические реакции потребления, связанные с ДВС-синдромом. При отсутствии клинических признаков

Таблица 3. Диагностика и лечение поздней геморрагической болезни новорожденных

Факторы риска	Характеристика
Профилактика ГБН в роддоме Викасолом	В настоящее время не проводится
Возраст	1–3 мес, чаще на 2 мес
Грудное вскармливание	Недостаточность синтеза в кишечнике витамина К ₂ флорой, заселяемой при данном виде вскармливания
Холестаз	С недостаточным поступлением желчи всасывание жирорастворимого витамина К ₂ замедляется
Клиника	Характеристика
Кровоточивость	«Беспричинные» экхимозы диаметром 5–20 мм, глубокие, не редко — единичные, на конечностях, туловище; мелкие кровоизлияния на слизистой рта; стул с прожилками крови; кровоточивость из мест инъекций (при вакцинации, заборе крови на анализы). Через 1–2 дня от появления экхимозов высокий риск возникновения внутричерепного кровоизлияния
Протромбиновое время (норма 13–16 с) и протромбиновый индекс (норма 80–100%)	Резкое увеличение протромбинового времени и резкое снижение протромбинового индекса
Активированное частичное тромбопластиновое время (норма 45–60 с)	Увеличение
Тромбоциты (норма 150–400 тыс.)	Норма или повышение
Фибриноген (норма 1,5–3,0 г/л)	Норма (при классической ГБН). При поздней форме может не определяться из-за низкой белково-синтетической функции печени при развитии критического состояния, влияния гиповолемии, гипоксемии, ацидоза
Прекращение кровоточивости и нормализация протромбинового времени и протромбинового индекса после введения витамина К	Нормальные показатели протромбинового времени и протромбинового индекса определяются через 6–8 ч, а полное прекращение кровоточивости отмечается через 10–12 ч
Терапия	Характеристика
Викасол	Лечебная доза — 1,0 мг/кг, вводится 1 раз в сутки в течение 2–3 дней подряд, но не более. Чаще всего в/м — считается, что эффект развивается через 2–3 ч, реже внутривенно (эффект через 30 мин). При приеме <i>per os</i> можно получить эффект через 12–24 ч. Максимальная разовая доза — 10 мг. В условиях гипокоагуляции крови предпочтителен либо внутривенный, либо пероральный пути введения, экстренно — внутривенный
Свежезамороженная плазма	Трансфузия обязательна, так как позволяет быстро и сбалансированно восполнить недостающие факторы свертывания крови, нивелируя тем самым отсроченное воздействие Викасола
Предотвращение внутричерепного кровоизлияния	На стадии появления экхимозов необходима срочная госпитализация и лечение в условиях реанимационного отделения

ДВС-синдрома у более половины больных при поступлении фибриноген не определялся. Это обусловлено рядом причин, таких как снижение белково-синтетической функции печени при развитии критического состояния, влияние гиповолемии, гипоксии, ацидоза. При классической форме ГБН, возникающей у новорожденных в родильном доме, в отличие от ее поздней формы, не возникает внутричерепных кровоизлияний, такой остроты и декомпенсации витальных функций.

Заключение

На основании проведенного клинического наблюдения можно заключить, что возникновению поздней ГБН подвержены доношенные новорожденные, у которых стало возможным сочетание таких факторов, как отсутствие профилактического введения менадиона натрия, грудное вскармливание и транзиторный холестаз. У новорожденных при предполагаемом грудном вскармливании профилактика ГБН особенно актуальна.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. — М.: Ньюдиамед-АО, 1998. — С. 21–23.
2. Долгов В.В., Свириной П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М.: Трида, 2005. — 213 с.
3. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. — Ленинград, 1989. — С. 161–163.
4. Шабалов Н.П. Неонатология. Том 2. — СПб., 1996. — С. 95.
5. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1988. — 498 с.

А.К. Михайлова¹, Е.Ю. Емельянчик¹, А.Б. Салмина¹, Е.П. Кириллова¹, Л.Н. Анциферова², И.Ю. Науменко²

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Краевая клиническая детская больница, Красноярск

Клинико-функциональная характеристика дебюта ювенильного ревматоидного артрита

Контактная информация:

Емельянчик Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ИПО Красноярского Государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: (391) 433-952, e-mail: lenacor@mail.ru

Статья поступила: 17.07.2010 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

172

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, возникающее у детей в возрасте до 16 лет, и вызывающее инвалидизацию практически у половины больных [1]. Только адекватная болезнь-модифицирующая терапия при условии своевременной диагностики заболевания способна обеспечить улучшение прогноза и качества жизни пациентов [1–3].

В последнее время успехи в лечении детей с ЮРА связывают с ранним (до 12 нед заболевания) началом терапии. Обсуждается терапевтическое «окно» длительностью 2 года, когда применение современных программ лечения с акцентом на биологические агенты позволяет сохранить социальную и физическую адаптацию пациента [1, 4, 5]. Между тем в ряде случаев ранняя постановка диагноза представляет значительные трудности. Кроме того, наличие разных клинических фенотипов заболевания и его эволюция после 3 лет болезни делает актуальным анализ клинико-функциональных симптомов дебюта ЮРА у детей.

С целью изучения начальных симптомов ЮРА проанализированы варианты дебюта заболевания у 82 больных в зависимости от степени активности на момент поступления. Все пациенты поступали в стационар в период

с 2007 по 2009 гг. Критериями включения в исследование были:

- наличие артрита длительностью ≥ 12 нед или признаки системного варианта ЮРА;
- умеренная или высокая гуморальная и иммунологическая активность болезни;
- информированное согласие пациента принять участие в исследовании.

В исследование не включали детей с низкой активностью заболевания, моноартритом, хроническими артритом, не соответствующими критериям ЮРА, отказ пациента или родителей от участия. Дебют болезни документирован в период с 1999 по 2009 гг., следовательно, стаж болезни детей в период формирования групп составил от 1 года до 10 лет.

Активность болезни на момент обследования оценивали по общепринятым критериям. Высокая активность ЮРА регистрировалась при наличии системных проявлений артрита, большом числе припухших и болезненных суставов, продолжительной утренней скованности, высокой гуморальной активности — СОЭ > 40 мм/ч, высоких значениях С-реактивного белка (СРБ), IgG, положительном ревматоидном факторе. Умеренная активность документировалась при интермиттирующем

A.K. Mikhaylova¹, Ye.Yu. Yemel'yanchik¹, A.B. Salmina¹, Ye.P. Kirillova¹, L.N. Antsiferova², I.Yu. Naumenko²

¹ Professor V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University

² Regional Clinical Children's Hospital, Krasnoyarsk

Clinical and functional characteristics of juvenile rheumatoid arthritis debut

течении артрита и значениях СОЭ не более 40 мм/ч, погранично повышенном уровне СРБ, IgG [1]. Проводился анализ клинико-анамнестических данных, определявшихся в первые 3–6 мес болезни. Количественная оценка активности болезни определялась с помощью индекса DAS28 по формуле [4]:

$$\text{DAS28} = 0,56 \cdot \sqrt{(\text{tj}28)} + 0,28 \cdot \sqrt{(\text{sw}28)} + 0,70 \cdot \text{Ln}(\text{ESR}) + 0,014 \cdot \text{VAS},$$

где tj — число болезненных суставов; sw — число воспаленных (припухших) суставов; Ln — десятичный логарифм; ESR — скорость оседания эритроцитов; VAS — визуальная аналоговая шкала (субъективная оценка боли от 0 до 10).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Количественные показатели представлены в виде медианы (25; 75-й перцентиль). Оценка достоверности различий между показателями проводилась с помощью непараметрических критериев: для количественных данных рассчитывался критерий Манна–Уитни, для качественных — критерий хи-квадрат (χ^2). Определение связи между параметрами активности проводилось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

На момент обследования было 34 ребенка с умеренной активностью ЮРА, из них 25 (75%) девочек, с высокой активностью заболевания — 48 больных, 35 (73%) девочек. Установлено, что возраст дебюта ЮРА у девочек имеет существенные различия в зависимости от активности заболевания — у больных с умеренной активностью болезни медиана возраста составила 11,0 (6,5; 15,2) лет, с высокой активностью болезни — 4,5 (2,8; 6,7) года ($p < 0,001$). Указанное различие объясняется значительным числом детей с системным дебютом ювенильного артрита в группе больных с высокой активностью болезни. Возраст мальчиков с высокой активностью ЮРА также был несколько ниже, чем у пациентов с умеренной

активностью болезни, однако статистически значимых различий между этими группами обнаружено не было ($p = 0,309$).

Характеристика начала заболевания в рассматриваемых группах имела значительные отличия. Среди пациентов с высокой активностью ЮРА системный дебют заболевания отмечался у 12 (25%) детей (11 девочек и 1 мальчика). Средний возраст детей с системным дебютом составил 5,1 (3,8; 6,5) года. У 14 (29%) пациентов в первое полугодие заболевания отмечался олигоартрит, который впоследствии был квалифицирован как распространявшийся (он характеризовался постоянным прогрессированием и вовлечением 5 и более суставов). У 5 девочек сформировалось поражение глаз в форме переднего увеита, у двоих — в форме иридоциклита (в одном случае — с развитием панuveита и с полной потерей зрения). Распространившийся олигоартрит чаще обнаруживался у девочек (10 человек), возраст дебюта — 8,1 (6,3; 10,4) года. В остальных случаях — у 22 (46%) детей суставной вариант дебюта с первых недель заболевания соответствовал критериям полиартрита, причем 15 детей из этих пациентов были девочки с возрастом дебюта 5,4 (4,1; 7,3) лет, 7 человек — мальчики в возрасте 7,3 (6,7; 9,0) лет. У пациентов с умеренной активностью ЮРА в подавляющем большинстве случаев характер начала заболевания соответствовал олигоартриту, среди них были 23 девочки и 9 мальчиков (только у 2 девочек отмечалась клиника полиартрита с умеренно выраженным синовитом 5–6 суставов и признаками эпифизарного остеопороза). В целом, выявленная возрастная структура обследуемых больных и клинические особенности начала заболевания сопоставимы с литературными данными [1].

Возможность определить этиологический фактор болезни по анамнестическим сведениям была у 59 (72%) больных. Установлено, что 37 детей перенесли респираторную вирусную инфекцию за 1–2 нед до начала заболевания, у 14 отмечались травмы (ушибы) конечностей, у 5 детей клиника артрита развилась после завершения бактериальной инфекции (ангины, фурункулеза), у 3 больных артрит стартовал после перенесенной кишечной инфекции и изначально трактовался как реактивный.

Клиническая характеристика дебюта ЮРА в зависимости от активности болезни анализировалась по основным клинико-лабораторным признакам (табл.). У всех 12 пациентов с системным дебютом ЮРА в клинике присутствовала длительная упорная лихорадка, у 10 детей — классическая сыпь (эритематозная, линейная, нестойкая), в 7 случаях — генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. У 9 больных с первых недель болезни документирован суставной синдром, причем у троих из них в первом полугодии заболевания отмечено поражение 16–28 суставов, включая мелкие суставы кистей, стоп, суставы осевого скелета, с одновременным появлением скованности и быстрым формированием контрактур смешанного характера (боль и ограничение функции из-за выпота или пролиферативных изменений) и фиброзных изменений по типу синдрома Стилла. У троих детей суставной синдром запаздывал на 6–8 мес, что значительно затруднило диагностику ювенильного артрита и, следовательно, отсрочило начало терапии. Во всех

Таблица. Клинико-лабораторные признаки дебюта ЮРА

Симптомы	Активность болезни, абс. (%)		p
	умеренная	высокая	
Олигоартрит	32 (94)	14 (29)	0,001
Полиартрит	2 (6)	22 (46)	0,001
Системный артрит	–	12 (25)	–
Передний увеит	–	5 (10)	–
Иридоциклит, задний увеит	–	2 (4)	–
Эпифизарный остеопороз	2 (6)	17 (35)	0,001
СОЭ > 40 мм/ч	4 (12)	47 (98)	0,001
СРБ > 6 мг/л	8 (24)	35 (73)	0,001
DAS28	4,0 (2,8; 5,4)	7,0 (2,9; 9,2)	0,001

трех случаях наряду с генерализованной лимфаденопатией отмечалось увеличение печени; пациенты предъявляли жалобы на боли в суставах, их первоначальными, серологически не подтвержденными диагнозами были «вирусный гепатит» и «иерсиниоз».

У больных с распространившимся олигоартритом суставной синдром начинался преимущественно с поражения 2–3 крупных суставов нижних конечностей, обычно коленных и голеностопных. В пяти случаях у детей дополнительно были поражены 1–2 межфаланговых сустава стоп или плюснефаланговых (как правило, первого пальца).

Следует отметить лидирующее значение болевого синдрома, который присутствовал у всех пациентов, был центральной жалобой и поводом первого обращения к врачу. Жалобы на скованность суставов возникали у детей позже. Возможно, запаздывание появления скованности как патогномоничного симптома ЮРА у больных с данным субтипом олигоартрита связано с постепенно нарастающей активностью болезни и прогрессированием суставного синдрома. Это отчасти подтверждается положительной корреляционной связью распространенности артрита (число пораженных суставов) с уровнем СРБ ($r = 0,723$; $p = 0,054$) и выраженностью тромбоцитоза ($r = 0,719$; $p = 0,069$). Отмечено, что скованность становилась более отчетливой у большинства больных с полиартритом и распространившимся олигоартритом по мере уменьшения интенсивности болезненности суставов, начиная с 4–6 мес заболевания. Возможно, субъективное восприятие и переносимость боли детьми было более тяжелым по отношению к скованности. Тогда как у детей с умеренной активностью болезни скованность исходно встречалась в 64% случаев, достигая по продолжительности от 1–2 до 4 ч. У всех больных с умеренной активностью дебют ЮРА был представлен симптомами олигоартрита с преимущественным вовлечением суставов нижних конечностей.

Рентгенологические признаки потери костной массы были наиболее отчетливыми у детей с системным и полиартритическим вариантами начала заболевания. Число больных с эпифизарным остеопорозом было достоверно выше в группе с высокой активностью ЮРА

по сравнению с группой умеренной активности заболевания (см. табл.).

Оценка показателей гуморальной и иммунологической активности в дебюте болезни позволила установить, что в группе детей с высокой активностью ЮРА медиана значений СОЭ составила 49 (41; 61) мм/ч, при умеренной активности — 29 (26; 31) мм/ч ($p < 0,001$). В динамике течения болезни разница между показателями СОЭ сохранялась и послужила одним из критериев разделения детей по группам. Значение СРБ в начале болезни превысило уровень лабораторной нормы (0,5 мг/дл) в 3,5 раза при высокой активности и в 1,8 раз у детей с умеренной активностью заболевания.

Анализ значений DAS28 — интегрального показателя активности ревматоидного артрита показал, что уже в начале заболевания, на этапе подтверждения диагноза и дифференциальной диагностики индекс может быть использован как диагностический критерий. Так, у больных ЮРА с высокой активностью уже в дебюте болезни медианное значение DAS28 составило 7,0 единиц, в сравнении с 4,0 единицами у больных с умеренной активностью болезни. Значения DAS28 в обеих группах превысили уровень 2,8 единицы, характеризующий состояние ремиссии.

Заключение

Установлено, что высокая активность и агрессивное течение ЮРА характерны для детей с системным и полиартритическим вариантами дебюта болезни или олигоартритом, который в дальнейшем трансформировался в распространившийся артрит. Умеренная активность ЮРА свойственна больным с олигоартритическим вариантом начала заболевания. Среди факторов, затрудняющих своевременное установление диагноза у пациентов с высокой активностью ЮРА, следует выделить запаздывание суставного синдрома при системном характере дебюта и появление жалоб на скованность при снижении выраженности боли у детей с системным и полиартритическим вариантами начала болезни. Индекс DAS28, объединяющий наиболее важные симптомы ЮРА, может служить дополнительным количественным критерием, подтверждающим диагноз в дебюте заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения / под ред. А. А. Баранова. — М.: ВЕДИ, 2007. — 368 с.
2. Матвеева Н. В., Манеров Ф. К. Применение высоких доз метотрексата в комбинированной терапии системной формы ювенильного ревматоидного артрита // Мать и дитя в Кузбассе. — 2009; 4: 33–35.
3. First D. E., Breedveld F. C., Kalden J. R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007 // Ann. Rheum. Dis. — 2007; 66: 2–22.
4. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2006. — 288 с.
5. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years) I // Rheumatology. — 2009; 48: 436–439.

Фрисо – всегда найдется подходящий выбор!



Фрисовом 1, 2 с пребиотиками – комплексное решение проблем пищеварения!

Фрисо постоянно совершенствует состав своих продуктов, основываясь на последних научных данных и действующих международных рекомендациях. Безупречное качество ингредиентов и стабильность состава являются гарантией хорошей переносимости продуктов Фрисо.*

Как и грудное молоко, смеси **Фрисовом 1 и 2 с пребиотиками** содержат ключевые нутриенты, важные для развития мозга и формирования иммунной системы ребенка:

- * Докозагексаеновую (DHA) и арахидоновую (ARA) жирные кислоты;
- * Нуклеотиды;
- * Пребиотики – галактоолигосахариды.

Благодаря содержанию натуральной камеди рожкового дерева смеси **Фрисовом 1 и 2 с пребиотиками** эффективно способствуют:

- устранению срыгиваний;
- стимуляции моторной функции кишечника;
- формированию здоровой кишечной микрофлоры.

* FrieslandCampina - ведущий мировой производитель высококачественных ингредиентов для детского питания и фармацевтической промышленности.

Телефон бесплатной консультации
по вопросам детской диетологии
8-800-333-25-08

www.anika-ru.ru, e-mail: hotline@anika-ru.ru

Эксклюзивный дистрибьютор в России ООО «Аника РУ»

Познаем мир вместе  **Friso**

Информация для медицинских работников

Эксперименты врачей в истории медицины: доказать человечеству... на себе!

Эксперименты врачей над собой — крайне опасные, часто оканчивающиеся гибелью — драматическая страница в истории медицины. Чтобы доказать правильность того или иного предположения, ученые осознанно заражали себя вирусами, проверяли на себе действие новых лекарственных средств, голодали, пробовали яды на вкус.

Среди подвергавших себя опасности во имя человечества, самыми отважными можно считать врачей, изучавших причины смертельных инфекционных заболеваний. Вероятность умереть в результате опыта была крайне высокой. Так, борьба с чумой — одним из самых тяжелых недугов, известных человечеству — стала делом жизни многих талантливых врачей. В средние века нашествия чумы косили порой до половины населения европейских стран. Если натиску некоторых инфекционных заболеваний можно было хоть как-то противостоять гигиеническими мерами, то перед чумой люди оставались беспомощными. Опыты медиков того времени были призваны доказать, что от чумы можно защититься так же, как и от оспы, — с помощью прививки.

Первым привил себе чуму английский врач А. Уайт. Через несколько дней у экспериментатора стали увеличиваться лимфатические узлы и поднялась высокая температура. Уайт до последнего не хотел признавать, что заболел чумой. Однако его вера в успех не помогла избежать смерти.

Другой исследователь, австрийский врач Алоис Розенфельд, объездивший всю Африку, заявил, что нашел действенное средство от чумы. Это был порошок из высу-

шенных лимфатических узлов больных. Врач испробовал его на себе и уверенно рекомендовал как прививку. Коллеги отнеслись к порошку скептически. Тогда врач отправился в греческий госпиталь и заперся с двадцатью больными чумой, отказавшись от всяческих средств предосторожности. Общение с больными не приносило вреда, и Розенфельд решил усложнить эксперимент — втиранием гноя, взятого из чумных нарывов. Отведенные для эксперимента шесть недель почти истекли, и обрадованный экспериментатор уже думал отправляться домой, как неожиданно заболел бубонной чумой со всеми страшными последствиями.

Гипотеза французского врача Антуана Клота сводилась к предположению, что заражение чумой — результат необоснованного страха перед заболеванием. А. Клот носил перепачканную кровью и гноем рубашку мужчины, заболевшего тяжелой формой чумы. Затем сделал себе шесть прививок-скарификаций и перевязал эти места повязками, смоченными кровью больного. Но и этого ему показалось недостаточно. Он лег в постель только что умершего пациента. Врач сделал все, чтобы заразиться. Но так и не заболел.

По-настоящему эффективное средство от чумы было разработано уже в XX веке. Автор спасительной вакцины — бактериолог, иммунолог и эпидемиолог Владимир Аронович Хавкин. Он же создал первую эффективную вакцину против холеры (1892). Безопасность вакцин ученый доказал сначала на себе, а затем в течение нескольких лет непосредственно участвовал в вакцинации населения. Созданная Хавкиным в Бомбее небольшая

176



Госпиталь на Кубе, конец XIX века. Во время эпидемии желтой лихорадки



Владимир Аронович Хавкин — вакцинация населения

противочумная лаборатория стала впоследствии крупнейшим в Юго-Восточной Азии исследовательским центром по бактериологии и эпидемиологии, а в 1925 году центр был переименован в Институт имени В. А. Хавкина.

Как и в случае с чумой, тайну острого инфекционного заболевания — желтой лихорадки — пытался разгадать не один врач. Было ясно, что желтая лихорадка распространена только в низменностях и болотистых местах жарких стран. Но что именно служит источником заражения оставалось неизвестным. Врачи ставили на себе опыт за опытом, которые никак не приводили к заражению.

Ключ к проблеме был найден в одной из кубинских тюрем, где в камере внезапно заболел и умер один из заключенных. Никто из его сокамерников не был заражен, да и сам заболевший до помещения в тюрьму был здоров. Это означало, что инфекцию он получил в самой камере. И тогда возникло предположение, что через окно в камеру залетело насекомое, которое своим укусом вызвало у заключенного желтую лихорадку. Позже появилось мнение, что желтую лихорадку разносят комары определенного вида, после того как получают вирус вместе с кровью укушенного ими больного. Но лишь по прошествии 6–10 дней, за которые вирус успевает развиваться в теле насекомого, комар может заразить другого человека.

Подтвердить правильность мыслей относительно переносчика вируса взялся медик Джесс Лассеар. 13 сентября 1900 года в госпитале Гаваны он дал себя укусить тропическому комару, витавшему в палате, и стал ждать. Пятью днями позже доктор оказался на больничной койке в этой же самой палате. У него поднялась температура, коллеги взяли анализ его крови, и стало ясно — Д. Лассеар болен желтой лихорадкой. Исследователь и его помощник продолжали вести наблюдения. Болезнь быстро входила в обычное русло. 34-летний Д. Лассеар умер. Так он подтвердил гипотезу...

Экспериментальной проверки требовали и методы борьбы с бешенством. Когда знаменитый Луи Пастер создал вакцину от бешенства, продолжительное время опасались ее применять: если собака, укусившая человека, окажется здоровой, то действие вакцины вызовет у человека бешенство. Врач Эммерих Ульман заявил, что убежден в ошибочности этого мнения и готов предоставить себя для эксперимента. Э. Ульману, которого не кусало никакое животное, была сделана предохранительная прививка. В последующие дни врачу было сделано еще 10 прививок, и он остался здоров. Благодаря этому эксперименту вакцина Луи Пастера получила широкое распространение.

Сегодня уникальные научные разработки и технологии в медицине позволяют медикам не проверять действие очередного ноу-хау на себе. И все же есть примеры.



Барри Маршалл

Австралийские исследователи Барри Маршалл и Робин Уоррен много лет собирали доказательства того, что причиной гастрита является вовсе не стресс и неправильное питание, а бактерия *Helicobacter pylori*, которая закрепляется на стенке желудка. Предположение вызвало неоднозначные мнения в медицинском и научном сообществах. Позже Б. Маршалл говорил: «Все были против меня, но я знал, что прав». В 1994 году, чтобы доказать инфекционную природу гастрита, Б. Маршалл выпил культуру бактерии, получив в результате развитие симптомов язвенной болезни желудка. В 2005 году медикам Б. Маршаллу и Р. Уоррену была присуждена Нобелевская премия за исследование бактерий *H. pylori*, вызывающих гастрит и язву желудка.

Материал подготовила Е. Кореченкова

ПЛАН РАБОТЫ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ПО РЕАЛИЗАЦИИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ НА 2011 г.

Адрес деканата: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62		
Телефон для справок, факс: 8 (499) 132-31-78, e-mail: dekanat@nczd.ru		
Декан	д.м.н., профессор Алексеева Екатерина Иосифовна	8 (499) 134-02-97
Зам. декана	к.м.н., доцент Чистякова Евгения Геннадьевна	8 (499) 134-02-98
Сотрудники деканата	Горчакова Марина Алексеевна Сурнина Людмила Владимировна	8 (499) 132-31-78

КАФЕДРА АЛЛЕРГОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62		
Телефон для справок, факс: 8 (499) 134-03-92, e-mail: oszt@nczd.ru		
Зав. кафедрой	д.м.н., профессор Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна	8 (495) 967-14-14
Зав. учебной частью	д.м.н., профессор Торшоева Раиса Магомедовна	8 (499) 134-03-92
Обучение проводится по специальности	Аллергология и клиническая иммунология	
Обучение проводится на базе Учреждения Российской академии медицинских наук Научный центр здоровья детей РАМН		

Циклы общего усовершенствования (от 100 до 500 часов с выдачей свидетельства)

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжительность обучения в часах	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей	Число курсантов-месяцев
1.	Основы аллергологии и клинической иммунологии		10.01 — 05.02	144	Очная	Врачи-педиатры, пульмонологи	16	16
2.	Избранные вопросы аллергологии и клинической иммунологии		07.02 — 07.03	144	Очная	Врачи-педиатры, аллергологи	16	16
3.	Основы аллергологии и клинической иммунологии		09.03 — 05.04	144	Очная	Врачи-педиатры, пульмонологи	16	16
4.	Аллергология и иммунология	С	06.04 — 04.05	144	Очная	Врачи аллергологи-иммунологи	16	16
5.	Основы аллергологии и клинической иммунологии		05.05 — 02.06	144	Очная	Врачи-педиатры, пульмонологи	16	16
6.	Избранные вопросы аллергологии и клинической иммунологии		03.06 — 01.07	144	Очная	Врачи-педиатры, аллергологи	16	16
7.	Основы аллергологии и клинической иммунологии		01.09 — 28.09	144	Очная	Врачи-педиатры, пульмонологи	16	16
8.	Избранные вопросы аллергологии и клинической иммунологии		29.09 — 26.10	144	Очная	Врачи-педиатры, аллергологи	16	16
9.	Аллергология и иммунология	С	27.10 — 24.11	144	Очная	Врачи аллергологи-иммунологи	16	16
10.	Избранные вопросы аллергологии и клинической иммунологии		25.11 — 22.12	144	Очная	Врачи-педиатры, аллергологи	16	16
Итого							160	160

КАФЕДРА ГИГИЕНЫ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Адрес: 105064, Москва, пер. Малый Казенный, д. 5, стр. 5		
Телефон для справок, факс: 8 (495) 917-77-87, e-mail: n.yamshikova@mail.ru		
Зав. кафедрой	д.м.н., профессор Кучма Владислав Ремирович	8 (495) 917-48-31
Зав. учебной частью	к.м.н., доцент Ямщикова Наталия Львовна	8 (495) 917-77-87
Обучение проводится по специальностям	1. Гигиена детей и подростков	
	2. Гигиена и санитария	
	3. Сестринское дело в педиатрии	
Обучение проводится на базе НИИ гигиены и охраны здоровья Учреждения Российской академии медицинских наук Научный центр здоровья детей РАМН		

Циклы общего усовершенствования (от 100 до 500 часов с выдачей свидетельства)

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжительность обучения в часах	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей	Число курсантов-месяцев
1.	Охрана здоровья детей и подростков	–	11.01 — 07.02	144	очная	Врачи отд. ОМПДиП в ОУ ЛПУ	10	10
2.	Охрана здоровья детей и подростков	С	11.01 — 07.02	144	очная	Медицинские сестры отд. ОМПДиП в ОУ ЛПУ	20	20
3.	Гигиена и санитария	С	09.02 — 10.03	144	очная	Специалисты и помощники врача по ГДиП Роспотребнадзора, ФГУЗ Ц ГиЭ	15	15
4.	Охрана здоровья детей и подростков	–	11.03 — 07.04	144	очная	Врачи отд. ОМПДиП в ОУ ЛПУ	20	20
5.	Охрана здоровья детей и подростков	С	11.03 — 07.04	144	очная	Медицинские сестры отд. ОМПДиП в ОУ ЛПУ	30	30
6.	Гигиена детей и подростков	С	11.05 — 07.06	144	очная	Зав. отд., специалисты и врачи ГДиП Роспотребнадзора, ФГУЗ Ц ГиЭ	20	20
7.	Гигиена детей и подростков	С	27.09 — 24.10	144	очная	Зав. отд., специалисты и врачи ГДиП Роспотребнадзора, ФГУЗ Ц ГиЭ	20	20
8.	Гигиена и санитария	С	26.10 — 24.11	144	очная	Специалисты и помощники врача по ГДиП Роспотребнадзора, ФГУЗ Ц ГиЭ	15	15
9.	Охрана здоровья детей и подростков	–	25.11 — 22.12	144	очная	Врачи отд. ОМПДиП в ОУ ЛПУ	20	20
10.	Охрана здоровья детей и подростков	С	25.11 — 22.12	144	очная	Медицинские сестры отд. ОМПДиП в ОУ ЛПУ	30	30
Итого							200	200

КАФЕДРА ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62		
Телефон для справок, факс: 8 (499) 134-02-08, e-mail: altruiст@front.ru		
Зав. кафедрой	д.м.н., профессор Киргизов Игорь Витальевич	8 (499) 134-13-17
Зав. учебной частью	к.м.н., доцент Шишкин Илья Александрович	8 (499) 134-02-08
Обучение проводится по специальности	Детская хирургия	
Обучение проводится на базе Учреждения Российской академии медицинских наук Научный центр здоровья детей РАМН		

Циклы общего усовершенствования (от 100 до 500 часов с выдачей свидетельства)

[illegible]**КАФЕДРА ДЕТСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ С КУРСАМИ ДИАБЕТОЛОГИИ И ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

Адрес:117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11		
Телефоны для справок: 8 (499) 124-02-66, 124-45-40		
Зав. кафедрой	д.м.н., профессор Шестакова Марина Владимировна	8 (499) 124-45-00
Зав. учебной частью	д.м.н., профессор Волеводз Наталья Никитична	8 (499) 641-04-64
Обучение проводится по специальностям	1. Детская эндокринология	
	2. Диабетология	
	3. Эндокринология	
Обучение проводится на базе ФГУ Эндокринологический научный центр		

Циклы общего усовершенствования (от 100 до 500 часов с выдачей свидетельства)

[illegible]

Циклы профессиональной переподготовки (свыше 500 часов с выдачей диплома)

Nº п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжи- тельность обучения в час.	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей	Число курсово- месяцев
1.	Диабетология	C	07.02 — 19.05	504	Очная	Врачи-эндокринологи, диабетологи	26	91
2.	Детская эндокринология	C	07.09 — 14.12	504	Очная	Эндокринологи	26	91
Итого							52	182

КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ

Адрес: 123317, Москва, Шмитовский проезд, д. 2		
Телефон для справок: 8 (499) 256-55-97, e-mail: vladivita@mail.ru		
Зав. кафедрой	д.м.н., профессор Ботвиньев Олег Константинович	8 (499) 256-60-26
Зав. учебной частью	к.м.н., доцент Иванова Юлия Витальевна	8 (499) 256-55-97
Обучение проводится по специальности	Педиатрия	
Обучение проводится на базе 9 ДГКБ им. Г. Н. Сперанского, корпуса № 4 и № 6		

Циклы тематического усовершенствования (до 100 часов с выдачей удостоверения)

Nº п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжи- тельность обучения в час.	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей	Число курсантов- месяцев
1.	Вопросы неотложной педиатрии	–	23.11 — 06.12	72	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	20	10
Итого							20	10

Циклы общего усовершенствования (от 100 до 500 часов с выдачей свидетельства)

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжи- тельность обучения в час.	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей	Число курсанто- в-месяцев
1.	Педиатрия	С	17.01 — 28.02	216	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	44	66
2.	Педиатрия	С	01.03 — 12.04	216	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	44	66
3.	Педиатрия	С	18.04 — 31.05	216	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	44	66
4	Педиатрия	С	31.05 — 28.06	144	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	40	40
5	Педиатрия	С	07.09 — 18.10	216	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	44	66
6	Педиатрия	С	17.10 — 28.11	216	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	44	66
7	Педиатрия	С	29.11 — 26.12	144	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	40	40
Итого							300	410

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект д.2/62		
Телефон для справок, факс: 8 (499) 134-02-98, e-mail: chistyakova@nczd.ru		
Зав. кафедрой	академик РАМН, профессор Баранов Александр Александрович	8 (499) 134-30-83
Зав. учебной частью	к.м.н., доцент Чистякова Евгения Геннадьевна	8 (499) 134-02-98
Обучение проводится по специальности	Педиатрия	
Обучение проводится на базе Учреждения Российской академии медицинских наук Научный центр здоровья детей РАМН		

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжи- тельность обучения в час.	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей	Число курсов- месяцев
1.	Диагностика и лечение некоторых наследственных заболеваний у детей	–	06.06 — 20.06	72	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые, врачи лечебных специальностей	56	28
Итого							56	28

[illegible]

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжи- тельность обучения в час.	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей	Число курсово- месяцев
1.	Педиатрия	С	01.03 — 09.06	504	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	16	56
Итого							16	56

Pampers® Premium Care™

Товар сертифицирован

На правах рекламы



1. Уникальный пористый слой, имеющий структуру пчелиных сот

Ни один подгузник не впитывает жидкий стул лучше, чем Pampers® Premium Care. Контакт кожи с физиологическими выделениями значительно ослабляет ее защитные функции и снижает pH. Поэтому очень важно, чтобы подгузник впитывал не только мочу, но и жидкий стул ребенка.



2. Мягкая, как хлопок, текстура

Самые мягкие подгузники от Pampers® для самой нежной детской кожи.



3. Эластичные застежки

Самые тянущиеся боковинки обеспечивают непревзойденное прилегание подгузника, которые не стесняют даже самых активных движений малыша, что особенно важно для растущих животиков.



4. Микропористый дышащий внешний слой

Обеспечивает воздухообмен кожи под подгузником со внешней средой.



5. Уникальный бальзам Pampers®

Созданный на основе Aloe Barbadensis, бальзам помогает защищать кожу малыша.

Самая мягкая защита от Pampers®





ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ ПЕРВОГО МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА им. И.М. СЕЧЕНОВА



Приказом ректора и решением Ученого Совета от 18 июня 2010 г. в Первом Московском государственном медицинском университете им. И. М. Сеченова организован педиатрический факультет.

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**,
тел. 8 (499) 134-02-97, e-mail: alekseeva@nczd.ru.



В составе факультета 6 кафедр:

Кафедра педиатрии и 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 и диабетологии.

Зав. кафедрой — д. м. н., профессор **Марина Владимировна Шестакова**,
тел. 8 (495) 124-02-66.



Базами факультета являются ведущие научные учреждения страны: Научный центр здоровья детей РАМН: НИИ педиатрии, НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения, НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков; ФГУ Эндокринологический центр Росмедтехнологий, Детская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского. Основной клинической базой факультета является Научный центр здоровья детей РАМН — ведущее научное педиатрическое учреждение страны. Наличие в НЦЗД 16 клинических отделений круглосуточного пребывания, консультативно-диагностического центра, реабилитационного центра и 7 отделений дневного пребывания пациентов позволяет обеспечить подготовку педиатров по различным направлениям. На базе НЦЗД РАМН функционирует современный учебный корпус с двумя лекционными залами, оснащенными видеотехникой, и учебными комнатами для проведения семинарских и практических занятий с курсантами. В корпусе установлено оборудование для видеоконференцсвязи, которое позволяет проводить дистанционное обучение, а также консультации больных в режиме on-line.



Кафедры проводят обучение по программам повышения квалификации (в том числе с выдачей сертификатов специалистам), профессиональной переподготовки, осуществляют подготовку ординаторов, интернов и аспирантов.

Работа на факультете осуществляется по современным методическим технологиям. Программы рассчитаны на 72, 144, 216, 500 часов и более, и включают чтение лекций, проведение семинаров, практических занятий, «школ», круглых столов. В дальнейшем предусматривается совершенствование обучения по модульной и «кредитной системе».

Кафедры факультета ведут активную учебную и учебно-методическую работу. В 2006–2009 гг. на кафедрах факультета обучено 5150 специалистов, работающих с детьми.

Кафедра педиатрии и детской ревматологии и кафедра педиатрии принимают активное участие в реализации Национального проекта «Здоровье» по повышению квалификации врачей первичного звена (участковых педиатров). В 2006–2009 гг. было проведено 12 сертификационных циклов и 4 цикла тематического усовершенствования, на которых обучено 342 участковых врачей-педиатров Москвы, Московской, Белгородской, Тульской и Калужской областей.



Дополнительную информацию о Факультете Вы сможете получить на **интернет-сайтах:** www.nczd.ru, www.mma.ru и по **тел.** 8 (499) 134-02-98, 132-31-78.

Адрес деканата: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **e-mail:** dekanat@nczd.ru

*** Педиатрический факультет Первого МГМУ им. И. М. Сеченова приглашает учреждения здравоохранения РФ к сотрудничеству для обучения врачей-педиатров по программам повышения квалификации с использованием элементов дистанционного обучения.**

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Серия «Клинические рекомендации для педиатров»

Аллергология и иммунология

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. 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 atopического 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, коллектив 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.

Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению

Под редакцией: А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. Обложка, 230 с., 2011 г.

Издание представляет собой клинические рекомендации по диагностике и лечению основных лихорадочных синдромов, наблюдаемых у детей. В каждом разделе читатель найдет необходимые сведения о синдроме, указания (фактически протоколы) по клинической диагностике, использованию дополнительных методов исследования, дифференциальному диагнозу, а также рекомендации по наблюдению и лечению. В отдельных главах приведены данные о пневмонии, о менее известных болезнях (синдром Кавасаки, периодические лихорадки), а также о фебрильных судорогах. Поскольку лихорадки часто сопровождают инфекции, в отдельной главе приведены рекомендации по использованию противомикробных средств. В Приложении дан список препаратов, зарегистрированных в России, включающий показания и дозировки.

Цена без учета доставки: 420 руб. Наложным платежом: 545 руб. По предоплате: 505 руб.

Детская ревматология

Под редакцией: А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. Переплет, 236 с., 2011 г.

Издание содержит современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении ревматических болезней у детей.

Издание предназначено педиатрам, ревматологам, врачам общей практики, терапевтам.

Цена без учета доставки: 600 руб. Наложным платежом: 780 руб. По предоплате: 720 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.

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Серия «Современная педиатрия: от теории — к практике»



Аллергия у детей: от теории к практике

Под редакцией: Л.С. Намазовой-Барановой. Переплет, 668 с., 2011 г.

Монография посвящена наиболее распространенной форме нарушения иммунного реагирования детского организма — аллергии. Работа раскрывает историю вопроса, описывает этиологию, патогенез аллергии, наиболее распространенные клинические проявления аллергических болезней, содержит сведения по их диагностике, лечению, профилактике, а также реабилитации детей с различными формами аллергии. На основе принципов доказательной медицины Союзом педиатров России и другими профессиональными ассоциациями врачей подготовлены и отдельно приведены современные данные о вакцинации детей с аллергией. В монографии представлены также алгоритмы действия врача при неотложных аллергических состояниях. Монография предназначена для научных сотрудников и практикующих врачей: педиатров, аллергологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, дерматологов, иммунологов; студентов медицинских вузов.

Цена без учета доставки: 1000 руб. Наложным платежом: 1250 руб. По предоплате: 1150 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.

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): _____

Правила оформления публикаций

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей. Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются. В редакцию по электронной почте направляется рукопись вместе с отсканированным направляющим письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала.

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИХ ПРАВИЛ:

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Запрещается использование автоматических переносов. Внизу справа ставится нумерация страниц.
2. В текст статьи не включаются иллюстрации (таблицы и рисунки) или кадровые рамки для указания места их размещения в тексте.
3. Титульная страница: *название статьи* (не допускается употребление сокращений, а также торговых названий препаратов, продуктов питания и добавок); *инициалы и фамилия(и) автора(ов)*; *полное официальное название учреждений, на базе которых выполнено исследование, город, страна* (если учреждение находится за пределами РФ); *принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению* указывается цифрами, надстрочным индексом в порядке упоминания; *аннотация статьи* (не более 150 слов) имеет следующую структуру: краткое вступление, отражающее актуальность проблемы, материалы и методы исследования, результаты исследования и выводы; *перечень ключевых слов статьи*; *данные «Для корреспонденции»* одного из авторов статьи (фамилия, имя и отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание, а также рабочий адрес с почтовым индексом, номерами контактных телефонов, факса, e-mail). Статью обязательно подписывают все авторы.
4. Объем статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для лекции или обзора литературы, 7 — для описания клинического наблюдения. Оригинальная статья должна иметь следующие разделы: введение, пациенты и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение). При описании клинического наблюдения приводятся результаты только тех исследований, которые имеют дифференциально-диагностическую и диагностическую ценность для описываемого случая.
5. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения. Употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках.
6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Использование в тексте статьи торгового наименования одного препарата должно встречаться не чаще трех раз. В остальных случаях используется МНН. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и добавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальным предписаниям. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по уходу за детьми должны

обязательно включать информацию о регистрации и разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на ее использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое названия, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название.

10. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм.

11. Список использованной в статье литературы прилагается в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии. — М., Союз педиатров России, 2010. — 272 с.
2. Godlee F., Jefferson T. Peer Review in Health Sciences. London: BMJ Books; 1999.
3. Yank V., Rennie D. Disclosure of researcher contributions: a study of original research articles in The Lancet // Ann Intern Med. 1999; 130(8): 661–70.
4. Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С. Пневмококковая инфекция: реальная угроза для детей. Как от нее защититься? // Педиатрическая фармакология. — 2010; 1: 114–117.

Статьи присылать по адресу:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62
тел.: (499) 132-72-04
тел./факс: (499) 132-30-43
e-mail: vsp@nczd.ru