

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

Тихолаз Т.В., rek@nczd.ru

Сенюхина А.Б., 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.
Дулькина Л.А., д.м.н., проф.
Зоркин С.Н., д.м.н., проф.
Коновалов 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.
Корсунский 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.
Лысина Г.А., д.м.н., проф.
Лыткина И.Н., к.м.н.
Маслова О.И., д.м.н., проф.
Микиртичан 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.
Росаль 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.
Сухарева 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.
Яцук Г.В., д.м.н., проф.

Редакционный совет

Аккерблум 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)
Валиуллина С.А. (Москва)
Волков А.И. (Нижний Новгород)
Волошин В.М. (Москва)
Выхристюк О.Ф. (Москва)
Демин В.Ф. (Москва)
Дмитриева Н.В. (Рязань)
Дроботко 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)
Коростовцев 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)
Мазур Л.И. (Самара)
Махмудов О.С. (Ташкент, Узбекистан)
Муталов А.Г. (Уфа)
Найговзина Н.Б. (Москва)
Никанорова М.Ю. (Москва)
Новиков П.В. (Москва)
Печкуров Д.В. (Самара)
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)
Сухарев 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)
Яцук 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 / № 2

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Т.В. Яковлева, А.А. Баранов

7 ПРОБЛЕМЫ И ЗАДАЧИ ПО ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РОССИИ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В.Ю. Альбицкий, Н.Д. Одинаева, В.О. Мансимова

12 ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, А.В. Григорян

16 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНОЗИНА ПРАНОБЕКС У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА–БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.В. Кухтинова, С.М. Гавалов, С.А. Кротов, В.А. Кротова

22 РОЛЬ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ ОБОСТРЕНИЙ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

П.Ф. Литвицкий

28 НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

И.С. Тарасова

40 ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Е.К. Донюш

49 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВНУТРИВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.Ю. Терещенко

64 КАРДИОГЕННЫЕ СИНКОПАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Л.А. Кравцова, М.А. Школьников

71 СИНДРОМ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ МЛАДЕНЦЕВ — ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ИЗ ХХІ ВЕКА

Б.И. Глуховец

78 СИНДРОМ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ МЛАДЕНЦЕВ: МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ДИАГНОЗА

ПРОБЛЕМЫ. МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

А.В. Шайтарова, Е.Б. Храмова, Л.А. Суплотова

82 ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ВЛИЯНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ БЕРЕМЕННЫХ НА ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ

ОБМЕН ОПЫТОМ

С.К. Матело, Т.В. Купец, А.И. Жардецкий, Л.Н. Полянская

86 МЕДИЦИНСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕТСКИХ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТСОДЕРЖАЩИХ ЗУБНЫХ ПАСТ И ЗУБНЫХ ПАСТ С НИЗКОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ФТОРА: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕЙ ПРОГРАММЫ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ЧИСТКИ ЗУБОВ

Н.В. Орлова, О.В. Михайлова, Т.В. Захарова

91 ПРИМЕНЕНИЕ L-КАРНИТИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВЕГЕТОСОСУДИСТОЙ ДИСТОНИИ ГИПОТЕНЗИВНОГО ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

О.И. Ныrkova, Л.А. Алексеева, М.К. Бехтерева, Т.В. Бессонова

96 РОЛЬ ЭНТЕРОСОРБЦИИ В ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ДИАРЕЙ У ДЕТЕЙ

К.Д. Горелик, Ю.В. Горелик

102 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЖИДКОЙ, ГОТОВОЙ К УПОТРЕБЛЕНИЮ СМЕСИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Е.А. Азова, В.А. Воробьева, Н.А. Азов, Л.А. Митрошина

107 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СУХОЙ АДАПТИРОВАННОЙ МОЛОЧНОЙ СМЕСИ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ТРЕХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

Р.Ш. Якупова, М.А. Скачкова, С.Б. Чолоян

111 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ОТ КАШЛЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

А.В. Макарова, С.П. Кокорева, Л.М. Илунина, В.Б. Котлова, А.В. Доценко

115 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФУЗАФУНГИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ТОНЗИЛЛИТОВ У ДЕТЕЙ

М.Л. Лазарев

120 СИСТЕМА МЕДИЦИНСКОГО, ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО И ПЕДАГОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА ДО И ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

Н.И. Урсова

125 МЛАДЕНЧЕСКИЕ КИШЕЧНЫЕ КОЛИКИ. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ

- А.Н. Сурков
132 ВОЗМОЖНОСТИ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ
 И.А. Беляева
- 137 КИШЕЧНЫЕ КОЛИКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ: ОТ ВОПРОСОВ ДИАГНОСТИКИ К ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ КОРРЕКЦИИ**
 А.А. Плоскирева
- 141 НУТРИТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ НАРУШЕНИЙ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ**
 И.М. Османов, В.С. Сухоруков, Е.И. Каламбет
- 146 ПРИМЕНЕНИЕ КОЭНЗИМА Q₁₀ В ПЕДИАТРИИ**
 И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева
- 150 ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОДУКТОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**
 А.А. Рулева
- 155 ВЕСЕННИЙ ГИПОВИТАМИНОЗ У ДЕТЕЙ**
 Н.Н. Заваденко, Ю.Е. Нестеровский
- 162 ГОЛОВНЫЕ БОЛИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОФИЛАКТИКА**
 Е.Ю. Радциг
- 170 ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ У ДЕТЕЙ**
 Е.Г. Цимбалова
- 173 ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАПОРЫ У ДЕТЕЙ**
 А.А. Алексеева
- 180 ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЭНТЕРОСОРБЕНТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ**
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ
 Т.М. Бзарова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Н.А. Цурикова, Е.Г. Чистякова, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова, Т.В. Слепцова, Е.В. Митенко
- 184 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТАНЕРЦЕПТА У РЕБЕНКА С ТЯЖЕЛЫМ ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**
 Е.И. Алексеева, Т.В. Слепцова, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова, Е.В. Митенко
- 193 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА У БОЛЬНОГО ЮВЕНИЛЬНЫМ ПОЛИАРТЕРИИТОМ**
 Е.С. Жолобова, М.Н. Николаева, О.Г. Суховьева
- 201 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФЛИКСИМАБА У БОЛЬНОГО С СИСТЕМНОЙ ФОРМОЙ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**
 Р.Р. Рахматуллин, О.И. Бурлуцкая, Л.Р. Адельшина, Т.И. Бурцева
- 205 ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО МЕТОДА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДЕФЕКТА КОЖИ У БОЛЬНОГО С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**
 Н.В. Кухтинова
- 208 НУТРИЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА СЕПТИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА С ИСХОДНОЙ КАХЕКСИЕЙ**
 А.А. Алексеева, Ю.Г. Левина, Р.М. Торшхоева, Е.А. Вишнева
- 211 КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РИБОСОМАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА В ТЕРАПИИ ЧАСТО БОЛЕЮЩЕГО РЕБЕНКА**
КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ
 Н.А. Максимович, Л.М. Беляева, Н.Е. Максимович
- 216 ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМАЯ ВАЗОДИЛАТАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ В УСЛОВИЯХ ЭЛИМИНАЦИИ УПРАВЛЯЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА**
ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
- 220 XV КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ» МОСКВА, 14–17 ФЕВРАЛЯ 2011 г.**
- 226 РЕЗОЛЮЦИЯ XV КОНГРЕССА ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ» И I ФОРУМА ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР**
ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ
 В.Ю. Альбицкий, С.А. Шер
- 232 БЛАГОТВОРИТЕЛЬНОСТЬ В РОССИЙСКОЙ ИМПЕРИИ И ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ**
- 236 ЙОД В ЧИСТОМ ВИДЕ ПОЛУЧЕН 200 ЛЕТ НАЗАД!**
ЮБИЛЕЙ
- 238 ВЛАДИМИР КИРИЛЛОВИЧ ТАТОЧЕНКО. К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ**
- 240 ВАЛЕРИЮ ЮРЬЕВИЧУ АЛЬБИЦКОМУ — 70 ЛЕТ**

Current pediatrics



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

Saygıtov 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

Tiholaz T.V., rek@nczd.ru
Senyuhina A.B., rek1@nczd.ru
Phone: (499) 132-30-43

Correspondence address

Nº 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
Shakhgildyan I.V., PhD, professor, RAMS corresponding member
Shiliyev R.R., PhD, professor
Shkolnikova M.A., PhD, professor
Shcherbakov P.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. (Nizhniy Novgorod)
Voloshin V.M. (Moscow)
Vuihkristiuk 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)
Makhmudov O.S. (Tashkent, Uzbekistan)
Mazitova L.P. (Moscow)
Mazur L.I. (Samara)
Musalov A.G. (Ufa)
Naigovzina N.B. (Moscow)
Nikanorova M.Yu. (Moscow)
Novikov P.V. (Moscow)
Pechkurov D.V. (Samara)
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
	T.V. Yakovleva, A.A. Baranov
7	PROBLEMS AND OBJECTIVES OF CHILDREN'S HEALTH CARE IN RUSSIA
	SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE
	V.Yu. Albitskiy, N.D. Odinaeva, V.O. Mansimova
12	LEGAL ASPECTS OF AUXILIARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN INFERTILITY TREATMENT
	ORIGINAL ARTICLES
	E.N. Simovanyan, V.B. Denisenko, A.V. Grigoryan
16	EFFICACY OF INOSINE PRANOBEX IN FREQUENTLY ILL CHILDREN WITH CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION: RANDOMIZED STUDY
	N.V. Kukhtinova, S.M. Gavalov, S.A. Krotov, V.A. Krotova
22	THE ROLE OF PNEUMOCOCCAL INFECTION IN DEVELOPMENT OF EXACERBATIONS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND OBSTRUCTIVE BRONCHITIS
	CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION
	P.F. Litvitskiy
28	DISORDERS OF ACID-BASE STATUS
	I.S. Tarasova
40	IRON DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS
	E.K. Donyush
49	USE OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS IN CLINICAL PRACTICE
	S.Yu. Tereshchenko
64	CARDIOGENIC SYNCOPAL STATES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS
	L.A. Kravtsova, M.A. Shkolnikova
71	SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME — THE OVERVIEW OF THE PROBLEM FROM XXI CENTURY
	B.I. Glukhovets
78	SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME: METHODOLOGICAL AND PATOGENETICAL TYPES OF DIAGNOSIS
	PROBLEMS. EXPERT OPINION
	A.V. Shaytarova, Ye.B. Khramova, L.A. Suplotova
82	DISCUSSION QUESTIONS OF INFLUENCE OF CORTICOSTEROID TREATMENT IN PREGNANT WOMEN ON CHILDREN'S HEALTH
	EXCHANGE OF EXPERIENCE
	S.K. Matelo, T.V. Kupets, A.I. Zhardetskiy, L.N. Polyanskaya
86	MEDICAL EFFICACY OF CHILDREN'S CALCIUM-PHOSPHATE TOOTHPASTES AND TOOTHPASTES WITH LOW FLUORIDE CONCENTRATION: RESULTS OF TWO-YEAR PROGRAM OF CONTROLLED TEETH CLEANING
	N.V. Orlova, O.V. Mikhaylova, T.V. Zakharova
91	L-CARNITINE IN COMPLEX TREATMENT OF NEUROCIRCULATORY HYPOTENSION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS
	O.I. Nyrkova, L.A. Alekseyeva, M.K. Bekhtereva, T.V. Bessonova
96	THE ROLE OF ENTEROSORPTION IN TREATMENT OF BACTERIAL DIARRHEA IN CHILDREN
	K.D. Gorelik, Yu.V. Gorelik
102	EXPERIENCE OF FEEDING WITH LIQUID READY MILK FORMULA IN INFANTS WITH LOW AND EXTREMELY LOW BODY WEIGHT IN RESUSCITATION INTENSIVE CARE DEPARTMENT
	Ye.A. Azova, V.A. Vorobyeva, N.A. Azov, L.A. Mitroshina
107	EXPERIENCE OF FEEDING WITH POWDERED ADOPTED MILK FORMULA IN INFANTS 0–3 MONTHS OLD
	R.S. Yakupova, M.A. Skachkova, S.B. Choloyan
111	EVALUATION OF EFFICACY OF COMBINED ANTI-COUGH DRUG IN TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN
	A.V. Makarova, S.P. Kokoreva, L.M. Ilunina, V.B. Kotlova, A.V. Dotsenko
115	FUSAFUNGINE IN COMPLEX TREATMENT OF ACUTE TONSILLITIS IN CHILDREN
	M.L. Lazarev
120	SYSTEM OF MEDICAL, PSYCHOLOGICAL AND EDUCATIONAL MANAGEMENT OF CHILD'S DEVELOPMENT BEFORE AND AFTER BIRTH
	A DOCTOR'S AID
	N.I. Ursova
125	INFANTS' INTESTINAL COLICS. MODERN DATA
	A.N. Surkov
132	OPPORTUNITIES OF PROBIOTIC TREATMENT IN COMPLEX THERAPY OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA IN CHILDREN

- I.A. Belyayeva
137 **INTESTINAL COLIC IN NEWBORNS AND INFANTS: FROM DIAGNOSTICS TO THE DIFFERENTIATED CORRECTION**
 A.A. Ploskireva
141 **NUTRITIVE APPROACHES TO THE CORRECTION AND PROPHYLAXIS OF MICROELEMENTAL STATUS DISORDERS IN CHILDREN**
 I.M. Osmanov, V.S. Sukhorukov, Ye.I. Kalambet
146 **COENZYME Q₁₀ IN PEDIATRICS**
 I.N. Zakharova, Yu.A. Dmitriyeva
150 **PERSPECTIVES OF PRODUCTS FOR FUNCTIONAL NUTRITION IN CHILDREN**
 A.A. Ruleva
155 **SPRING HYPOVITAMINOSIS IN CHILDREN**
 N.N. Zavadenko, Yu.Ye. Nesterovskiy
162 **HEADACHES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: CLINICAL PECULIARITIES AND PROPHYLAXIS**
 Ye.Yu. Radtsyg
170 **EMPIRIC TREATMENT OF CHRONIC COUGH IN CHILDREN**
 Ye.G. Tsymbalova
173 **CHRONIC CONSTIPATION IN CHILDREN**
 A.A. Alekseyeva
180 **COMBINED ENTEROSORBATE IN COMPLEX TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN**
CLINICAL OBSERVATIONS
 T.M. Bzarova, Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, N.A. Tsurikova, Ye.G. Chistyakova, K.B. Isayeva, R.V. Denisova, T.V. Sleptsova, Ye.V. Mitenko
184 **EFFICACY OF ETANERCEPT IN CHILD WITH SEVERE POLYARTICULAR TYPE OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS**
 Ye.I. Alekseyeva, T.V. Sleptsova, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, K.B. Isayeva, R.V. Denisova, Ye.V. Mitenko
193 **EXPERIENCE OF TREATMENT WITH RITUXIMAB IN PATIENT WITH JUVENILE POLYARTERITIS**
 Ye.S. Zholobova, M.N. Nikolayeva, O.G. Sukhov'yeva
201 **EFFECTIVENESS OF INFlixIMAB IN PATIENT WITH SYSTEMIC TYPE OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS**
 R.R. Rakhmatullin, O.I. Burlutskaya, L.R. Adelshina, T.I. Burtseva
205 **EFFICACY OF NEW SKIN DEFECT RESTORATION METHOD IN PATIENT WITH CONGENITAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA: A CASE REPORT**
 N.V. Kukhtinova
208 **NUTRITIONAL SUPPORT OF SEPTIC PATIENT WITH INITIAL CACHEXIA**
 A.A. Alekseyeva, Yu.G. Levina, R.M. Torshkoyeva, Ye.A. Vishnyova
211 **CLINICAL CASE OF TREATMENT WITH RIBOSOMAL COMPLEX IN CHILD WITH COMPROMISED IMMUNITY**
SHORT REPORT
 N.A. Maksimovich, L.M. Belyayeva, N.Ye. Maksimovich
216 **ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASODILATATION AND CLINICAL SYMPTOMS OF VEGETATIVE DISORDERS IN CHILDREN WITH HIGHER NORMAL BLOOD PRESSURE IN CASE OF MANAGEABLE RISK FACTORS ELIMINATION**
INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
220 **THE 15TH CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL COLLABORATION «ACTUAL PROBLEMS IN PEDIATRICS» (MOSCOW, 14–17 FEBRUARY 2011)**
226 **RESOLUTION OF THE 15TH CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL COLLABORATION «ACTUAL PROBLEMS IN PEDIATRICS»**
HISTORY OF PEDIATRICS
 V.Yu. Al'bitskiy, S.A. Sher
232 **CHARITY AND CHILDREN'S HEALTH CARE IN RUSSIAN EMPIRE**
236 **IODINE IN ITS PURE FORM IS OBTAINED 200 YEARS AGO!**
JUBILEE
238 **VLADIMIR K. TATOCHENKO. BY THE 80TH ANNIVERSARY**
240 **VALERY YU. ALBITSKY — 70 YEARS**

Т.В. Яковлева¹, А.А. Баранов^{2, 3}

¹ Государственная Дума Федерального собрания РФ

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

³ Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова

Проблемы и задачи по охране здоровья детей России*

Контактная информация:

Баранов Александр Александрович, академик РАМН, директор Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-30-83

Статья поступила: 11.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Общенациональный Форум «Здоровье детей — основа здоровья нации» стал традиционной ежегодной встречей актива политической партии «Единая Россия» и представителей педиатрического сообщества страны. Как всегда, Форум проходит перед открытием ежегодного Конгресса российских педиатров, придавая ему тем самым большое общественное звучание. Другими словами, Форум привлекает внимание к наиболее острым проблемам в сфере охраны здоровья детей не только профессионалов, но и различные ветви законодательной и исполнительной власти, а также широкие круги общественности.

Форум проходит в знаковый для охраны здоровья российского народа момент. Может быть, никогда в истории отечественного здравоохранения так фундаментально, всесторонне и масштабно не ставилось в повестку социального развития государства решение задач по сохранению здоровья нации, охране здоровья матери и ребенка. Мы имеем в виду, во-первых, начавшуюся с этого года модернизацию системы здравоохранения, основные направления которой определены В.В. Путиным в отчете Правительства РФ Государственной думе, а во-вторых, Послание Президента 2010 г., в котором определены приоритетные направления демографической политики и охраны детства в стране.

Прежде чем обозначить основные векторы работы по реализации мер, предложенных Президентом и Правительством РФ, кратко обозначим результаты и наиболее острые проблемы в состоянии здоровья детского населения.

Говоря о достижениях, необходимо отметить наиболее важные позитивные сдвиги. К числу основных можно отнести следующие:

1. Стабилизация уровня заболеваемости детей первого года жизни: в течение последних пяти лет показатель сохраняется в пределах 2700 на 10 000 детей, достигших в данном году возраста 1 года.
2. Стабилизация уровня детской инвалидности: общей — на уровне 190–195 на 10 000 детей в возрасте 0–17 лет; первичной — 24,0 на 10 000 детей.
3. Снижение младенческой смертности. Ее уровень стал практически соответствовать европейским показателям. За последние 10 лет он снизился более чем в 2 раза и достиг в 2010 г., по предварительным данным, показателя 7,9 на 1000 живорожденных детей.
4. Понижение уровня смертности среди детей в раннем, дошкольном, школьном и подростковом возрастах на 20–35%.

Таким образом, можно аргументированно констатировать, что негативные тенденции в состоянии здоровья детей на национальном уровне приостановлены. Это наше общее достижение: и государства, и общества, и, конечно, наших великих тружеников — российских педиатров.

Однако острых проблем в состоянии здоровья детей и организации его охраны остается весьма много. Наиболее злободневные из них, а то и вовсе нетерпимые, это:

- низкий уровень рождаемости. Коэффициент суммарной рождаемости, т.е. число детей, рожденных одной женщиной за репродуктивный период, остается не выше 1,6, а ведь для простого воспроизводства населения он должен быть равен не менее 2,16;
- многочисленный (хотя по ряду параметров уменьшается) контингент детей из групп высокого социального риска (социальные сироты, беспризорные и безнадзорные дети, дети подвергнувшиеся насилию и др.);

* Доклад на III Общенациональном Форуме «Здоровье детей — основа здоровья нации». — М., 14 февраля 2011 г.

T.V. Yakovleva¹, A.A. Baranov^{2, 3}

¹ The State Duma of the Federal Assembly of Russian Federation

² Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Problems and objectives of children's health care in Russia

- высокий уровень хронических патологий у детей: от 10% — в дошкольном возрасте до 60% — в старшем подростковом;
- острые проблемы репродуктивного (например, высокий уровень абортов у подростков) и психического (поведенческие расстройства, девиантное поведение) здоровья подростков;
- сохраняющийся в детской популяции высокий уровень социально значимой патологии: наркомании, туберкулеза, инфекций, передающихся половым путем и др.

Обозначенные и другие острые проблемы охраны материнства и детства постоянно находятся в центре внимания партии «Единая Россия» и ее фракции в парламенте страны. Пример тому — оперативная реакция на последнее Послание Президента Федеральному собранию, которое справедливо в ряде средств массовой информации назвали «Манифестом охраны детства в России».

13 декабря 2010 г. Высший совет и Генеральный совет партии «Единая Россия» приняли постановление о содействии практической реализации инициатив, озвученных в Послании Президента 2010 г. В этом документе предложен ряд мер, касающихся непосредственно проблем сохранения и укрепления здоровья детей. Представляем их вашему вниманию.

1. Контроль эффективности расходования средств, выделяемых на модернизацию здравоохранения, в том числе предназначенных для развития детской медицины.
2. Контроль качества углубленной диспансеризации подростков и выработка предложений по ее результатам. Здесь мы не можем с удовлетворением не отметить, что разработанный в Научном центре здоровья детей РАМН проект федеральной целевой программы «Сохранение и укрепление здоровья детей старшего подросткового возраста» был поддержан и рекомендован к реализации двумя предыдущими нашими форумами. И вот результат: с этого года в стране будет проводиться ежегодная диспансеризация подростков в возрасте 14 лет.
3. Мониторинг соблюдения запрета продажи алкоголя несовершеннолетним в рамках партийного проекта «Народный контроль».
4. Изучение и максимально широкое распространение регионального опыта работы служб по оказанию помощи детям и подросткам в случаях жестокого обращения с ними.
5. Содействие разработке и реализации программ социальной адаптации и сопровождения выпускников детских домов. Здесь необходимо привлечь внимание к следующему предложению: возможно, нашему Форуму следует обратиться к руководству партии ЕР с предложением разработать и реализовать партийный проект «Российскому подростку — внимание и заботу общества», в который, наряду с обозначенными, войдут, например, меры по противодействию наркотикам, формированию здорового образа жизни и т. п.
6. В решении руководящих органов партии также запланирован комплекс мер по социальной поддержке многодетных семей, а именно:
 - разработка в субъектах Российской Федерации программ, предусматривающих единовременное предоставление на безвозмездной основе земельных участков под строительство жилого дома или дачи семьям при рождении третьего (или последующего) ребенка;

- дополнительная поддержка индивидуального жилищного строительства, предусматривающая создание необходимой коммунальной инфраструктуры и дорожной сети, в рамках региональных жилищных программ, в первую очередь ориентированных на поддержку многодетных семей;
- принятие федерального закона, предусматривающего увеличение, начиная с 2011 г., размера налоговых вычетов для семей с детьми, в том числе семей с тремя и более несовершеннолетними детьми, — до 3 тыс рублей в месяц на каждого ребенка, начиная с третьего, а также отмену применяемого в настоящее время стандартного налогового вычета в размере 400 рублей.

7. Введение в субъектах Российской Федерации «материнского капитала», финансируемого за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации.

8. Наконец, партия «Единая Россия» продолжит лоббировать реконструкцию существующих и строительство новых детских садов, а также возврат их зданий, используемых не по целевому назначению.

Партийные организации и педиатрическое сообщество на местах должно также принять активное участие в мероприятиях **по модернизации здравоохранения**.

Основными векторами модернизации, по определению Правительства РФ, должны стать улучшение материально-технической базы здравоохранения, внедрение в его деятельность современных информационных технологий; разработка единых для страны стандартов лечения на всех уровнях оказания медицинской помощи.

Осуществление комплексной модернизации здравоохранения страны — это мощный стимул по повышению качества и доступности медицинской помощи населению. Можно выделить некоторые приоритетные направления (задачи) модернизации.

Первое. Переход от принципа содержания лечебного учреждения к принципу оплаты конкретных объемов медицинской помощи, что одновременно будет повышать качество оказываемых услуг и стимулировать врачей. При этом надо переместить часть объемов оказания медицинской помощи со стационарного этапа на амбулаторный. Не секрет, что сегодня 60–70% средств здравоохранения тратится на стационарную помощь в сравнении с 30–35% в западных странах.

Второе. Как сказал в своем Послании Президент, проведение эффективной государственной политики в области детства, которая предусматривает увеличение финансирования детского здравоохранения до 25% общей суммы расходов на здравоохранение. Нужно обратить самое серьезное внимание на детское здравоохранение при составлении региональных программ модернизации. В этих программах необходимо учитывать региональные особенности детской заболеваемости, инвалидности и смертности, связанные с особенностями климата, экономическим положением, экологией региона, национальными традициями.

Представляется, что Союзу педиатров России, обладающему колоссальным интеллектуальным потенциалом, под силу взять на себя роль ведущего разработчика медицинских стандартов в педиатрии, стать своего рода «локомотивом» по их внедрению в повседневную педиатрическую практику.

Третье. Переориентация отрасли на профилактические и реабилитационно-восстановительные мероприятия и формирование здорового образа жизни, усиление мотивации человека на сохранение собственного здоровья. Для этого должно быть перераспределение финансо-

вых потоков здравоохранения в сторону существенного увеличения финансирования профилактических мероприятий, в том числе в системе обязательного медицинского страхования. Оплата труда медицинских работников должна стимулировать их профилактическую работу. За последние два года Государственной думой и фракцией партии «Единая Россия» реализован достаточно большой комплекс законотворческих инициатив и мероприятий по охране материнства и детства в целом и охране здоровья семьи, матери и ребенка в частности. Напомним о наиболее важных из них.

В текущем году запланировано принять ряд основополагающих законов в области здравоохранения, определяющих как развитие отрасли в целом, так и охрану здоровья матери и ребенка в частности. Прежде всего, речь идет о принятии закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». В нем вводится понятие «стандарта оказания медицинской помощи», прописан принцип приоритета профилактических мероприятий, а также введена статья о профилактике заболеваний и формировании здорового образа жизни. Для нас, педиатров, эти правовые нововведения крайне необходимы! Ибо профилактические начала — основа педиатрической практики, объект которой не только и даже не столько — больной, сколько — здоровый ребенок!

Планируется рассмотреть законопроект «**О биомедицинских технологиях**», целью которого будет повышение ответственности учреждений, использующих клеточные и иные биомедицинские технологии. Также в законе планируется принять полный запрет на клонирование человека (сейчас в стране действует только мораторий).

Предусмотрено внесение поправок в закон «О рекламе» в части усиления контроля над рекламой биологически активных добавок.

Фракцией партии «Единая Россия» иницируется принятие в Государственной думе закона, закрепляющего на постоянной основе возможность использования средств материнского (семейного) капитала на погашение основного долга и уплату процентов по кредитам и займам, приобретение (строительство) жилого помещения, включая ипотечные кредиты, предоставленные гражданам по кредитному договору.

Хотелось бы привлечь внимание участников Форума к еще одной крайне острой проблеме. В Европе в последней трети прошлого века фактически сложилась четырехуровневая модель медицинского обслуживания, представленная госпитальным, амбулаторным, патронажным звеньями, а также учреждениями по формированию и поддержанию здорового образа жизни (ЗОЖ) населения. В нашей стране только в прошлом году пришли к организации четвертого звена модели: было принято решение о создании 502 Центров здоровья для взрослых и 193 — для детского населения. Роль, которую они должны (и хочется верить — будут!) играть в процессе формирования у населения навыков сохранения здоровья, первостепенна, неоценима.

Формирование ЗОЖ в силу исторических особенностей развития страны и менталитета населения — сложнейшая задача и, конечно, не только медицинская, но и межсекторальная. Хорошо это понимая, партия «Единая Россия» инициировала ряд социальных проектов по формированию ЗОЖ. К примеру, это и «500 бассейнов — вузам России», и «Россия — будем жить долго», в рамках которых реализована целая система мер по ориентации молодежи на здоровый образ жизни. Не менее важно и законодательное обеспечение формирования ЗОЖ. В этом отношении «Единой Россией» было инициировано

принятие законов «О социальной рекламе», «О торговле спиртными напитками», «Об абортах» и др. Но не менее важно, чтобы законодательные инициативы по формированию ЗОЖ реализовывались не только на федеральном, но и региональном уровне. Согласитесь, предложений в сфере формирования ЗОЖ, требующих местного правового обеспечения, предостаточно.

Второе пленарное заседание Форума было посвящено проблеме развития благотворительности в области охраны детства и здоровья детей.

В современной России благотворительность начинает возрождаться, но, к сожалению, не так быстро и масштабно, как хотелось бы. Согласитесь, большой по численности контингент детей из групп высокого социального риска (сироты, дети без призора и надзора, употребляющие психоактивные вещества и т.д.); скромная, а то и ненадлежащая материальная база многих домов ребенка и детских домов; недоступность (порой дорогих) технологий и лекарств, — все это, с одной стороны, укор не только государству, но и обществу, его институтам и гражданам, а с другой — благодатная почва для благотворительности.

Благотворительность, меценатство, милосердие, попечение нуждающихся — многовековая российская традиция. В Киевской и Московской Руси сирот и убогих опекала православная церковь, в XVIII и первой половине XIX веков многие благотворительные проекты инициировали императорская семья и представители правящей элиты. Во второй половине XIX — начале XX столетий благотворительность приняла широкий размах. Благотворительными обществами и отдельными лицами создаются и строятся различные детские учреждения: больницы, ясли, «капли молока» (прообраз молочных кухонь), загородные санатории. К сожалению, в Советском Союзе по идеологическим причинам благотворительность как институт была ликвидирована.

Мы должны возродить институт благотворительности, быть достойными наследниками гуманизма и человеческого сострадания наших предков, извлекать уроки из прошлого.

В дореволюционной России лица, активно занимающиеся благотворительностью, получали различного рода поощрения. Им присваивались титулы и звания, ордена и знаки отличия, для них устанавливались определенные приоритеты и привилегии. Нам также надо публично отмечать лица и организации, занимающиеся благотворительной деятельностью.

Партия «Единая Россия» будет осуществлять контроль над ходом создания попечительских советов в домах ребенка, детских домах и коррекционных образовательных учреждениях. Исходя из дореволюционного опыта, в попечительские советы **в качестве почетных членов** следует привлекать лиц, которые своими действиями и средствами активно способствуют успешному функционированию названных учреждений.

Наконец, не можем не упомянуть о таком аспекте благотворительности, как волонтерское движение. Оно широко распространено в европейских странах, США, Японии. Например, каждый третий немец является волонтером, посвящая работе в добровольческих организациях, проектах и группах взаимопомощи более 15 часов в месяц. В России волонтеров пока немного. Мы убеждены, что волонтерство, с одной стороны, как форму воспитательной задачи, а с другой — как способ приобретения профессиональных навыков, следует широко внедрять среди студентов медицинских вузов для добровольной работы в детских домах, домах ребенка, хосписах и дру-

гих медико-социальных учреждениях. Опыт такой работы уже имеется.

Думаем, мерой, способствующей развитию благотворительности, станет принятие законодательного акта, предусматривающего включение средств, получаемых налогоплательщиками от благотворительных организаций на поддержку детей, в состав доходов, не подлежащих налогообложению.

Завершая доклад, мы бы хотели предложить пять важнейших, стратегических, с нашей точки зрения, мер, реализация которых будет способствовать сохранению и укреплению детей России. Давайте будем считать их приоритетной задачей в деятельности фракции «Единой России» в Государственной думе и Исполкома Союза педиатров России.

1. Совершенствовать законодательную базу в области охраны здоровья детского населения.
2. Сделать обязательным публикацию и широкое обсуждение ежегодных докладов «Положение детей в Российской Федерации».
3. Разработать программу партийного социального проекта «Российскому подростку — внимание и заботу общества», в которой предусмотреть расширение углубленной ежегодной диспансеризации подростков, включив возраст 15–17 лет.
4. Принять на законодательном уровне меры, стимулирующие развитие благотворительности в Российской Федерации.
5. Взять под контроль, а также оказывать научную организационно-методическую помощь детским и студенческим Центрам здоровья как учреждениям-форпостам по формированию здорового образа жизни детей и молодежи.

В заключение отмечу, что совместная деятельность Всероссийской партии «Единая Россия» и Союза педиатров России, их совместные форумы по проблемам сохранения и укрепления здоровья подрастающего поколения уже приносят положительные результаты. Задача — их приумножить, добиться новых успехов. И мы ее выполним!

Резолюция III Общенационального Форума

«Здоровье детей — основа здоровья нации»

14 февраля 2011 года в Москве в Храме Христа Спасителя состоялся III Общенациональный Форум «Послание Президента Российской Федерации 2010 года: программа действий по охране здоровья детей», проведенный под эгидой Всероссийской политической партии «Единая Россия» и Союза педиатров России. Основной тематикой Форума стали: «Проблемы и задачи по охране здоровья детей России» и «Благотворительность для сбережения здоровья детей России».

Форум является убедительным примером плодотворного союза в работе по охране здоровья детей партии «Единая Россия» и Союза педиатров России, он фактически стал партийным социальным проектом.

Форум проходил в знаковое для охраны здоровья россиян время. Российским Правительством начата модернизация системы здравоохранения. В Послании Президента Российской Федерации 2010 г., которое справедливо называют «Манифестом охраны детства в России», обозначены приоритеты демографической политики и охраны здоровья матери и ребенка в стране.

В Форуме приняли участие более 1000 делегатов из всех субъектов Российской Федерации: представители органов исполнительной и законодательной власти,

члены Общественной палаты Российской Федерации, Российской академии медицинских наук, руководители региональных отделений партии «Единая Россия», представители профессиональных педиатрических и родительских ассоциаций, организаторы здравоохранения, ученые-педиатры, практические врачи, представители средств массовой информации.

Форум констатирует, что негативные тенденции в состоянии здоровья детей на национальном уровне приостановлены. Это наше общее достижение: и государства, и общества, и педиатрической службы. Можно отметить следующие наиболее важные позитивные сдвиги:

- стабилизация уровня заболеваемости новорожденных и детей первого года жизни, детской инвалидности;
- снижение младенческой смертности. Ее уровень стал практически соответствовать европейским показателям;
- снижение уровня смертности среди детей в раннем, дошкольном, школьном и подростковом возрастах на 20–35%.

Вместе с тем, острых проблем в состоянии здоровья детей и организации его охраны остается много. Назовем наиболее острые: низкий уровень рождаемости; остающийся многочисленным контингент детей из групп высокого социального риска; высокий уровень хронической патологии у детей; проблемы репродуктивного и психического здоровья подростков; сохраняющийся в детской популяции высокий уровень социально значимой патологии.

Участники Форума убеждены, что в основу деятельности по сохранению здоровья детского населения страны должны быть положены объединенные усилия государства и всего общества. Один из важных аспектов совместной работы — возрождение и развитие благотворительности, волонтерства, которые необходимы не только для попечения нуждающихся, но и возрождения нравственности, гуманизма и человеческого сострадания в российском обществе.

Делегаты Форума предлагают руководящим органам Всероссийской партии «Единая Россия» и Исполкому Союза педиатров России:

- завершить разработку и внести на рассмотрение в Государственную думу федеральный закон «Об охране здоровья детей»;
- сделать обязательным публикацию и широкое обсуждение ежегодных докладов «Положение детей в Российской Федерации»;
- разработать программу партийного социального проекта «Российскому подростку — внимание и заботу общества», в которой предусмотреть расширение углубленной ежегодной диспансеризации подростков, включив возраст 15–17 лет.

Региональным организациям партии «Единая Россия» и отделений Союза педиатров России:

- способствовать развитию благотворительности и волонтерства в Российской Федерации в области охраны детства и здоровья подрастающего поколения;
- взять под контроль, анализировать деятельность, оказывать научную организационно-методическую помощь детским и студенческим Центрам здоровья как учреждениям-форпостам по формированию здорового образа жизни детей и молодежи.

**Принято делегатами Форума единогласно
14 февраля 2011 года**



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.

В.Ю. Альбицкий, Н.Д. Одинаева, В.О. Мансимова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Правовые аспекты применения вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия

Контактная информация:

Альбицкий Валерий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом социальной педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 967-14-19, e-mail: albicky@nczd.ru

Статья поступила: 11.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В статье представлены некоторые аспекты правового регулирования применения вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия в России и других странах.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, метод экстракорпорального оплодотворения, новорожденный, недоношенный, многоплодная беременность, эмбрион, бесплодие, право.

12

Идея применения метода экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) при лечении женского бесплодия была высказана еще в конце XVIII века. Практически этот метод был реализован в 1978 г., успех был ознаменован рождением первого в мире ребенка — Луизы Браун — в Англии. В настоящее время вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) развиваются по трем основным направлениям: искусственной инсеминации женщины спермой мужа или донора (ИИСМ, ИИСД); методами экстракорпорального оплодотворения (оплодотворенные яйцеклетки, полученные, как правило, после гормональной стимуляции женщины, переносят в полость матки, где они развиваются далее уже естественным путем); вынашиванием эмбриона «суррогатной матерью» (когда женщина с помощью искусственного оплодотворения соглашается выносить и родить ребенка для супружеской пары).

Официальное репродуктивное законодательство, по данным обзора всемирного мониторинга ВРТ за 2007 г., разработано в половине стран, предоставивших информацию, в остальных странах программы ВРТ регули-

руются в соответствии со сложившимися традициями и возможностями [1]. При этом выбор способа регулирования в большей степени определяется правовыми традициями, длительностью включения ВРТ в общедоступную медицинскую практику, историей общественного контроля фертильности и практически не связан с демографической ситуацией в стране (табл.) [2].

В странах, где отсутствует полноценное репродуктивное законодательство, государство наблюдает за ситуацией через агентства, в которые клиники направляют свои отчеты. Например, Япония и Филиппины отчитываются через национальные общества акушерства и гинекологии, Сингапур — через Министерство здравоохранения [2, 3]. В США отчет традиционно составляет Общество ВРТ, представляющее собой подгруппу Американского общества репродуктивной медицины, а Центры профилактики и контроля заболеваемости, которые имеют статус федеральных агентств, выпускают параллельный отчет, основанный на данных частных агентств [4].

Из числа ВРТ наиболее острые проблемы вызывает суррогатное материнство, репродуктивное донорство, клонирование, посмертная инсеминация, редукция

V.Yu. Albitskiy, N.D. Odinaeva, V.O. Mansimova

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

Legal aspects of auxillary reproductive technologies in infertility treatment

The article presents several aspects of legal regulation of auxillary reproductive technologies in treatment of infertility in Russia and other countries.

Key words: auxillary reproductive technologies, method of extracorporeal fertilization, newborn, premature newborn, multiple pregnancy, embryo, infertility, law.

Таблица. Способы регулирования ВРТ в разных странах [2]

Государственное репродуктивное законодательство [29]	Отраслевое регулирование [18]	Специально не регулируется [10]
Австрия, Бельгия, Болгария, Великобритания, Венгрия, Вьетнам, Германия, Гонконг, Греция, Дания, Израиль, Италия, Испания, Канада, Корея, Латвия, Нидерланды, Новая Зеландия, Норвегия, Россия, Саудовская Аравия, Словения, Тайвань, Тунис, Турция, Франция, Чехия, Швеция, Швейцария	Австралия, Аргентина, Бразилия, Египет, Индия, Ирландия, Чили, Китай, Литва, Марокко, Мексика, США, Сингапур, Таиланд, Филиппины, Хорватия, ЮАР, Япония	Венесуэла, Иордания, Колумбия, Малайзия, Перу, Португалия, Румыния, Уругвай, Финляндия, Эквадор

эмбрионов, а также «лабораторные» программы, связанные с использованием не востребуемых эмбрионов, стволовых и половых клеток.

Наиболее жестким регулятором ВРТ в мире можно считать немецкий Закон «О защите человеческого эмбриона» («Gesetz zum Schutz von Embryonen»), принятый почти после десятилетнего обсуждения в декабре 1990 г. [5]. Согласно этому закону, запрещаются перенос генетически чужеродных эмбрионов (а значит и донация ооцитов) и исследования на человеческих эмбрионах, существенно ограничиваются случаи их криоконсервации, а также жестокое обращение с эмбрионами человека, отбор по полу, искусственная модификация половых клеток зародышей человека, клонирование людей, создание химер и гибридов.

Более четкие регламентации исследований и клонирования эмбрионов дает британский Акт об оплодотворении и эмбриологии, принятый в 1990 г. как запрет на репродуктивное клонирование при его же разрешении в исследовательских целях [6]. Раздел 31 данного документа дает право людям, рожденным в результате ВРТ, получить информацию о своем генетическом происхождении, содержащуюся в Информационном регистре HFEA (Отдел по оплодотворению человека и эмбриологии); при этом характер сведений должен быть строго установлен правилами, чтобы не травмировать интересы таких людей [7, 8].

Широкое использование современных методов вмешательства в репродуктивную функцию человека потребовало введения регулирующих мер, обязательных для всех участников этих процессов. В частности, международные декларации призывают к разработке национальных законов, обеспечивающих три уровня защиты (индивида, общества и вида) от использования «высоких медицинских технологий» и регулирующих на государственном уровне условий проведения научных исследований на половых клетках и эмбрионах человека. Международная конвенция по биоэтике, принятая в 1996 г., провозгласила «защиту человеческого существа от односторонних интересов общества и науки». В том же 1996 г. ЮНЕСКО приняла Всеобщую декларацию о геноме и правах человека.

Базовые аспекты организации репродуктивной помощи в РФ, заложенные в Семейном кодексе Российской Федерации, Основах законодательства об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г., были расширены Приказом № 301 от 28.12.93 Министерства здравоохранения РФ «О применении метода искусственной инсеминации женщин спермой донора по медицинским показаниям и метода экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки для лечения женского бесплодия». Долгое время он являлся фактически единственным специальным документом, регулирующим деятельность лабораторий ЭКО. В частности,

приказ устанавливал требования к подготовке кадров, работающих в этой области медицины, необходимость сертификации специалистов и лицензирования клиник, использующих ЭКО для лечения бесплодия [9]. После повышения норматива потребности в специализированных койках по бесплодию до 0,03 на 1000 жителей (примерно в 3 раза больше по сравнению с 1980 г.) были определены новые параметры оказания репродуктивной помощи, которые учитывали рекомендации ВОЗ [10]. Основные юридические вопросы по правовому применению методов вспомогательных репродуктивных технологий, правового статуса сторон, давших согласие на применение данных методов, изложены и в Приказе Минздрава РФ от 26 февраля 2003 г. «О применении вспомогательных репродуктивных технологий в терапии женского и мужского бесплодия» [11]. В соответствии с этим документом, ВРТ — это методы терапии бесплодия, при которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне организма и включают экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов в полость матки, инъекцию сперматозоида в цитоплазму ооцита, донорство спермы, донорство ооцитов, суррогатное материнство, преимплантационную диагностику наследственных болезней, искусственную инсеминацию спермой мужа (донора). Однако, несмотря на несомненное совершенствование законодательства, касающегося данной области, при проведении правового анализа нормативно-правовых актов, регулирующих применение методов искусственной репродукции, возникает ряд правовых проблем. В частности, остается неясным вопрос о возрасте супружеской пары или одинокой женщины, желающей воспользоваться методами искусственного оплодотворения [11]. В какой мере это соотносится с интересами ребенка, который, допустим, родится у женщины старше 50 лет. При решении данного вопроса, прежде всего, следует принимать во внимание права родившегося ребенка.

В России, Украине, Белоруссии и Казахстане репродуктивное законодательство достаточно лояльно, так как в них менее развиты правовые традиции, а репродуктивная помощь востребована, и ее отличает высокое качество, предоставляемое практически на всех указанных территориях [1]. Российское репродуктивное законодательство предусматривает лицензирование репродуктивных клиник и их добровольную отчетность, не запрещая ни одной использование ВРТ [11, 12]. В этом случае ВРТ либо разрешены официально (ЭКО, ПЭ, ИИСД [М], перенос гамет, зигот и эмбрионов в фаллопиеву трубу, инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита, индукция супероуляции, аспирация сперматозоидов [чрескожная из придатка яичка или ткани яичка], экстракция сперматозоидов из ткани яичка, суррогатное материнство, криоконсервация половых клеток и эмбрионов, редукция эмбрионов, репродуктивное донорство, с 2001 г. — пре-

имплантационная диагностика), либо детально не регламентируются и применяются «по умолчанию» (посмертная инсеминация, терапевтическое клонирование, созревание яйцеклетки). Это выгодно отличает Россию от многих стран и создает хорошие предпосылки более полного использования репродуктивного фактора изменения демографической ситуации.

Благодаря развитию технологии интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) и отказа от анонимности донорства в некоторых странах в области репродуктологии стала прослеживаться тенденция к сокращению использования донорской спермы [13]. Перспективы донорства яйцеклеток также улучшаются в связи с развитием технологии криоконсервации ооцитов методом витрификации. Спрос на ооциты растет, поскольку позволяет избежать этических проблем с донацией эмбрионов [14].

ВРТ, помимо лечения бесплодия, широко используются в других областях медицины. Так, в настоящее время, используя не затребованные для имплантации эмбрионы, активно изучаются механизмы оплодотворения и развития эмбриона, генетической регуляции эмбриогенеза, возможности преимплантационной диагностики наследственных заболеваний и другие проблемы. Однако не во всех случаях это законодательно закреплено. В Англии, например, использование так называемых «лишних» эмбрионов допускается только при разрешении матери или обоих родителей [15]. Отношение к использованию ВРТ для терапевтических и исследовательских целей неоднозначно как среди клиницистов,

исследователей, так и в кругах общественности (особенно среди представителей разных конфессий). Даже в странах, в которых нормативно и законодательно регулируется и контролируется деятельность специалистов и учреждений по ВРТ, использование последних вызывает крайне противоречивые оценки [16]. В странах, где отсутствуют нормативные акты по применению новых ВРТ (в частности, в СНГ), не только сами исследователи, но и лица, для которых они используются, не могут быть гарантированы от конфликтных ситуаций: например, при выполнении селекции эмбрионов при многоплодной беременности, выборе пола плода без медицинских показаний [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правовая доступность ВРТ определяется законодательным регулированием, которое не только существенно отстает от темпов решения проблемы медициной, но иногда искусственно тормозит их, нарушая репродуктивные права человека. Несмотря на существенный прогресс, проблема бесплодия продолжает в правовом аспекте оставаться актуальной и недостаточно разработанной как для врачей, так и для пациентов. Действующие правовые нормы, регулирующие правоотношения при использовании ВРТ, затрагивают лишь отдельные аспекты возникающих проблем. Ситуация усугубляется комплексом немедицинских факторов, возникающих в процессе демографического развития и связанных с экономическими, социальными, правовыми, этическими и психологическими аспектами проблемы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Русанова Н.Е. Репродуктивные возможности демографического развития. — М.: Спутник, 2008. — С. 158–172, 191–226.
2. IFFS Surveillance 07 // Fertility Sterility. — 2007; 76 (2): 15.
3. Последние достижения в области методов медицинского индуцированного зачатия. Доклад научной группы ВОЗ/Серия технических докладов ВОРЗ. — Женева: ВОЗ, 1995; 820: 22.
4. Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан, ст. 35 «Искусственное оплодотворение и имплантация эмбриона» (в ред. ФЗ от 10.01.2003 № 15-ФЗ) / Сборник нормативных актов по охране здоровья граждан РФ под ред. Ю.Д. Сергеева. — М.: Претор, 1995.
5. Свитнев К.Н. Правовое регулирование ВРТ в России и в мире. — М., 2007.
6. Фукуяма Ф. Наше постчеловеческое будущее. Последствия биотехнологической революции / пер. с англ. М.Б. Левина. — М.: Издательство АСТ, ЛЮКС, 2004. — С. 287–292.
7. Landau R. The management of genetic origins: secrecy and openness in donor assisted conception in Israel and elsewhere // Human Reproduction. — 1998; 11: 3268–3273.
8. Blyth E., Hunt J. Sharing genetic origins information in donor assisted conception: views from licensed centres on HFEA donor information form (91) 4 // Human Reproduction. — 1998; 11: 3274–3277.
9. О применении метода искусственной инсеминации женщин спермой донора по медицинским показаниям и метода экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона

- в полость матки для лечения женского бесплодия / Приказ № 301 от 28.12.93 Министерства здравоохранения РФ.
10. Фролова О.Г., Токова З.З., Селезнева И.Ю. Организация медицинской помощи при бесплодном браке // Акушерство и гинекология. — 1997; 3: 16.
11. О применении вспомогательных репродуктивных технологий в терапии женского и мужского бесплодия / Приказ Минздрава РФ от 26 февраля 2003 г.
12. Сергеев Ю.Д., Павлова Ю.В. Проблемы правового регулирования применения методов вспомогательных репродуктивных технологий // Медицинское право. — 2006; 3 (15).
13. Brewaeys A., de Bruyn J.K., Louwe L.A., Helmerhorst F.M. Anonymous or identity-registered sperm donors? A study of Dutch recipients' choices // Human Reproduction. — 2005; 20: 820–824.
14. Li X.H., Chen S.U., Zhang X. et al. Cryopreserved oocytes of infertile couples undergoing assisted reproductive technology could be an important source of oocyte donation: a clinical report of successful pregnancies // Human Reproduction. — 2005; 20: 3390–3394.
15. Baird D.T. Biological Data, medical indications and statutory aspects of assisted conception / Report Council of Europe's Third Symposium on Bioethics. — Strasbourg, 1996.
16. Курило Л.Ф. Некоторые морально-этические проблемы репродукции человека. В кн.: Биомедицинская этика / под ред. В.И. Покровского. — М.: Медицина, 1997. — С. 151–171.

ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА ОТ ПРОСТУДЫ И НАСМОРКА



ВИТАМИШКИ®



Укрепление детского иммунитета
изнутри и снаружи

Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, А.В. Григорян

Ростовский государственный медицинский университет

Эффективность применения инозина пранобекс у часто болеющих детей с хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекцией: результаты рандомизированного исследования

Контактная информация:

Симованьян Эмма Никитична, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней РостГМУ

Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: (863) 232-73-58, e-mail: dvalentinb@gmail.com

Статья поступила: 27.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Высокая заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ) на фоне нарушений иммунного статуса у часто болеющих детей (ЧБД) с хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекцией диктует необходимость применения препаратов с комплексной противовирусной и иммунокорригирующей активностью. **Цель исследования:** изучить эффективность инозина пранобекс (Изопринозин) в лечении активной формы хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции у ЧБД. **Методы:** больных рандомизировали в группы стандартной терапии ($n = 24$) и стандартной терапии + инозин пранобекс в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки в 3–4 приема внутрь (три курса лечения по 10 дней с интервалом 10 дней). Первичным критерием эффективности считали частоту эпизодов ОРИ в течение 12 мес наблюдения. **Результаты:** в результате применения инозина пранобекс отмечена более низкая частота (4 и 25%) и длительность ОРИ ($5,6 \pm 1,2$ и $8,8 \pm 3,3$ дней) по сравнению со стандартной терапией. Кроме того, в группе инозина пранобекс зафиксировано снижение частоты лимфопролиферативного, артралгического и кардиального синдромов, регистрировалось более быстрое исчезновение серологических маркеров репликации вируса Эпштейна–Барр и восстановление содержания в крови интерферона γ и интерлейкина 4. Нежелательные явления при назначении инозина пранобекс не отмечались. **Заключение:** установлена высокая эффективность и безопасность применения инозина пранобекс в лечении активной формы хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции у ЧБД.

Ключевые слова: часто болеющие дети, вирус Эпштейна–Барр, инозин пранобекс, лечение.

Проблема часто болеющих детей (ЧБД) — одна из наиболее актуальных в современной педиатрии. Это определяется не только высокой долей ЧБД среди детского населения нашей страны, но и неблагоприятными последствиями для здоровья ребенка, его семьи и все-

го общества, к которым приводят повторные острые респираторные инфекции (ОРИ) [1, 2]. Установлено, что у ЧБД нарушаются процессы роста, развития, созревания функциональных систем организма, происходит формирование хронической патологии ЛОР-органов,

E.N. Simovanyan, V.B. Denisenko, A.V. Grigoryan

Rostov State Medical University

Efficacy of inosine pranobex in frequently ill children with chronic Epstein–Barr virus infection: randomized study

High incidence of acute respiratory infections (ARI) in immunocompromised frequently ill children with chronic Epstein–Barr infection forces the prescription of drugs with complex antiviral and immunocorrecting effect. **The objective:** to study the efficacy of inosine pranobex (Isoprinosine) in treatment of active Epstein–Barr virus infection in frequently ill children. **Methods:** patients were randomized in group of standard treatment ($n = 24$) and standard treatment + inosine pranobex 50 mg/kg of body weight divided to 3–4 parts daily (3 courses of 10 days every other 10 days). Primary efficacy criterion was the incidence of ARI episodes during 12 months of observation. **Results:** the treatment with inosine pranobex resulted in decrease of incidence (4 and 25%) and duration of ARI (5.6 ± 1.2 and 8.8 ± 3.3 days) compared to standard treatment. Besides, inosine pranobex decreased the frequency of lymphoproliferation, arthralgic and cardiac syndromes, favored to rapid elimination of serologic markers of Epstein–Barr virus replication and normalization of blood concentrations of interferon γ and interleukine 4. Side effects of treatment with inosine pranobex were not registered. **Conclusion:** inosine pranobex is efficient and safe drug in treatment of active form of chronic Epstein–Barr virus infection in frequently ill children.

Key words: frequently ill children, Epstein–Barr virus, inosine pranobex, treatment.

легких, почек, желудочно-кишечного тракта, ЦНС, аллергических заболеваний [3–5]. Помимо медицинских аспектов проблема ЧБД имеет и серьезные социально-экономические последствия. Достаточно часто возникает социальная дезадаптация больного, снижается школьная успеваемость, нарушается качество жизни ребенка и членов его семьи. Очень высок экономический ущерб для государства и общества в целом, связанный с прямыми и косвенными материальными затратами [3].

В настоящее время интенсивно изучается роль возбудителей оппортунистических инфекций, в том числе вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), в развитии рецидивирующих и длительно текущих инфекций [6–8]. Установлено, что у детей с хронической ВЭБ инфекцией развивается вторичное иммунодефицитное состояние (ИДС), обусловленное прямым инфицированием В и Т лимфоцитов, естественных киллерных клеток, нейтрофилов, макрофагов [9, 10]. Возникающая иммуносупрессия является причиной возникновения повторных ОРИ, в результате чего пациенты «переходят» в группу ЧБД [6–8].

Значимость проблемы хронической ВЭБ инфекции и индуцированного ВЭБ вторичного ИДС диктует необходимость разработки новых подходов к лечению. Перспективным направлением повышения эффективности терапии представляется использование препаратов с комплексной противовирусной и иммуномодулирующей активностью, в частности инозина пранобекс. За счет изменения стереохимической структуры рибосом инозин пранобекс подавляет синтез вирусных белков и тормозит репликацию широкого спектра ДНК- и РНК-содержащих вирусов [11]. Препарат обладает иммунокорректирующей активностью — модулирует иммунный ответ по клеточному типу, стимулирует продукцию антител, цитокинов, интерферона (ИФН), повышает функциональную активность макрофагов, нейтрофилов и естественных киллерных клеток [12–15].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности инозина пранобекс в лечении активной формы хронической ВЭБ инфекции у ЧБД.

МЕТОДЫ

Место проведения

Исследование проводили в 2009–2010 гг. на базе детского инфекционного отделения № 6 Городской больницы № 1 им. Н.А. Семашко и Детского диагностического центра г. Ростова-на-Дону.

Участники исследования

В исследование включали ЧБД в возрасте от 3 до 6 лет с клинико-лабораторными признаками активной формы хронической ВЭБ инфекции. Критериями для выделения в категорию ЧБД являлись: частота ОРИ у пациентов в возрасте от 3 до 5 лет — 5 раз в год и более, в возрасте от 5 до 6 лет — 4 раза в год и более [1]. Клиническими критериями активности хронической ВЭБ инфекции считали наличие у больного интоксикационного, лимфопролиферативного синдромов и полиорганной патологии, лабораторными маркерами — обнаружение антител классов IgM к VCA-, IgG к EA- и IgG к EBNA-антигенам ВЭБ. От родителей пациентов было получено информированное согласие.

ИЗОПРИНОЗИН

Инозин пранобекс 500 мг

*- в двух действиях,
без антракта!*



Уникальное двойное действие
- противовирусное и
иммуномодулирующее

- подавляет репликацию различных ДНК и РНК вирусов
- восстанавливает иммунитет



Рег. ука. П №015167/01 - 110210

TEVA

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

рованное согласие на участие детей в исследовании. В исследование не включали детей, которые в течение 6 предшествующих месяцев получали какие-либо противовирусные препараты (Ацикловир, Арбидол, препараты ИФН, индукторы ИФН).

Для выработки нормативных иммунологических показателей обследовали детей в возрасте от 3 до 6 лет, относящихся к первой группе здоровья и не имевших острых инфекционных заболеваний в течение 6 предшествующих месяцев.

Клинические группы

Детей, подходящих по критериям исследования, рандомизировали на 2 группы. Всем больным назначали стандартное лечение, включавшее деконгестанты, местные антисептики, поливитамины, пробиотики, муколитики. В комплексную терапию больных 1-й группы был включен инозин пранобекс (Изопринозин, Фармацевтическая компания «Тева», Израиль) в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки в 3–4 приема внутрь. Проводили 3 курса лечения по 10 дней с интервалом 10 дней. Пациенты 2-й (контрольной) группы получали только стандартную терапию.

Критерии эффективности лечения

Протокол исследования включал клиническое, серологическое обследование, изучение цитокинового статуса до начала лечения и через 3 мес. Катамнестическое наблюдение осуществляли в течение 12 мес.

Клиническое обследование включало изучение анамнеза, медицинской документации и клинический осмотр. Инфекционный индекс (ИИ) и индекс острой заболеваемости (ИОЗ) высчитывали по следующим формулам:

$$\text{ИИ} = \frac{\text{число эпизодов ОРИ в год}}{\text{возраст ребенка (годы)}};$$

$$\text{ИОЗ} = \frac{\text{число эпизодов ОРИ}}{\text{число месяцев наблюдения}}.$$

В качестве первичного критерия эффективности рассматривали снижение частоты эпизодов ОРИ в 1-й группе по сравнению с контрольной. Развитие ОРИ определяли путем анализа анамнестических данных, медицинской документации, клинического осмотра. Вторичными критериями эффективности служили уменьшение выраженности интоксикационного, лимфопролиферативного синдромов и полиорганной патологии, которые оценивали при клиническом обследовании пациентов.

Лабораторные исследования

Антитела классов IgM к VCA-, IgG к EA- и IgG к EBNA-антигенам ВЭБ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА, тест-системы «Вектор-Бест», Россия). Коэффициент позитивности (КП) IgG вычисляли по формуле:

$$\text{КП} = \frac{\text{ОП}_{\text{сыв}}}{\text{ОП}_{\text{конт}}},$$

где ОП_{сыв} — оптическая плотность лунки с сывороткой крови, ОП_{контр} — оптическая плотность контрольной лунки.

Исследование цитокинового статуса включало определение содержания ИФН γ и интерлейкина (ИЛ) 4 в крови методом ИФА (тест-системы «Вектор-Бест», Россия).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «OpenOffice Calc». В связи с тем, что вариационные ряды значений количественных показателей соответствовали нормальному распределению по критерию Шапиро–Уилка, для их описания использовали среднее арифметическое значение $\pm$ стандартное отклонение. Достоверность различий качественных клинических и серологических показателей у больных одной группы до начала лечения и после его окончания оценивали с помощью критерия МакНемара, количественных показателей — по t -критерию Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различий качественных клинических и серологических показателей у детей в независимых выборках оценивали с помощью точного критерия Фишера; количественных показателей, в том числе цитокинового статуса, у больных и здоровых детей — по t -критерию Стьюдента для независимых выборок. Статистически значимыми считали различия показателей при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика участников

В исследование были включены 48 детей, по 24 пациента в каждой группе. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, частоте фоновых состояний и заболеваний у детей и таким характеристикам, как отягощенный акушерский анамнез у матери, патология периода родов, патология периода новорожденности (табл. 1). У всех детей имел место инфекционный синдром. Частота эпизодов ОРИ в течение 12 мес, предшествующих началу лечения, в 1-й группе составляла $10,5 \pm 3,6$ раз в год, во 2-й — $11,7 \pm 2,7$ раз в год, средняя продолжительность ОРИ — $12,3 \pm 3,1$ и $12,4 \pm 3,2$ дней, соответственно. Показатель ИИ в 1-й группе составлял $2,3 \pm 0,9$, во 2-й — $2,2 \pm 0,8$, показатель ИОЗ — $1 \pm 0,3$ и $0,8 \pm 0,2$, соответственно. Осложнения ОРИ (отит, синусит, пиелонефрит, анемия, дисбактериоз кишечника) диагностированы у 33% пациентов 1-й группы и у 38% — 2-й.

Общая клиническая характеристика детей в сравниваемых группах представлена в табл. 2. Интоксикационный синдром имел место у большинства больных в сравниваемых группах. Респираторный синдром в виде симптоматики острого бронхита обнаружен у каждого десятого пациента, острого ринофарингита — каждого пятого, аденоидита — каждого второго, фаринготонзиллита — почти у 80% детей. При первичном клиническом обследовании у всех детей выявлен лимфопролиферативный синдром (генерализованная лимфаденопатия, гипертрофия небных и глоточной миндалин, гепатомегалия, спленомегалия), более чем у половины — патологические состояния ЦНС (гипертензионно-гидроцефальный, дефицита внимания с гиперактивностью, судорожный, вегето-висцеральный синдромы) и заболевания ЖКТ. Артралгический синдром выявлен у каждого четвертого ребенка, симптоматика кардиального синдрома (боли

Таблица 1. Характеристика часто болеющих детей с хронической ВЭБ-инфекцией в сравниваемых группах

Показатели	Инозин пранобекс, абс. (%)	Стандартная терапия, абс. (%)
Возраст		
От 3 до 5 лет	13 (54)	14 (58)
От 5 до 6 лет	11 (46)	10 (42)
Пол		
Мальчики	13 (54)	12 (50)
Девочки	11 (46)	12 (50)
Преморбидный фон		
<i>Отягощенный акушерский анамнез у матери</i>	13 (54)	11 (46)
Гестоз	5 (21)	7 (29)
Угроза прерывания беременности	9 (38)	8 (33)
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	7 (29)	5 (21)
Анемия	6 (25)	8 (33)
Инфекционные заболевания	10 (42)	12 (50)
Патология периода родов	5 (21)	4 (17)
<i>Фоновые состояния и перенесенные заболевания у ребенка</i>	24 (100)	24 (100)
Асфиксия	3 (13)	2 (8)
Затяжная желтуха в неонатальном периоде	6 (25)	4 (17)
Перинатальное поражение ЦНС	12 (50)	16 (67)
Аллергические заболевания	4 (17)	2 (8)
Частые ОРИ	24 (100)	24 (100)
Острый бронхит (простой или обструктивный)	10 (42)	14 (58)
Пневмония	4 (17)	6 (25)
Острые кишечные инфекции	9 (38)	7 (29)
Острый инфекционный мононуклеоз	12 (50)	8 (33)
Инфекция простого герпеса	4 (17)	2 (8)
Ветряная оспа	7 (29)	5 (21)

Таблица 2. Динамика клинической симптоматики у часто болеющих детей с хронической ВЭБ-инфекцией в сравниваемых группах

Показатели	Инозин пранобекс, абс. (%)		Стандартная терапия, абс. (%)	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
Интоксикационный синдром	19 (75)	9 (38)*	19 (79)	16 (67)
<i>Лимфопролиферативный синдром:</i>	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)
Генерализованная лимфаденопатия	24 (100)	14 (58)*	24 (100)	21 (88)
Гипертрофия небных миндалин	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)
1-й степени	11 (46)	22 (92)*	10 (42)	10 (42)
2–3-й степени	13 (54)	2 (8)*	14 (58)	14 (58)
Гипертрофия глоточной миндалины	17 (71)	10 (42)*	17 (71)	17 (71)
1-й степени	9 (38)	8 (33)	10 (42)	12 (50)
2–3-й степени	8 (33)	2 (8)*	7 (29)	5 (21)
Гепатомегалия	17 (71)	8 (33)*	15 (63)	15 (63)
Спленомегалия	10 (42)	2 (8)*	12 (50)	10 (42)
<i>Респираторный синдром:</i>	24 (100)	17 (71)*	24 (100)	24 (100)
Ринофарингит	5 (21)	3 (13)	5 (21)	5 (21)
Фаринготонзиллит	19 (79)	14 (58)	19 (79)	19 (79)
Аденоидит	11 (46)	7 (21)	11 (46)	10 (42)
Острый простой бронхит или обструктивный бронхит	2 (8)	–	2 (8)	–
<i>Церебральный синдром:</i>	14 (58)	7 (29)	13 (54)	13 (54)
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	6 (25)	4 (17)	5 (21)	5 (21)
Синдром дефицита внимания с гиперактивностью	9 (38)	4 (17)	8 (33)	8 (33)
Судорожный синдром	6 (25)	4 (17)	6 (25)	6 (25)
Вегето-висцеральный синдром	9 (38)	3 (13)	10 (42)	10 (42)
<i>Гастроинтестинальный синдром:</i>	13 (54)	10 (42)	13 (54)	12 (50)
Аномалии развития ЖКТ	6 (25)	6 (25)	6 (25)	6 (25)
Хронический гастрит	12 (50)	8 (33)	12 (50)	10 (42)
Дискинезия желчевыводящих путей	6 (25)	2 (8)	5 (21)	5 (21)
Артралгический синдром	7 (30)	1 (4)*	6 (25)	4 (17)
Кардиальный синдром	9 (38)	3 (13)*	10 (42)	8 (33)

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателем до начала лечения.

в области сердца, сердцебиение, нарушение ритма) — почти у 40% больных.

Стандартная терапия пациентов 1 и 2-й групп включала деконгестанты — у 67 и 71%, местные антисептики — у 79 и 83%, поливитамины — у 100 и 96%, пробиотики — у 79 и 83%, муколитики — в 8 и 13% случаев.

Оценка эффективности лечения

Анализ показателей заболеваемости в течение 12 мес выявил, что у детей, получавших исследуемый препарат, средняя частота эпизодов ОРВИ снизилась до $3,2 \pm 1,2$ раз в год ($p < 0,05$), что приводило к уменьшению показателей ИИ (до $1,1 \pm 0,3$; $p < 0,05$) и ИОЗ (до $0,3 \pm 0,1$; $p < 0,05$). Продолжительность эпизодов ОРВИ уменьшилась до $5,6 \pm 1,2$ дней ($p < 0,05$). Зафиксировано снижение частоты осложнений ОРВИ с 33% (в течение 12 мес до начала исследования) до 4% ($p < 0,05$). У детей, получавших только стандартное лечение, частота эпизодов ОРВИ снизилась до $5,6 \pm 3,3$ раз в год ($p < 0,05$). Наблюдалось снижение показателей ИИ — до $1,4 \pm 0,6$ ($p < 0,05$), ИОЗ — до $0,5 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) и продолжительности эпизодов ОРВИ — до $8,8 \pm 3,3$ дней ($p < 0,05$). Частота осложнений ОРВИ имела лишь тенденцию к снижению (с 38 до 25%; $p > 0,05$).

На фоне лечения препаратом инозина пранобекс через 3 мес было зафиксировано снижение частоты интоксикационного (до 38%) и респираторного синдромов (до 71%; см. табл. 2). Отмечалось уменьшение выраженности проявлений лимфопролиферативного синдрома. Кроме того, наблюдалось уменьшение частоты артралгического и кардиального синдромов. На фоне стандартной терапии положительная динамика клинической картины заболевания отсутствовала. Нежелательные явления, связанные с назначением инозина пранобекс, не зарегистрированы.

Результаты серологического обследования

Результаты первичного серологического обследования показали, что частота выявления серологических маркеров активности ВЭБ в обеих группах до начала лечения была сопоставимой (табл. 3). Антитела класса IgM к VCA-антигену и IgG к EBNA-антигену ВЭБ обнаружены у всех детей 1 и 2-й групп (КП $7,8 \pm 1,3$ и $7,2 \pm 1,5$ ед., соответственно), антитела класса IgG к EA-антигену вируса — более чем у 90% пациентов.

Через 3 мес у детей 1-й группы отмечалось уменьшение частоты выявления маркеров активности ВЭБ — антитела класса IgM к VCA обнаруживались у 25%, IgG к EA-антигенам вируса — у 42% пациентов (см. табл. 3). Кроме того, у детей этой группы происходило снижение индекса КП IgG к EBNA до $3,2 \pm 0,8$ ед. ($p < 0,05$). На фоне стандартной терапии было отмечено снижение только частоты обнаружения IgM к VCA-антигену ВЭБ (у 50%), тогда как значения КП IgG к EBNA практически не изменились ($6,8 \pm 1,3$ ед.; $p > 0,05$).

Цитокиновый статус

Состояние цитокинового статуса больных оценивали в сравнении с нормативными показателями, полученными при обследовании 20 здоровых детей, посещающих организованные детские коллективы. В возрасте от 3 до 5 лет было 55% детей этой группы, в возрасте от 5 до 6 лет — 45%; из них мальчиков — 55%, девочек — 45%. Установлено, что исходный уровень ИФН γ и ИЛ 4 у больных 1 и 2-й групп достоверно не различался и был ниже, чем у здоровых детей (табл. 4).

При повторном исследовании цитокинового статуса установлено, что в группе детей, получавших инозин пранобекс, через 3 мес происходило восстановление до уровня возрастной нормы содержания в крови ИФН γ и ИЛ 4 (см. табл. 4). При стандартной терапии показатели цитокинового статуса не претерпевали существенной динамики.

Таблица 3. Динамика серологических показателей у часто болеющих детей с хронической ВЭБ инфекцией в сравниваемых группах

Показатели	Инозин пранобекс, абс. (%)		Стандартная терапия, абс. (%)	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
IgM к VCA-антигену ВЭБ	24 (100)	6 (25)*	24 (100)	12 (50)*
IgG к EA-антигену ВЭБ	23 (96)	10 (42)*	22 (92)	20 (83)
IgG к EBNA-антигену ВЭБ	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)

Таблица 4. Динамика показателей цитокинового статуса у часто болеющих детей с хронической ВЭБ инфекцией в сравниваемых группах

Показатели	Инозин пранобекс		Стандартная терапия		Здоровые дети
	исходно	после лечения	исходно	после лечения	
ИФН γ , пг/мл	$8,8 \pm 4,4^*$	$15,1 \pm 3,8$	$8,1 \pm 3,4^*$	$8,3 \pm 3,1^*$	$15,7 \pm 4,4$
ИЛ 4, пг/мл	$1,3 \pm 0,8^*$	$5,6 \pm 2$	$1,2 \pm 0,6^*$	$1,4 \pm 0,6^*$	$5,8 \pm 2,4$

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателем в группе здоровых детей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой частоте групп риска среди детей с активной формой хронической ВЭБ инфекции. Можно полагать, что неблагоприятные фоновые состояния способствуют формированию вторичного ИДС, что приводит к длительной активной репликации ВЭБ и углублению иммунологических нарушений [6, 8]. Так, у обследованных детей выявлено снижение содержания ИФН γ и ИЛ 4 в крови, свидетельствующее о дисбалансе функциональной активности Т хелперов 1-го и 2-го типов [9]. В результате ребенок «переходит» в группу ЧБД — развивается инфекционный синдром, который манифестирует частыми ОРИ и другой инфекционной патологией. Кроме того, у ЧБД с активной формой хронической ВЭБ инфекции имеет место полиорганная патология, включающая лимфопролиферативный синдром, симптоматику поражения ЦНС, органов пищеварения, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата.

При назначении препарата инозина пранобекс происходит подавление репликации ВЭБ, что документировано быстрым исчезновением серологических маркеров активности вируса. Кроме того, благодаря широкому спектру противовирусного действия исследуемого препарата подавляет размножение вирусов — этиологических агентов ОРИ [14, 15]. Не менее важной

является иммуномодулирующая активность препарата, подтвержденная нормализацией содержания ИФН γ и ИЛ 4 в крови. В результате комплексной противовирусной и иммуномодулирующей активности препарата отмечается существенная, чем на фоне стандартной терапии, положительная динамика клинических показателей. Назначение инозина пранобекс способствует снижению частоты и продолжительности эпизодов ОРИ, осложнений. Кроме того, отмечается уменьшение выраженности полиорганной патологии, в том числе лимфопролиферативного, кардиального и артралгического синдромов. Препарат обладает хорошей переносимостью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У ЧБД с активной формой хронической ВЭБ-инфекции возникают нарушения иммунного статуса, что приводит к развитию инфекционного синдрома и полиорганной патологии, включающей лимфопролиферативный, церебральный, артралгический и кардиальный синдромы. Комплексная противовирусная и иммуномодулирующая активность препарата Изопринозин уменьшает частоту ОРИ, выраженность лимфопролиферативного, артралгического и кардиального синдромов. Высокая эффективность и безопасность препарата позволяют рекомендовать его включение в протокол лечения ЧБД с активной формой хронической ВЭБ-инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А., Камаев И. А., Огнева М. Л. Часто болеющие дети. — Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. — 180 с.
2. Намазова Л. С., Ботвиньева В. В., Торшхоева Р. М. и др. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей, проживающих в мегаполисах // *Детские инфекции*. — 2007; 2: 49–52.
3. Самсыгина Г. А., Коваль Г. С. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии // *Лечащий врач*. — 2009; 1: 10–15.
4. Нестерова И. В. Проблемы лечения вирусно-бактериальных респираторных инфекций у часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей // *Лечащий врач*. — 2009; 6: 26–29.
5. Учайкин В. Ф. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: применение иммуномодуляторов для лечения и профилактики // *Педиатрия*. — 2009; 1: 127–132.
6. Иванова В. В., Шилова И. В., Симованьян Э. Н. и др. Новые данные об инфекционном мононуклеозе у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2006; 6: 44–51.
7. Бабаченко И. В., Левина А. С., Седенко О. В. и др. Эффективность различных методов этиологической диагностики у часто болеющих детей с хронической Эпштейна–Барр и цитомегаловирусной инфекциями // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. — 2009; 2: 13–15.
8. Сарычев А. М. Особенности клинических проявлений и иммунопатогенеза хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2004. — 26 с.
9. Боковой А. Г. Герпесвирусные инфекции у детей. — М.: Макс-Пресс, 2008. — 144 с.
10. Краснова Е. И., Васюнин А. В. Инфекционный мононуклеоз у детей: Руководство. — Новосибирск, 2007. — 95 с.
11. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека. — СПб.: Спецлит, 2006. — 303 с.
12. Бадальянц Э. Е. Клинико-иммунологическая характеристика респираторных инфекций у часто болеющих детей и эффективность иммунокорригирующей терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2009. — 24 с.
13. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Ханова Н. И. и др. Применение изопринозина (инозин пранобекс) для профилактики и лечения респираторных инфекций у детей. — М., 2010. — 19 с.
14. Осидак Л. В., Зарубаев В. В., Образцова Е. В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // *Детские инфекции*. — 2008; 4: 35–41.
15. Эрман Е. С. Оценка клинико-эпидемической эффективности новых средств для профилактики гриппа и ОРИ другой этиологии у часто болеющих детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 24 с.

Н.В. Кухтина¹, С.М. Гавалов¹, С.А. Кротов², В.А. Кротова²¹ Новосибирский государственный медицинский университет² ЗАО «Вектор-Бэст», Новосибирск

Роль пневмококковой инфекции в развитии обострений у детей с бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом

Контактная информация:

Кухтина Наталья Владиленовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии НГМУ

Адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел.: (383) 223-67-21, e-mail: natalya_kuhtinov@mail.ru

Статья поступила: 24.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

22

Пневмококковая инфекция остается ведущей причиной тяжелых заболеваний нижних дыхательных путей и смерти детей. **Цель исследования:** изучить роль пневмококковой инфекции в патогенезе развития обострений рецидивирующих обструктивных заболеваний легких. **Методы:** изучена этиологическая структура инфекций нижних дыхательных путей у 125 больных в возрасте от 1 до 15 лет, развившихся на фоне бронхиальной астмы или рецидивирующего бронхита. **Результаты:** этиологическая роль *Streptococcus pneumoniae* в развитии инфекции нижних дыхательных путей установлена у 48% пациентов с atopической астмой, у 85% — с неатопической астмой, у 97% — с рецидивирующим бронхитом. Повторное микробиологическое исследование подтвердило хроническое носительство *S. pneumoniae* в носоглотке у 31% участников исследования. **Заключение:** ранняя активная вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции, в том числе с применением конъюгированных пневмококковых вакцин, позволит предупредить дальнейшее прогрессирование и утяжеление основного заболевания.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, обструктивный бронхит, обострение, пневмококковая инфекция.

Хроническое носительство в носоглотке *Streptococcus pneumoniae* является причиной более чем 14,5 млн тяжелых заболеваний и 826 тыс. смертей среди детей в возрасте от 1 до 59 мес жизни ежегодно [1–3]. Данные о распространенности пневмококковых инфекций, а также носительстве *S. pneumoniae* среди населения всех

возрастных групп в разных странах мира значительно варьируют — от 10 до 1000 на 100 тыс. населения [4]. Пневмококковые инфекции развиваются при попадании *S. pneumoniae* в нижние дыхательные пути, а также его проникновении в синусы или среднее ухо. При нарушении барьерной функции слизистых развиваются

N.V. Kukhtinova¹, S.M. Gavalov¹, S.A. Krotov², V.A. Krotova²¹ Novosibirsk State Medical University² CC Vector-Best, Novosibirsk

The role of pneumococcal infection in development of exacerbations in children with bronchial asthma and obstructive bronchitis

Pneumococcal infection remains the key cause of severe diseases of lower airways and deaths in children. **The objective:** to study the role of pneumococcal infection in pathogenesis of exacerbations of recurrent obstructive pulmonary diseases. **Methods:** etiological structure of lower airways infections was evaluated in 125 patients 1–15 years old with bronchial asthma or recurrent bronchitis. **Results:** etiologic role of *Streptococcus pneumoniae* in development of low airways infections was detected in 48% of patients with atopic asthma, 85% — with asthma without atopy, 97% — with recurrent bronchitis. Repeated microbiological examination confirmed chronic carriage of *S. pneumoniae* in nasopharynx in 31% of patients. **Conclusion:** early active prophylaxis with vaccine against pneumococcal infection including conjugated vaccines is able to prevent further progression of a disease.

Key words: children, bronchial asthma, obstructive bronchitis, exacerbation, pneumococcal infection.

наиболее тяжелые — инвазивные — пневмококковые инфекции, когда возбудитель попадает в исходно стерильные жидкости и ткани организма, приводя к бактериемии, менингиту, плевриту, эмпиеме или другим осложнениям пневмонии, сепсису. Наиболее уязвимой категорией детей для возникновения грозных, часто фатальных, осложнений являются пациенты с фоновыми заболеваниями, такими как врожденные пороки сердца с гиперволемией малого круга кровообращения, бронхолегочной дисплазией, сахарным диабетом, туберкулезом [5, 6]. Необходимость активной иммунизации против пневмококка у этих больных не вызывает сомнений. Вместе с тем роль *S. pneumoniae* в развитии синдрома острой и рецидивирующей бронхиальной обструкции изучена недостаточно. В связи с этим остается неясным, является ли данная группа детей целевой для специфической вакцинации, нуждается ли она в специальных программах поддержки в условиях, когда пневмококковая вакцина не входит в Национальный календарь прививок. Большинство эпидемиологических исследований подтверждено наличие нескольких фенотипов синдрома рецидивирующей бронхиальной обструкции у детей: транзиторная астма младенческого возраста (transient early wheezing), неатопическая (nonatopic wheezing) и atopическая (IgE-mediated/atopic wheezing) бронхиальная астма (БА). Причиной выделения этих гетерогенных групп явилось установление в проспективных наблюдениях «финальной точки патогенеза» заболевания: у некоторых детей симптомы астмы имели тенденцию к спонтанному разрешению в школьном или подростковом возрасте, в то время как у части пациентов они сохраняются пожизненно. Изучение роли различных микроорганизмов в патогенезе персистенции или обострения рецидивирующих обструктивных заболеваний легких с целью формирования программ первичной и вторичной профилактики представляет собой наиболее перспективное направление в развитии педиатрической пульмонологии.

Целью настоящего исследования стало изучение роли пневмококковой инфекции в генезе обострения рецидивирующих обструктивных заболеваний легких, развившихся на фоне инфекций нижних дыхательных путей, для формирования групп вакцинопрофилактики.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Настоящая работа представляет собой проспективное исследование, выполненное в период с октября 2003 по октябрь 2009 гг. на базе городского пульмонологического отделения МДКБ СП № 3 Новосибирска. Проведение исследования одобрено Этической комиссией.

Участники исследования

Критерии включения в исследование:

- возраст детей от 1 до 15 лет;
- клинические проявления острого бронхита, сопровождающиеся кашлем и свистящим дыханием, продолжительностью не менее 10 дней, несмотря на проводимое лечение, или неболезничной пневмонии, согласно критериям ВОЗ;

- документированный диагноз БА;
- отсутствие сопутствующих заболеваний, требующих системной глюкокортикостероидной терапии;
- письменное информированное согласие родителей пациентов.

Клинические группы

Все исследуемые в зависимости от фонового заболевания были разделены на 3 клинические группы: больные с легкой персистирующей atopической БА (1-я группа), неатопической БА (2-я группа), обструктивным бронхитом (3-я группа). Диагноз БА устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ. Наличие atopии у ребенка констатировали на основании результатов накожного прик-теста с наиболее распространенными ингаляционными аллергенами (домашняя пыль, эпителий животных, пыльца трав и деревьев). Положительным считали тест при образовании папулы диаметром 2 мм. Кроме того, оценивали сыровоточный уровень общего IgE (в норме — $< 0,9 \text{ кЕд} \cdot \text{л}^{-1}$). Концентрация специфических IgE в стандартной панели аллергенов (CASP-радиоаллергосорбентный тест, Pharmacia, Germany) составила $\geq 0,35 \text{ кЕд} \cdot \text{л}^{-1}$ ($\geq \text{CAP class 1}$). Во 2-ю группу были включены дети с подтвержденным диагнозом БА, но при отрицательном результате прик-теста и уровне общего IgE $< 0,9 \text{ кЕд} \cdot \text{л}^{-1}$. Контрольную (3-ю группу) составили дети со вторым эпизодом обструктивного бронхита, не имеющие на момент включения БА.

Лабораторные исследования

При включении в исследование проводилось взятие мазков из зева на микрофлору и чувствительность к антибиотикам (выполнено в лаборатории бактериальных инфекций ЗАО «Вектор-Бэст», Новосибирск). Определение титра специфических антител к серотипу 23 *S. pneumoniae* и респираторно-синцитиальному вирусу в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (Eurobio, Behring Switzerland) в соответствии с рекомендациями производителя тест-системы. Всем детям в ходе проспективного наблюдения проведено повторное микробиологическое обследование с интервалом не менее 10 мес в отсутствии признаков острого инфекционного заболевания на момент обследования и в ближайшие 14 дней до него.

Статистический анализ

Расчеты выполнены с помощью пакета программ SPSS 5.0 (SPSS Inc, США). В исследовании использовали 2 типа данных: дискретные (да/нет) и интервальные (количественные показатели). Дискретные данные анализировали с помощью таблиц сопряженности, которые применяют для расчета отношения шансов встречаемости исследуемого явления в анализируемых группах пациентов. Гипотеза о равенстве шансов отвергалась, если их отношение не было равно 1, а его 95% доверительные интервалы (ДИ) не включали в себя 1. Интервальные показатели исследовали с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок с поправкой Ливиня при неравенстве дисперсий, при этом рассчитывали дельту (разность) сравниваемых групповых средних с определением 95%

Таблица 1. Общая характеристика детей в возрасте 1–15 лет с сопутствующей инфекцией нижних дыхательных путей в зависимости от нозологической формы бронхиальной обструкции

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Возраст, годы	12,8 ± 5,2	9,7 ± 3,3	3,8 ± 2,2
Пол (м/ж), абс.	38/31	18/9	19/10
Вес, кг	32,7 ± 14,5	36,7 ± 14,5	26,7 ± 12
Рост, см	139,8 ± 21,2	135,6 ± 16,4	119,8 ± 12,2

Таблица 2. Результаты исходного и повторного микробиологического обследования детей в зависимости от нозологической формы бронхиальной обструкции ($n = 125$)

Высев <i>S. pneumoniae</i>	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Исходно	33/69 (48%)	24/27 (85%)*	28/29 (97%)*
Повторно (в ремиссии)	4/69 (6%)	9/27 (33%)	26/29 (88%)

Примечание. * — $p < 0,001$ по сравнению с показателем в 1-й группе.

ДИ. Если ДИ разности средних не содержали внутри себя 0, то гипотезу об их равенстве отвергали, и с достоверностью в 95% можно было утверждать, что исследуемые группы различаются по величине оцениваемого явления. Кроме того, статистически значимыми считали различия при $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика участников

Всего в исследование было включено 125 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, из которых 36 (29%) — от 1 года до 3 лет; 52 (42%) — от 4 до 7 лет; 24 (19%) — младшие школьники в возрасте 8–11 лет и 13 (10%) — подростки в возрасте от 12 до 15 лет. На основании вышеперечисленных критериев в 1-ю группу было включено 69 детей, во 2-ю — 27, в 3-ю — 29 пациентов, характеристика которых представлена в табл. 1.

Микробиологическое исследование

Результаты микробиологического исследования подтвердили этиологическую роль *S. pneumoniae* в 68% ($n = 85$) случаев инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП). Однако частота ИНДП пневмококковой этиологии варьировала в зависимости от фонового заболевания респираторного тракта. Рост культуры пневмококка при микробиологическом исследовании орофарингеальных мазков у детей 1-й группы отмечен в 33 (48%), 2-й — в 24 (85%), а при обструктивном бронхите — в 28 (97%) случаях (см. табл. 1).

У некоторых обследованных детей пневмококк был не единственным выявленным возбудителем. Варианты полученных микробных ассоциаций были следующими:

- культуры *S. pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* определялись у 7 (5,6%) детей;
- культуры *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* одновременно получены в 19 (15%) наблюдениях, причем 17 из 19 больных с данной характеристикой микробного пейзажа носоглотки страдали БА;

- рост пневмококка и *Candida albicans* выявлен у 7 (5,6%) пациентов;
- в единичных случаях пневмококковая инфекция ассоциировалась с *Klebsiella pneumoniae* (у 2 детей из группы рецидивирующего бронхита), *Proteus mirabilis* — у одного ребенка с atopической астмой;
- специфические антитела к респираторно-синцитиальному вирусу выявлены у 44 (35%) пациентов дошкольного возраста с ИНДП пневмококковой этиологии.

Результаты контрольного микробиологического обследования детей с фоновым заболеванием респираторного тракта значительно отличались от исходных параметров. В целом положительные результаты повторного выделения пневмококка получены у 31% пациентов, чаще всего у детей 3-й группы — 88% (табл. 2). Сопоставление бактериологических данных и данных проспективного наблюдения позволило расценить клиническую ситуацию как хроническое пневмококковое носительство. Повторный высев ассоциации микроорганизма *S. pneumoniae* отмечен в проспективном исследовании только у двух детей с неатопической БА (*S. aureus* и *H. influenzae*).

Факторы риска пневмококковой инфекции

Анализ встречаемости пневмококковой инфекции показал, что у детей дошкольного возраста пневмококк выделяется чаще, чем у школьников — в 77 (81%) и 14 (39%; $p = 0,03$), а в группе дошкольников чаще у детей в возрасте 1–3 лет — в 94% случаев (рис. 1). Важно отметить, что в подгруппе пациентов в возрасте 1–3 лет титры антипневмококковых антител были ниже по сравнению со старшими школьниками: 10132 ± 404 и 26158 ± 709 , соответственно ($p = 0,008$; рис. 2).

Для ретроспективной оценки факторов риска пневмококковой инфекции все пациенты после получения результатов микробиологического исследования вне зависимости от фонового заболевания были разделены на две группы: основная (выделившие культуру *S. pneumoniae*) и сравнения (не выделившие *S. pneumoniae*). Были про-

Превенар

Вакцина Пневмококковая Полисахаридная
Конъюгированная Адсорбированная

**ПРОВЕРЕНО
МНОГОЛЕТНИМ
ОПЫТОМ**



СТОП ПНЕВМОКОКК



ПЕРВАЯ И ЕДИНСТВЕННАЯ ВАКЦИНА ОТ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

обеспечивающая:

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

Список литературы: 1. Инструкция по применению препарата Превенар, одобренная Роспотребнадзором 17 ноября 2008 года, приказ № 01-11/175-08. Регистрационное удостоверение № ЛСП-000556/09 от 29.01.2009 г. 2. Black S, et al. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19:187-195. 3. Siber GR, et al. Vaccine. 2007; 25: 3816-3826

Горячая линия 8 800 200 90 90

www.pneumococc.ru • www.prevenar.ru



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

Рис. 1. Частота инфекций нижних дыхательных путей пневмококковой этиологии у детей разного возраста

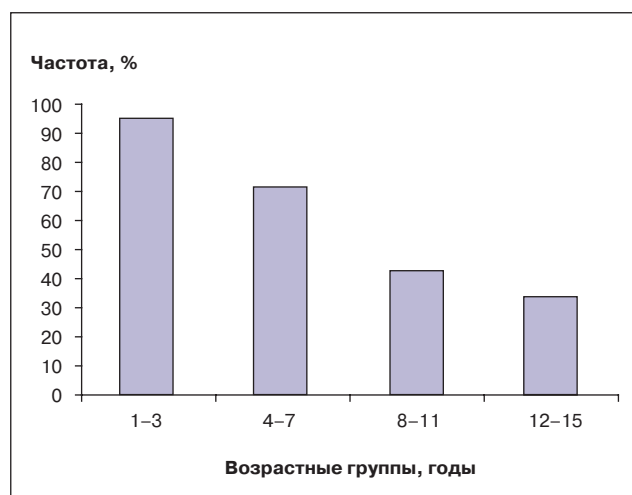
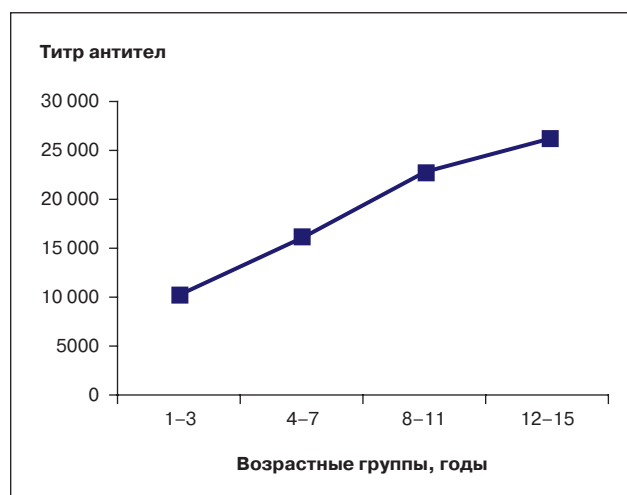


Рис. 2. Титры антипневмококковых антител при инфекциях нижних дыхательных путей у детей разного возраста



анализированы следующие факторы: пол, возраст, число членов семьи, наличие сибсов; вариант дневного ухода; место проживания (город, поселок городского типа, деревня), давность постройки дома, интенсивность движения автотранспорта вблизи от места проживания, количество квадратных метров жилой площади на человека; высев *S. pneumoniae* из орофарингеального мазка хотя бы один раз в жизни. Данные о пневмококковом носительстве у ближайших родственников получены при анализе амбулаторных карт.

Проведение логистического регрессионного анализа подтвердило, что фактором риска развития ИНДП пневмококковой этиологии, помимо возраста, являлся мужской пол 68/88 (72%) — ОШ 1,63 (95% ДИ 1,02–1,96); $p = 0,04$. Только один показатель, характеризующий макро- и микроокружение (площадь жилого помещения $< 5 \text{ м}^2$ на человека), достоверно ассоциировался с ИНДП пневмококковой этиологии (67/125, ОШ 2,13 (95% ДИ 1,14–8,1); $p = 0,01$). При изучении состояния здоровья членов семьи выявлено, что высев *S. pneumoniae* из орофарингеального мазка хотя бы один раз в жизни достоверно чаще отмечен в группе детей с неатопической астмой. Носительство этой же инфекции в носоглот-

ке матери отмечено в 38% наблюдений — ОШ 5,63 (95% ДИ, 1,29–23,9; $p = 0,02$).

Число членов семьи в сравниваемых группах совпадало, все дети имели или одного брата/сестру или бабушку/дедушку. Общая структура пневмококкового носительства в анамнезе среди близких родственников исследуемой группы детей представлена в табл. 3. Наличие младшего брата или сестры (или другого совместно проживающего в квартире ребенка) в возрасте младше 5 лет также служило фактором риска пневмококковой инфекции у детей (38/50, ОШ 2,56 (95% ДИ, 1,13–5,9); $p = 0,02$).

При анализе вариантов организации дневного ухода в разные периоды детства выявлено, что в контрольной группе и среди пациентов с БА не посещали детские дошкольные учреждения 13 и 7% детей, соответственно. В группе пациентов с обструктивным бронхитом в домашних условиях воспитывались 10 (34%) детей (при сравнении с показателем в 1 и 2-й группах; $p = 0,023/0,021$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании подтверждено значение астмы, принадлежность к мужскому полу, пневмококкового носительства у матери, посещения организован-

Таблица 3. Структура пневмококкового носительства в анамнезе среди близких родственников детей с инфекцией нижних дыхательных путей пневмококковой этиологии

Члены семьи	Частота носительства, абс. (%)		
	1-я группа (n = 69)	2-я группа (n = 27)	3-я группа (n = 29)
Мать	16 (23)	18 (67)*	13 (45)*
Отец	7 (12)	15 (56)*	2 (11)
Брат	8 (5)	2 (12)	3 (14)
Сестра	6 (10)	3 (11)	1 (11)
Другие родственники	1 (11)	2 (20)	1 (14)

Примечание. * — $p < 0,001$ по сравнению с показателем в 1-й группе.

ного детского коллектива, наличия братьев или сестер в возрасте до пяти лет, скученности проживания как факторов риска развития пневмококковых инфекций у детей. Изучение роли типичных бактерий как триггеров обострений БА представляет интерес для рассмотрения программ вторичной профилактики [7]. В настоящее время нет однозначных доказательств того, что инфекционные осложнения астмы могут быть вызваны каким-либо конкретным вирусным или бактериальным агентом. *S. pneumoniae* считается наиболее распространенной бактериальной причиной заболеваний нижнего респираторного тракта у детей во всем мире [8]. Частота выявления *S. pneumoniae* у детей с внебольничной пневмонией достигает 94% [9]. Полученные нами результаты полностью согласуются с данным исследованием. Мы идентифицировали *S. pneumoniae* как причину обострения заболевания у 81% пациентов раннего возраста с такими фоновыми заболеваниями респираторного тракта, как астма и обструктивный бронхит. В этой же группе пациентов выявлено достоверное снижение титров антипневмококковых антител. Таким образом, вакцинация против пневмококковой инфекции — наиболее перспективное мероприятие первичной профилактики осложнений со стороны системы органов дыхания в данной группе риска.

Независимым фактором риска ИНДП пневмококковой этиологии у ребенка в любом возрасте является носительство этой же инфекции в носоглотке матери [10]. В настоящей работе это также нашло полное подтверждение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. O'Brien K.L., Wolfson L.I., Henkle E. et al. Burden of diseases caused by *Streptococcus pneumoniae* in children: global estimates // *Lancet*. — 2009; 374: 983–902.
2. Sliman K.L., Daniels L., Garediner M. Acquisition of *Streptococcus pneumoniae* and nonspecific morbidity in infants and their families: a cohort study // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005; 24: 121–127.
3. Syriyänen R.K., Auranen K.I., Leino T.M. et al. Pneumococcal otitis media in relation to pneumococcal nasopharyngeal carriage // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005; 24: 801–806.
4. Mackenzie G.A., Leach A.J., Carapetis J.R. et al. Epidemiology of nasopharyngeal carriage of respiratory bacterial pathogens in children and adults: cross-sectional surveys in a population with high rates of pneumococcal disease // *BMC Infect. Dis.* — 2010; 10: 304.
5. Костинов М.П., Пахомов Д.И., Магаршак О.О. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции как одной из причин

Согласно литературным данным, а также нашим наблюдениям, именно наличие младшего брата или сестры (или другого совместно проживающего в квартире ребенка) младше 5 лет служит фактором риска пневмококковой инфекции у детей. Таким образом, в нашем исследовании протективного значения наличия сиблингов в развитии ИНДП не выявлено.

Посещение детского организованного коллектива в дошкольном возрасте рассматривается в настоящее время как фактор дополнительной микробной нагрузки. С одной стороны, частые заболевания, перенесенные в раннем возрасте, оказывают непрерывное тренирующее воздействие на иммунную систему, а с другой, они способствуют формированию хронических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, в том числе за счет повышенного риска пневмококкового носительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало необходимость изучения так называемых триггерных факторов развития обострения или инфекционных осложнений у детей с БА. Предотвращение влияния этих факторов может стать отправной точкой для построения системы вторичной профилактики астмы. Ранняя активная вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции, в том числе с применением конъюгированных пневмококковых вакцин, позволит предупредить дальнейшее прогрессирование и утяжеление основного заболевания.

осложнений и летальности при гриппе // Вопросы современной педиатрии. — 2010; 6: 25–29.

6. Костинов М.П., Пахомов Д.И. Эффективность и безопасность вакцины Превенар у детей и взрослых из групп риска // Эпидемиология и вакцинация. — 2010; 3: 68–71.

7. Смоленов И.В., Машукова Н.Г. Программа первичной профилактики бронхиальной астмы у детей // *Consilium Medicum. Педиатрия*. — 2001; 3: 1–9.

8. Пневмококковая инфекция и ее профилактика: пособие для практических врачей / под ред. С.М. Харит. — СПб.: НИИДИ, 2009. — 48 с.

9. Sinanotis C.A., Sinanotis A.C. Community-acquired pneumonia in children // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. — 2005; 11 (3): 218–225.

10. Pavia M., Bianco A., Nobile C.G. et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis // *Pediatrics*. — 2009; 123 (6): 1103–1110.

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

Контактная информация:

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

Статья поступила: 04.04.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Во второй части лекции анализируются этиология, ключевые звенья патогенеза, типичные признаки и принципы лечения негазовых и смешанных расстройств кислотно-основного состояния (КОС); характеризуются специфика отдельных видов негазовых нарушений КОС; приводятся контрольно-измерительные материалы для самоконтроля и коррекции уровня усвоения содержания лекции.

Ключевые слова: кислотно-основное состояние, типовые нарушения, патогенез, принципы устранения.

Метаболический ацидоз — одна из наиболее частых и опасных (нередко — фатальных) форм расстройств кислотно-основного состояния (КОС). Такой ацидоз развивается при сердечной, почечной и печеночной недостаточности, при многих типах гипоксии, истощении буферных систем недостаточности (например, при кровопотере или гипопроteinемии).

Основная причина метаболического ацидоза: нарушения обмена веществ различного происхождения.

Они приводят к накоплению избытка нелетучих кислот (лактата, пирувата и других веществ с кислыми свойствами) при различных типах гипоксии или тяжелой физической работе; развитии форм патологии, поражающих большие массивы тканей и органов (обширные ожоги и/или воспаление тканей); длительной лихорадке, алкогольной интоксикации, развитии сахарного диабета с накоплением кетоновых соединений: ацетона, ацетоуксусной или β -оксимасляной кислот.

Важный фактор риска развития метаболического ацидоза: недостаточность буферных систем и физиологических механизмов нейтрализации и выведения избытка нелетучих кислот из организма.

Основной патогенетический фактор формирования метаболического ацидоза: истощение HCO_3^- (гидрокарбонатного буфера) в связи с накоплением избытка нелетучих соединений (лактата и/или кетоновых тел — КТ).

Типичными направлениями изменений показателей КОС (в капиллярной крови) при всех негазовых ацидозах являются следующие:

pH ↓ [HCO₃⁻] ↓ (основное нарушение)
[H⁺] ↑ pCO₂ ↓ (компенсаторная реакция)

Примером существенных изменений показателей КОС (капиллярная кровь) может быть метаболический ацидоз, развивающийся у пациента с сахарным диабетом в прекоматозном состоянии:

pH	7,30	BE	-5 ммоль/л
pCO ₂	33 мм рт. ст.	КТ	7,5 мг%
SB	19 ммоль/л	ТК мочи	39 ммоль/л
ВВ	38 ммоль/л		

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The second part of the lecture analyzes etiology, key stages of pathogenesis, typical symptoms and principles of treatment of non gas and combined disorders of acid-base balance (ABB). Author characterizes the specificity of some non gas ABB disorders. Control and measure materials for self-control and correction of lecture leaning level are given.

Key words: acid-base balance, typical disorders, pathogenesis, principles of elimination.

Механизмы компенсации метаболического ацидоза
Механизмы компенсации метаболического ацидоза подразделяют на срочные и долговременные (рис. 1).

Срочные механизмы компенсации/устранения метаболического ацидоза

Экстренные механизмы ликвидации или уменьшения степени метаболического ацидоза **закключаются в активации:**

- **гидрокарбонатной буферной системы межклеточной жидкости и плазмы крови.** Эта система способна устранять даже значительный ацидоз (благодаря ее большой буферной емкости);
- **гидрокарбонатного внутриклеточного буфера эритроцитов и других клеток,** что наблюдается при значительном ацидозе;
- **белковой буферной системы клеток** различных тканей (важен при накоплении в организме избытка нелетучих кислот);
- **гидрокарбонатного и гидрофосфатного буферов костной ткани;**
- **инспираторных нейронов дыхательного центра;** гипервентиляция легких обеспечивает увеличение объема альвеолярной вентиляции, быстрое выведение из организма CO_2 и нормализацию pH. Существенно, что «буферная мощность» системы внешнего дыхания в условиях метаболического ацидоза примерно в два раза больше, чем всех химических буферов. Однако, функционирование только этой системы абсолютно недостаточно для нормализации pH без участия химических буферов.

Долговременные механизмы компенсации метаболического ацидоза

Долговременная компенсация метаболического ацидоза **реализуется в основном почками** при участии (в существенно меньшей мере) буферов костной ткани, печени и желудка. Компенсаторные механизмы включают в себя:

- **почечные процессы:** при развитии метаболического ацидоза в почках активируются по меньшей мере четыре механизма: аммиогенеза (главный механизм), ацидогенеза, секреции однозамещенных

фосфатов (NaH_2PO_4), Na^+ , K^+ -обмена. В совокупности почечные механизмы обеспечивают увеличение секреции H^+ в дистальном отделе почечных канальцев и реабсорбцию гидрокарбоната в проксимальном отделе нефрона;

- **буферы костной ткани** (гидрокарбонатный и фосфатный); они играют существенную роль при хронически протекающих ацидозах;
- **печеночные факторы компенсации;** они реализуются путем интенсификации синтеза аммиака, а также — глюконеогенеза, детоксикации веществ (с участием глюкуроновой и серной кислот) с последующим выведением их из организма;
- **повышенное образование соляной кислоты обкладочными клетками желудка** (наблюдается при длительно протекающем ацидозе).

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЛКАЛОЗ

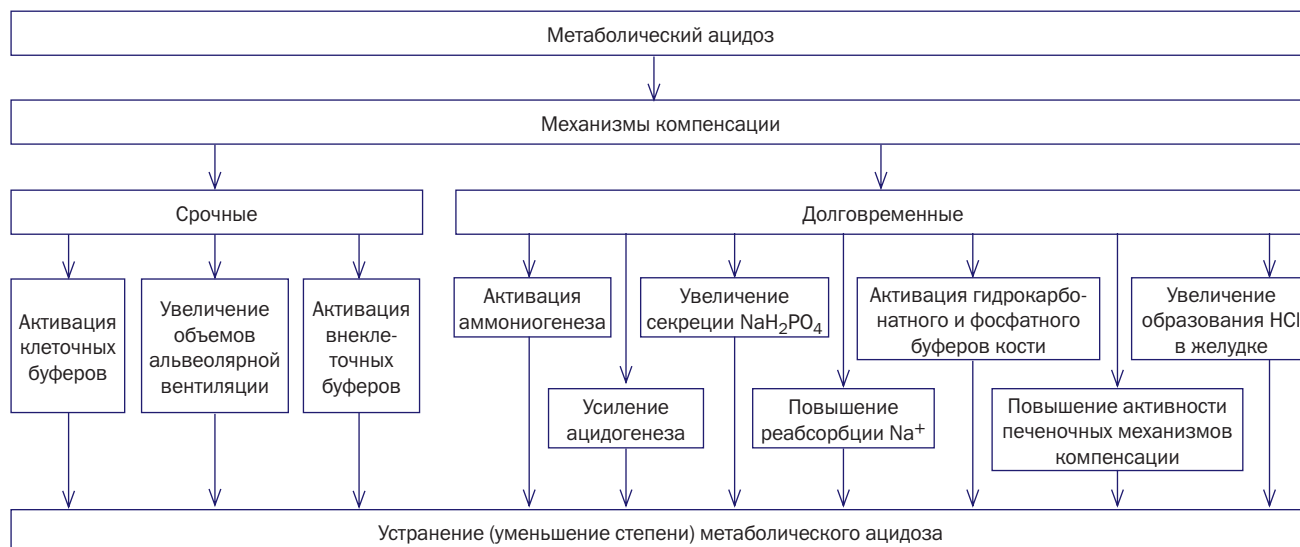
Метаболический алкалоз характеризуется повышением pH крови и увеличением в ней концентрации бикарбоната.

Представления о метаболическом алкалозе наиболее спорные в патологии КОС. Это связано с тем, что:

- часть состояний с увеличением pH крови являются результатом накопления щелочных валентностей из-за нарушения функций почек. Следовательно, эти состояния **относятся к выделительным — почечным алкалозам** (см. ниже);
- другая часть расстройств КОС с повышенным pH обусловлена потерей организмом кислых соединений желудочного содержимого (его HCl) при рвоте или через фистулу желудка. **Описанный выше вариант алкалоза следует обозначать как выделительный желудочный алкалоз** (см. ниже);
- еще одну категорию алкалозов, возникающих при энтеральном или парентеральном введении в организм избытка оснований, есть все основания рассматривать как **экзогенные алкалозы**.

Следовательно, в клинической практике **истинные метаболические алкалозы наблюдаются при состояниях, возникающих в результате расстройств обмена ионов со «щелочными» свойствами: в основном Na^+ , Ca^{2+} и K^+ .** Именно они и рассматриваются ниже.

Рис. 1. Механизмы компенсации метаболического ацидоза



К основным причинам метаболического алкалоза относят:

- **первичный гиперальдостеронизм.** Он является результатом патологических процессов, первично поражающих клубочковую зону коркового вещества надпочечников: ее опухоль (аденома, карцинома) или гиперплазия. Эти состояния сопровождаются гиперпродукцией альдостерона;
- **вторичный гиперальдостеронизм.** Развивается в результате стимуляции синтеза альдостерона клубочковой зоной коры надпочечника воздействиями вненадпочечникового происхождения, т.е. вторично. К числу основных среди последних относят: увеличение содержания в крови ангиотензина-II (например, у пациентов с хронической артериальной гипертензией или гиповолемией); блокаду или снижение синтеза в надпочечнике глюкокортикоидов и андрогенов, что сопровождается компенсаторным увеличением продукции альдостерона; гиперплазию клеток юкстагломерулярного аппарата (например, при синдроме Барттера); увеличение в крови уровня АКТГ, стимулирующего синтез кортикостероидов;
- **гипофункция паращитовидных желез;** она сопровождается снижением содержания в крови ионов Ca^{2+} (гипокальциемией) и повышением концентрации Na_2HPO_4 (гиперфосфатемией).

Механизмы развития метаболического алкалоза

Патогенез метаболического алкалоза включает несколько звеньев. К основным из них относят **избыточные:**

- секрецию ионов H^+ и K^+ эпителием канальцев почек в первичную мочу;
- реабсорбцию Na^+ из первичной мочи в кровь;
- накопление в клетках H^+ (с развитием внутриклеточного ацидоза);
- задержку в клетках избытка Na^+ ;
- гипергидратацию клеток (в связи с повышением осмотического давления, обусловленного избытком Na^+).

Указанные механизмы реализуются через каскад обменных (!) реакций, в том числе через изменение активности Na^+ , K^+ -АТФазы и как следствие — метаболизма веществ, содержащих ионы Na^+ и K^+ . Ряд этих обменных процессов непосредственно контролируется альдостероном. Именно поэтому такой вид нарушения КОС обоснованно обозначается метаболическим алкалозом.

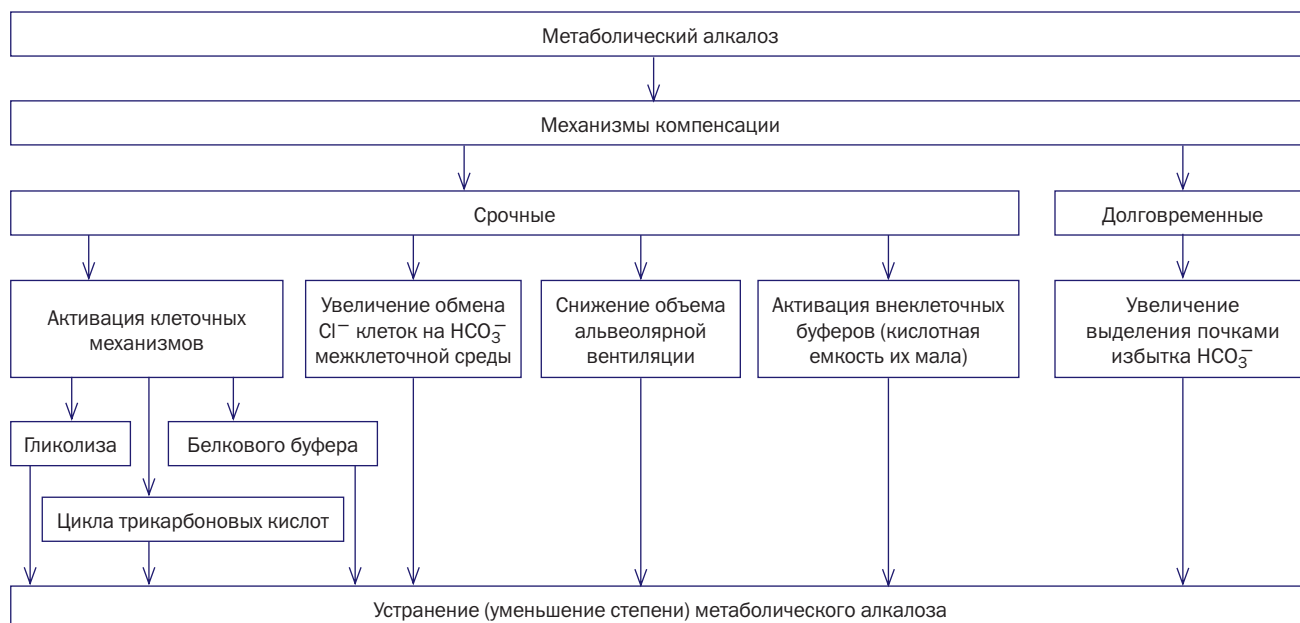
Механизмы компенсации метаболического алкалоза

Механизмы компенсации метаболического алкалоза обеспечивают снижение концентрации гидрокарбоната в плазме крови и других внеклеточных жидкостях. Однако, в организме практически нет достаточно эффективных механизмов эффективного устранения алкалоза. В зависимости от времени (скорости) включения механизмы компенсации метаболического алкалоза подразделяют на срочные и долговременные (рис. 2).

Механизмы срочной ликвидации метаболического алкалоза включают:

- **клеточные механизмы компенсации.** К ним относят: активацию процессов гликолиза, цикла трикарбоновых кислот и других. Они обеспечивают образование нелетучих органических кислот (молочной, пировиноградной, кетоглutarовой и других). Это повышает содержание ионов H^+ в клетках, диффундирующих во внеклеточную жидкость (где они снижают концентрацию HCO_3^-), а также попадают в плазму крови (где также устраняют избыток аниона HCO_3^-); действие белкового буфера, высвобождающего ион H^+ в цитозоль и далее в интерстициальную жидкость в обмен на Na^+ ; транспорт избытка ионов HCO_3^- из межклеточного пространства в цитоплазму в обмен на эквивалентное количество Cl^- . Этот механизм действует главным образом в эритроцитах. Роль указанных и других клеточных механизмов в уменьшении степени метаболического алкалоза достаточно значима: они способны «забуферить» около 30% щелочи;

Рис. 2. Механизмы устранения метаболического алкалоза



- **внеклеточные буферные системы.** Они не имеют существенного значения в устранении алкалоза. Это связано с тем, что основным буфером плазмы крови и внеклеточной жидкости является белковый. Однако, диссоциация H^+ от белковых молекул невелика. Этот механизм нейтрализует лишь около 1% оснований;
- **снижение объема альвеолярной вентиляции.** Это наблюдается при увеличении в жидких средах организма содержания гидрокарбоната. В связи с этим повышается уровень pCO_2 , как следствие — концентрация угольной кислоты и образующиеся при ее диссоциации ионы H^+ . В результате этого показатель pH снижается.

Долговременные механизмы компенсации метаболического алкалоза

Долговременная компенсация метаболического алкалоза осуществляется при участии почечных механизмов. Именно они обеспечивают эффективное выведение из организма избытка HCO_3^- . Однако значение этих механизмов прогрессирующе ограничивается по мере нарастания степени алкалоза (в связи с возрастанием порога реабсорбции гидрокарбоната).

Типичные изменения показателей КОС при негазовых алкалозах

Основными патогенетическими звеньями развития негазовых алкалозов являются увеличение HCO_3^- и гипокалиемия.

Типичные направления изменений показателей КОС (капиллярной крови) при всех негазовых алкалозах:

pH ↑	$[H^+] ↓$
$[HCO_3^-] ↑$ (основное нарушение)	$pCO_2 ↑$ (реакция компенсации)

Примером типичного изменения показателей КОС (капиллярная кровь) при компенсированном метаболическом алкалозе могут быть отклонения, наблюдаемые у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга:

pH	7,44	pCO_2	46 мм рт. ст.
SB	27 ммоль/л	BB	53 ммоль/л
BE	+ 3 ммоль/л		

Результаты дополнительных исследований: повышенный уровень альдостерона, гипернатриемия, гипокалиемия.

ВЫДЕЛИТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Выделительные расстройства КОС являются результатом нарушения выведения из организма (избыточной потерей их или, напротив, задержкой их в нем) кислот либо оснований с развитием, соответственно, ацидоза или алкалоза.

ВЫДЕЛИТЕЛЬНЫЕ АЦИДОЗЫ

Виды, основные причины развития и примеры выделительных ацидозов приведены на рис. 3.

Механизмы компенсации выделительного ацидоза

Компенсаторные процессы, развивающиеся при выделительных ацидозах (рис. 4), аналогичны таковым при метаболическом ацидозе. Они включают срочные (клеточные и неклеточные буферы) и долговременные реакции.

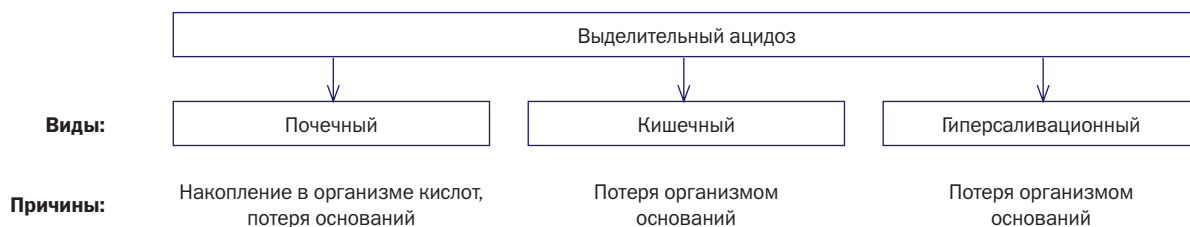
Важно, что **при почечном выделительном ацидозе механизмы устранения избытка нелетучих кислот из организма малоэффективны.** Это существенно осложняет состояние пациента, поскольку другие процессы долговременной компенсации выделительного ацидоза (активация печеночных метаболических и экскреторных процессов, гидрокарбонатного и фосфатного буферов костной ткани, увеличение синтеза HCl в обкладочных клетках желудка) не всегда способны ликвидировать избыток H^+ в организме.

Ниже приведены **примеры типичных изменений показателей КОС (капиллярная кровь) при выделительных ацидозах.**

1. Некомпенсированный почечный выделительный ацидоз у пациента с диагнозом «Хронический диффузный гломерулонефрит»:

pH	7,28	pCO_2	35 мм рт. ст.
SB	16,5 ммоль/л	BB	35 ммоль/л
BE	–9 ммоль/л	TK мочи	8 ммоль/л
NH_4^+ суточной мочи	17 ммоль/л		

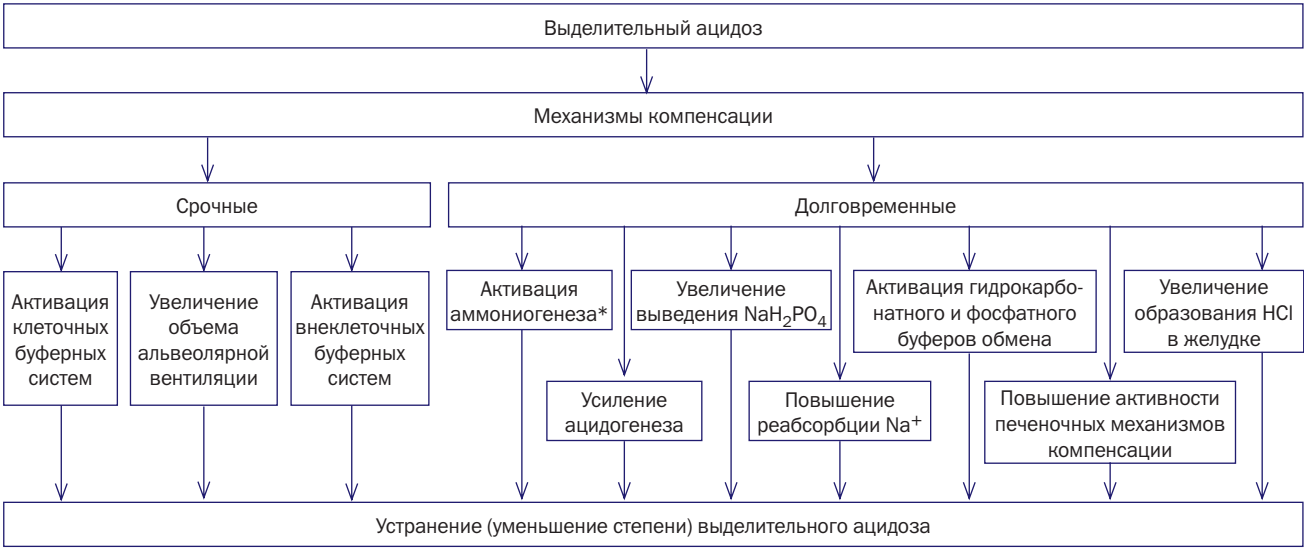
Рис. 3. Виды выделительного ацидоза



Примеры патологических состояний и воздействий, вызывающих выделительный ацидоз:

- | | | |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • почечная недостаточность • интоксикация сульфаниламидами • «обессоливающий» нефрит • гипоксия ткани почек | <ul style="list-style-type: none"> • диарея • фистула тонкого кишечника • открытая рана тонкого кишечника | <ul style="list-style-type: none"> • стоматиты • отравление никотином, препаратами ртути • токсикоз беременных • гельминтоз |
|--|--|---|

Рис. 4. Механизмы компенсации выделительного ацидоза



Примечание. * — при почечном выделительном ацидозе малоэффективны.

Основной патогенетический фактор в данном случае: нарушение выведения из организма кислых валентностей почками.

2. Компенсированный кишечный выделительный ацидоз у пациента с длительной потерей кишечного сока (через свищ тонкого кишечника).

pH	7,36	pCO ₂	36 мм рт. ст.
SB	14 ммоль/л	BB	24 ммоль/л
BE	-8 ммоль/л		

Основной патогенетический фактор развития ацидоза у этого больного: потеря организмом основных валентностей с кишечным содержимым.

ВЫДЕЛИТЕЛЬНЫЕ АЛКАЛОЗЫ

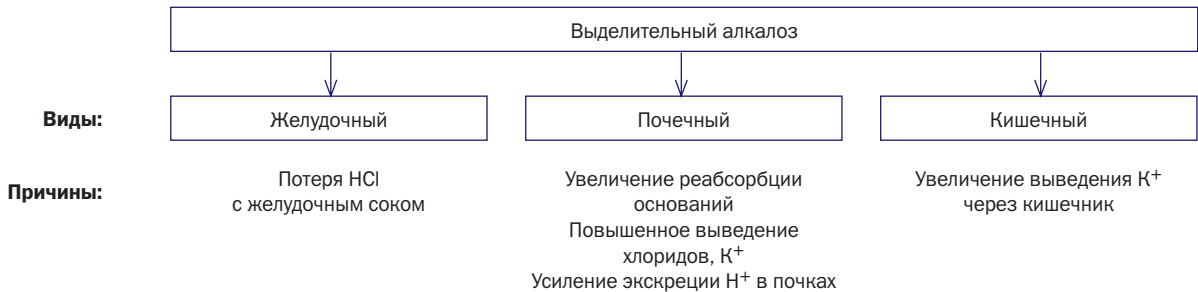
Виды, причины и примеры выделительных алкалозов приведены на рис. 5.

Общие причины и механизмы развития выделительных алкалозов

Главными патогенными факторами при формировании выделительных алкалозов в клинической практике являются:

- **потеря организмом HCl.** Причина этого: рвота желудочным содержимым (например, при токсикозе беременных, пилороспазме, пилоростенозе, нарушениях кишечной проходимости) или откачивании его через зонд. Этот вариант выделительного алкалоза обозначают как желудочный (гастральный);
- **повышенное выделение из организма почками Na⁺, что сочетается с задержкой гидрокарбоната.** Наиболее частые причины таких изменений: **прием диуретиков** (ртутьсодержащих, фуросемида, этакриновой кислоты). Диуретики обуславливают, по меньшей мере, три эффекта: 1) торможение реабсорбции в почках Na⁺ и воды. В результате Na⁺ выводится

Рис. 5. Основные виды выделительного алкалоза



Примеры патологических состояний и воздействий, вызывающих выделительный алкалоз:

- токсикоз беременных
- пилороспазм
- пилоростеноз
- кишечная непроходимость, сопровождаемая повторной рвотой желудочным содержимым
- длительное применение диуретиков
- злоупотребление слабительными
- повторные применения клизм

из организма в повышенном количестве, а содержание щелочных анионов гидрокарбоната в плазме крови возрастает; 2) выделение вместе с Na^+ и иона Cl^- , что вызывает гипохлоремию; описанный вариант выделительного почечного алкалоза обозначают еще как гипохлоремический; 3) развитие гиповолемии и гипокалиемии, усугубляющих состояние пациента. Например, гипокалиемия обуславливает транспорт H^+ в клетку из межклеточной жидкости, что потенцирует алкалоз; **наличие в клубочковом фильтрате почек так называемых плохо всасываемых анионов.** К ним относятся анионы нитрата, сульфата, продуктов метаболизма некоторых антибиотиков (пенициллин), которые плохо реабсорбируются в проксимальном отделе канальцев нефрона. В организм эти анионы поступают с пищей или ЛС. Накопление плохо реабсорбируемых анионов в первичной моче сопровождается усилением экскреции почками K^+ и развитием гипокалиемии, активацией транспорта H^+ в клетки из межклеточной жидкости, а также выделения H^+ в первичную мочу и реабсорбции HCO_3^- ; **гиповолемия** (развивающаяся, например, при повторных кровопотерях, рвоте, диарее, усиленном потоотделении). Уменьшение ОЦК активизирует систему ренин-ангиотензин-альдостерон. В связи с этим развивается вторичный альдостеронизм. Альдостерон, как известно, повышает выведение из организма K^+ и Na^+ и реабсорбцию HCO_3^- . Последнее усугубляет степень алкалоза. **Все вышеописанные варианты выделительного алкалоза называют почечными (ренальными);**

- **повышенное выделение из организма K^+ кишечником.** Наиболее частой причиной этого является злоупотребление слабительными и/или частые клизмы, что, в свою очередь, вызывает избыточное выведение с кишечным содержимым K^+ и развитие гипокалиемии; гипокалиемия, в свою очередь, стимулирует транспорт ионов Na^+ из межклеточной жидкости в клетки с развитием алкалоза как внутриклеточного, так и в плазме крови. Такая разновидность расстройства КОС обозначается как выделительный кишечный (энтеральный) алкалоз; при этом потеря K^+ сочетается с повышенным выведением из организма жидкости и развитием гиповолемии. Гиповолемия сопровождается вторичным гиперальдостеронизмом и последующим увеличенным выведением из организма с мочой ионов H^+ и K^+ ; развивается выделительный почечный алкалоз. Иначе говоря, формирующийся вначале выделительный кишечный алкалоз позднее потенцируется развитием почечного выделительного алкалоза.

Общие механизмы компенсации выделительного алкалоза

Компенсаторные механизмы выделительного алкалоза аналогичны таковым при метаболическом алкалозе. Они направлены на уменьшение содержания в плазме крови содержания гидрокарбоната (см. рис. 2).

Примеры типичных изменений показателей КОС (капиллярная кровь) при выделительных алкалозах

1. Компенсированный выделительный желудочный алкалоз у пациента с сотрясением головного мозга и повторной рвотой.

pH	7,41	pCO ₂	33 мм рт. ст.
SB	26 ммоль/л	BB	50,5 ммоль/л
BE	+ 2,5 ммоль/л	Ht	0,47

Основной патогенетический фактор при выделительных алкалозах: потеря организмом соляной кислоты с желудочным содержимым в результате повторной рвоты.

2. Компенсированный выделительный почечный алкалоз у пациента, получающего мочегонный препарат (этакриновую кислоту).

pH	7,45	pCO ₂	35 мм рт. ст.
SB	26 ммоль/л	BB	54 ммоль/л
BE	+ 3 ммоль/л	Гипохлоремия	
		Гипокалиемия	

Основной патогенетический фактор у этого пациента: увеличение реабсорбции HCO_3^- и увеличение содержания этого аниона в плазме крови.

ЭКЗОГЕННЫЕ РАССТРОЙСТВА КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО РАВНОВЕСИЯ

Экзогенные нарушения КОС развиваются в результате попадания/введения в организм экзогенных веществ с кислыми или основными свойствами.

ЭКЗОГЕННЫЙ АЦИДОЗ

Наиболее частые причины экзогенного ацидоза:

- **прием растворов кислот** (например, соляной, серной, азотной) по ошибке или с целью отравления;
- **продолжительное употребление продуктов и питья, содержащих кислоты** (например, лимонную, яблочную, салициловую).
- **прием ЛС, содержащих кислоты и/или их соли** (например, салициловой, аспирина, хлористого кальция, аргинина-HCl, лизина-HCl);
- **трансфузия препаратов донорской крови, консервированной лимоннокислым натрием.**

Общие механизмы формирования экзогенного ацидоза:

- **увеличение концентрации H^+ в организме** в связи с избыточным поступлением растворов кислот. Это ведет к быстрому истощению буферных систем;
- **высвобождение избытка H^+** в связи с диссоциацией солей кислот (например, NaH_2CO_3 , NaH_2PO_4 и CaHCO_3 , лимоннокислого натрия);
- **вторичные нарушения метаболизма в тканях и органах** под влиянием экзогенных кислот. Это сопровождается одновременным накоплением как экзогенных, так и эндогенных кислых валентностей. Например, при приеме внутрь салицилатов ацидоз является результатом образования в организме салициловой кислоты (экзогенной) и одновременно — накопления эндогенной молочной кислоты. В этом случае происхождение ацидоза двоякое (смешанное): экзогенное (в связи с приемом салицилатов) и метаболическое (вследствие нарушения обмена веществ под влиянием избытка экзогенной кислоты);
- **повреждение печени и почек** при значительном увеличении концентрации H^+ в крови и других биологических жидкостях. Развитие почечной и печеночной недостаточности потенцирует степень ацидоза.

Механизмы компенсации экзогенного ацидоза

Механизмы компенсации экзогенного ацидоза те же, что и метаболического ацидоза (см. рис. 1).

Примеры типичных изменений показателей КОС (капиллярная кровь) при экзогенных ацидозах:

1. Экзогенный некомпенсированный ацидоз у пациента, которому выполняется операция с применением аппарата искусственного кровообращения (используется консервированная цитратом натрия кровь):

pH	7,33	pCO ₂	36 мм рт. ст.
SB	14 ммоль/л	BB	29 ммоль/л
BE	-12 ммоль/л		

Основной патогенетический фактор ацидоза в данном случае: избыток в организме экзогенной лимонной кислоты.

2. Экзогенный компенсированный ацидоз у пациента, длительное время принимающего препараты салициловой кислоты:

pH	7,35	pCO ₂	33 мм рт. ст.
SB	18 ммоль/л	BB	39 ммоль/л
BE	-6 ммоль/л		

Основной патогенетический фактор: накопление в организме избытка H⁺ (образующегося при диссоциации салициловой кислоты).

ЭКЗОГЕННЫЙ АЛКАЛОЗ

Экзогенный алкалоз: сравнительно редкое нарушение КОС. Экзогенный алкалоз является, как правило, следствием попадания в организм либо избытка гидрокарбоната (используемого в составе буферных растворов), либо щелочных валентностей в составе пищи и питья.

Причины экзогенного алкалоза

Наиболее частыми причинами экзогенного алкалоза являются:

- **введение в течение короткого времени избытка HCO₃⁻-содержащих буферных растворов.** Это может наблюдаться при лечении состояний, сопровождающихся ацидозом (например, лактацидозом или кетацидозом у пациентов с сахарным диабетом). Особенно опасно быстрое введение щелочных буферных растворов больным со сниженной почечной экскрецией (в клинике подобная ситуация может возникнуть у пациентов, страдающих почечной недостаточностью);
- **продолжительное использование продуктов питания и питья, содержащих большое количество щелочей.** Наблюдается у пациентов с язвенной болезнью желудка, принимающих в больших количествах щелочные растворы и молоко. Этот синдром называют молочно-щелочным.

Механизм развития экзогенного алкалоза

Патогенез экзогенного алкалоза **включает обычно два звена:**

- **основное (первичное):** увеличение концентрации вводимого в организм HCO₃⁻;
- **дополнительное (вторичное) звено:** повышенное образование и/или нарушение экскреции эндогенного гидрокарбоната. Последнее, как правило, наблюдается при почечной недостаточности.

Механизмы компенсации экзогенного алкалоза

Механизмы компенсации экзогенного алкалоза идентичны таковым при метаболическом алкалозе (см. рис. 2).

Пример типичных изменений показателей КОС (капиллярная кровь) при экзогенном компенсиро-

ванном алкалозе (пациенту, страдающему сахарным диабетом, внутривенно вливается буферный раствор, содержащий бикарбонат натрия):

pH	7,44	pCO ₂	45 мм рт. ст.
SB	30 ммоль/л	BB	59 ммоль/л
BE	+ 7,5 ммоль/л		

Основной патогенетический фактор в данной ситуации: избыток HCO₃⁻ в плазме крови.

СМЕШАННЫЕ РАССТРОЙСТВА КОС

В клинической практике нередко наблюдаются признаки смешанных (комбинированных) форм нарушения КОС у одного и того же пациента: газовых и негазовых ацидозов или алкалозов одновременно.

Примеры смешанных расстройств КОС

- **сердечная недостаточность.** У пациента может развиваться **смешанный ацидоз: газовый** (в связи с отеком легких) и **негазовый:** (1) метаболический (в результате циркуляторной гипоксии) и (2) выделительный почечный (обусловленный гипоперфузией почек).
- **травма головного мозга или беременность.** Наблюдается **смешанный алкалоз: газовый** (вызванный гипервентиляцией легких в связи с повреждением ткани мозга) и **негазовый выделительный** желудочный (вследствие повторной рвоты желудочным содержимым).

Возможны и другие сочетания расстройств, в том числе разнонаправленные по изменению показателей КОС. Их нередко называют комбинированными.

Примеры комбинированных расстройств КОС

- **Хронические бронхообструктивные заболевания легких.** При них развивается **дыхательный ацидоз** (в результате альвеолярной гиповентиляции), а в связи с применением кортикостероидов (с целью лечения заболевания легких) одновременно может формироваться **выделительный хлоридзависимый алкалоз**. Итоговое изменение pH зависит от доминирования расстройств метаболизма, функций легких и почек.
- **Тяжелый хронический гастроэнтерит.** Он сопровождается рвотой (и потерей кислого желудочного содержимого) с **развитием выделительного алкалоза**, сочетающейся с поносом (что ведет к утрате щелочного кишечного сока) и развитием **выделительного ацидоза**. В этих и других подобных случаях необходимо частое повторное исследование всех (основных и дополнительных) показателей КОС и проведение гибкого адекватного лечения.

ПРИНЦИПЫ УСТРАНЕНИЯ РАССТРОЙСТВ КОС

РЕСПИРАТОРНЫЙ АЦИДОЗ

Главная цель устранения респираторного ацидоза: уменьшение степени дыхательной недостаточности.

Методы ликвидации респираторного ацидоза различны в условиях острой и хронической форм дыхательной недостаточности.

- **При острой дыхательной недостаточности** выполняют комплекс неотложных (!) мероприятий, направленных на обеспечение оптимального объема альвеолярной вентиляции: восстанавливают проходимость дыхательных путей (извлекают инородные тела, удаляют жидкость, слизь или рвотные мас-

сы, устраняют западение языка и т.п.); прекращают поступление в организм избытка углекислого газа (например, нормализуют газовый состав воздуха в скафандрах, летательных аппаратах, помещениях, при выполнении ИВЛ); переводят пациента на ИВЛ при отсутствии или недостаточности спонтанного дыхания (после восстановления проходимости воздухоносных путей). При вентиляции легких используют атмосферный воздух или газовые смеси, обогащенные кислородом. При этом концентрация O_2 в газовой смеси не должна быть выше того уровня, который обеспечивает оптимум pO_2 у данного пациента: гипероксигенация организма сопровождается усиленным образованием патогенных реактивных форм кислорода: $^1O^{-2}$, O^{-2} , $\cdot OH$, H_2O_2 и последующей активацией липопероксидных процессов. Важно помнить также о недопустимости применения при выраженной дыхательной недостаточности гипоксических газовых смесей и смесей с добавкой CO_2 . Их использование потенцирует гиперкапнию и усугубляет состояние пациента.

- При хронической дыхательной недостаточности проводят комплекс мероприятий, основывающихся на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

Этиотропный принцип респираторного ацидоза направлен на устранение причин ацидоза: альвеолярной гиповентиляции и/или гипоперфузии легких, а также сниженной диффузионной способности аэрогематического барьера. Реализуется этиотропный принцип устранения газового ацидоза с использованием ряда методов:

- **восстановления проходимости дыхательных путей** (например, с помощью бронхолитиков, отхаркивающих, дренажа бронхов, удаления мокроты) и нормализации легочной вентиляции. При декомпенсированном газовом ацидозе проводят ИВЛ. Это делается под контролем pH для предотвращения гипервентиляции и развития постгиперкапнического газового алкалоза;
- **улучшения перфузии легких кровью** (с помощью кардиотропных средств; препаратов, регулирующих сосудистый тонус и агрегатное состояние крови);
- **регуляции активности дыхательного центра** (ограничивая прием препаратов, снижающих его возбудимость, например, седативных средств или наркотических анальгетиков, и назначая стимуляторы его функции);
- **ограничения двигательной активности пациента** (с целью снижения объема альвеолярной вентиляции).

Патогенетический принцип лечения респираторного ацидоза имеет целью устранение его главного патогенного фактора: повышенного уровня CO_2 в крови (гиперкапнии) и других биологических жидкостях организма. Эта цель достигается **проведением мероприятий по устранению причины, вызывающей нарушение газообмена в легких** (т.е. этиотропной терапией), **поскольку введение буферных растворов, содержащих гидрокарбонат, с целью устранения хронического респираторного ацидоза неэффективно**. Это объясняется тем, что экзогенный HCO_3^- быстро удаляется из организма почками, а при нарушениях их экскреторной функции (при почечной недостаточности) может развиваться экзогенный алкалоз.

Симптоматическое лечение при респираторном ацидозе имеет целью устранение неприятных и тягостных ощущений, усугубляющих состояние пациента: сильной

головной боли, выраженной и длительной тахи- или брадикардии, психомоторного перевозбуждения, избыточной потливости и других.

РЕСПИРАТОРНЫЙ АЛКАЛОЗ

Цель лечения респираторного алкалоза: устранение дефицита CO_2 в организме. Терапевтические мероприятия базируются на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

Этиотропный принцип терапии респираторного алкалоза осуществляется путем ликвидации причины гипервентиляции легких:

- неадекватной (избыточной) вентиляции легких при проведении наркоза или в других ситуациях с применением ИВЛ (в этих случаях требуется повторный контроль pH и CO_2 крови);
- печеночной недостаточности;
- интоксикации ЛС (например, салицилатами, адреномиметиками, прогестагенами);
- гипертиреоза;
- анемии;
- гиперпиретической лихорадки;
- эмболии легочных сосудов;
- стрессового состояния;
- травмы мозга и других.

Патогенетическое лечение респираторного алкалоза направлено на нормализацию содержания углекислого газа в организме. С этой целью проводят ряд мероприятий:

- дыхание газовыми смесями с повышенным уровнем pCO_2 . Для этого используют: карбоген (смесь, включающую 95% O_2 и 5% CO_2) или метод «возвратного дыхания» (вдыхание воздуха, выдыхаемого пациентом в пакет). В стационарах используют специальный аппарат «возвратного дыхания», позволяющий дозировать содержание CO_2 во вдыхаемом воздухе; искусственную вентиляцию легких при выраженных расстройствах метаболизма и жизнедеятельности организма, развивающихся в результате хронического газового алкалоза;
- коррекцию водно-электролитного обмена с помощью буферных растворов, состав которых зависит от конкретных расстройств обмена ионов и жидкости у данного пациента.

Симптоматический принцип терапии при респираторном алкалозе преследует цель предотвратить и/или ликвидировать симптомы,отягощающие состояние пациента. Для этого используют противосудорожные, кардиотропные, вазоактивные и другие препараты (в зависимости от симптоматики у каждого конкретного пациента).

НЕГАЗОВЫЕ АЦИДОЗЫ

Основная цель лечения негазовых ацидозов: устранение из организма избытка кислых валентностей (H^+) и восстановление нормального содержания HCO_3^- . Лечебные мероприятия при этом основываются также на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

Этиотропное лечение негазовых ацидозов подразумевает ликвидацию болезни, патологического процесса или состояния, служащего причиной развития негазового ацидоза. Реализуется этот принцип путем проведения специализированной терапии соответствующего заболевания или состояния (например, сахарного диабета, острой алкогольной интоксикации, шока, сердечной, печеночной и/или почечной недостаточности, отравлений); парентерального введения в организм жидкостей,

содержащих кислые вещества (в частности, цитратной крови).

Патогенетическое лечение негазовых ацидозов направлено на нормализацию содержания в жидких средах организма HCO_3^- . Нередко устранение причины само по себе обеспечивает такой результат. Это возможно благодаря способности нормально функционирующих почек восстановить запасы HCO_3^- в организме в течение 2–3 сут. Однако, если причина ацидоза быстро не устраняется или это невозможно (например, при хронической почечной или сердечной недостаточности), то предпринимаются меры по проведению **длительной комплексной терапии**. Она включает: восстановление емкости гидрокарбонатного буфера путем парентеральной инфузии растворов, содержащих гидрокарбонат; коррекцию водного и электролитного обменов (это особенно необходимо при значительной гиперкалиемии, а в некоторых случаях — при гипокальциемии, гиперхлоремии); при этом вводят растворы, содержащие катионы и анионы в количествах, необходимых для коррекции их сдвигов у каждого конкретного пациента; нормализацию функций почек, легких, печени, системы кровообращения, включая микроциркуляцию (что способствует активации физиологических механизмов устранения сдвигов КОС); повышение эффективности метаболизма в тканях. Это обеспечивает, с одной стороны, ликвидацию избытка кислых метаболитов, а с другой — нормализацию функций органов. Используют также растворы, содержащие глюкозу, инсулин, витамины, белки, коферменты.

Симптоматическая терапия при негазовых ацидозах имеет целью устранить симптомы, осложняющие течение основной патологии. Лечение направлено на ликвидацию тяжелой головной боли, нарушений нервно-мышечного тонуса (например, гипорефлексии, мышечной слабости, гиподинамии), расстройств ритма сердца, функций ЖКТ, парестезий, энцефалопатии и других симптомов.

НЕГАЗОВЫЕ АЛКАЛОЗЫ

Главная цель лечения негазовых алкалозов: восстановление нормального уровня буферных оснований, прежде всего гидрокарбоната.

Терапевтические мероприятия при негазовых алкалозах базируются на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

Этиотропный принцип лечения негазовых алкалозов предусматривает устранение причины, вызвавшей алкалоз: потери кислого содержимого желудка, увеличенной экскреции H^+ почками, повышенного выведения из организма ионов Na^+ и K^+ с мочой при приеме диуретиков, избыточного в/в введения оснований.

Патогенетическое лечение негазовых алкалозов направлено на блокаду ключевых звеньев патогенеза

негазового алкалоза. При этом необходимо учитывать, что в организме отсутствуют эффективные механизмы их предотвращения и/или устранения. В связи с этим требуется экстренное проведение комплекса лечебных воздействий: восстановление уровня кислых валентностей в организме, для чего внутривенно вводят расчетное количество раствора хлористоводородной кислоты; устранение расстройств электролитного баланса и гиповолемии. Достигается это парентеральным введением растворов, содержащих необходимые ионы: хлорида натрия, хлорида калия, солей кальция. В связи с закономерно развивающейся при негазовом алкалозе гипокалиемией пациентам назначают калийсберегающие препараты, а также комплексные растворы, включающие хлорид калия и глюкозу, вводимые одновременно с инсулином, что способствует транспорту K^+ в клетки; стимуляцию выведения из организма избытка HCO_3^- , для чего используют ингибиторы карбоангидразы (например, диакарб), что увеличивает экскрецию гидрокарбоната почками; у пациентов с почечной недостаточностью применяют гемодиализ; ликвидацию дефицита в клетках АТФ, креатинфосфата и снижение степени нарушения их энергетического обеспечения. Это достигается введением комплексного раствора «глюкоза + инсулин». Дополнительно используют препараты витаминов группы В, а также А, С, Е, многие из которых являются коферментами реакций биологического окисления.

Симптоматическое лечение при негазовых алкалозах направлено на устранение осложнений как основного заболевания, так и самого алкалоза, а также на снятие или уменьшение симптоматики, усугубляющей состояние пациента. С этой целью проводят коррекцию белкового обмена. Он нарушается в связи с дефицитом K^+ , выполняющего роль кофактора ферментов протеосинтеза. В наибольшей мере расстройства белкового обмена выявляются в миокарде, нервной системе, поперечнополосатой мускулатуре (именно это обуславливает развитие сердечной недостаточности, снижение нервно-мышечной возбудимости, перистальтики кишечника, гипотонус и гиподинамию). Для устранения расстройств белкового обмена пациентам вводят (помимо растворов калия): препараты аминокислот и витаминов; кардиотропные и вазоактивные ЛС, способствующие восстановлению сократительной функции сердца и тонуса сосудов, обеспечивающих нормализацию центральной и органно-тканевой гемодинамики, а также микрогемоциркуляции; устраняют расстройства функции ЖКТ (проявляющиеся замедлением его перистальтики, запорами, нарушением полостного и мембранного пищеварения). Применяют также препараты ферментов, компоненты желудочного и кишечного сока, холиномиметики.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий П. Ф. Патофизиология. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2006; 1 (13): 405–448.
2. Copstead L-E., Banasik J., Pathophysiology. 4th Ed. — Elsevier. — 2010; 1: P. 15–27.

3. McCance K., Huenter S. Pathophysiology. The biologic basis for disease in adults and children. 5th Ed. — Elsevier. — 2006; 10: 311–332.

Материалы лекции имеют цель сформировать у специалиста умение решать профессиональные задачи врача на основе патофизиологического анализа данных о причинах и условиях возникновения, механизмах развития и исходах патологических процессов, состояний, реакций и болезней, сочетающихся с изменениями показателей КОС организма.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ УРОВНЯ УСВОЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ ЛЕКЦИИ

I. Вопросы для самоконтроля уровня усвоения темы лекции

Назовите и охарактеризуйте:

- 1) понятия: «кислотно-основное состояние», «ацидоз», «алкалоз»
- 2) основные и дополнительные показатели КОС, используемые для оценки его изменений
- 3) виды нарушений КОС, критерии их дифференцировки
- 4) основные причины и факторы риска газовых и негазовых ацидозов
- 5) наиболее частые причины и факторы риска газовых и негазовых алкалозов
- 6) ключевые звенья патогенеза газовых и негазовых ацидозов
- 7) главные звенья патогенеза газовых и негазовых алкалозов
- 8) обменные, структурные и функциональные изменения в организме при ацидозах и алкалозах
- 9) компенсаторно-приспособительные реакции при газовых и негазовых ацидозах
- 10) компенсаторно-приспособительные реакции при газовых и негазовых алкалозах
- 11) принципы и методы коррекции ацидозов и алкалозов

II. Тестовые задания (цифра в скобках после вопроса означает число правильных ответов; правильные ответы приведены на с. 39).

1. Почечные механизмы компенсации метаболического ацидоза заключаются в активации аммионогенеза, ацидогенеза, секреции однозамещенных фосфатов (NaH_2PO_4), Na^+ , K^+ -обмена: (1)

- 1) правильно
- 2) неправильно

2. pH капиллярной крови 7,49 свидетельствует: (1)

- 1) о компенсированном алкалозе
- 2) компенсированном ацидозе
- 3) некомпенсированном алкалозе
- 4) некомпенсированном ацидозе

3. При компенсированных нарушениях КОС pH капиллярной крови находится в диапазоне: (1)

- 1) 7,30–7,50
- 2) 7,35–7,45
- 3) 7,30–7,35

4. Альвеолярная гипервентиляция может привести: (1)

- 1) к газовому алкалозу
- 2) негазовому алкалозу
- 3) газовому ацидозу

5. Альвеолярная гиповентиляция может вызвать: (2)

- 1) смешанный ацидоз
- 2) негазовый алкалоз
- 3) газовый ацидоз
- 4) газовый алкалоз

6. Нервно-мышечная возбудимость при некомпенсированном газовом алкалозе: (1)

- 1) понижается
- 2) повышается
- 3) не изменяется

7. Усиление ацидо- и аммионогенеза в почечных канальцах наблюдается: (1)

- 1) при почечном ацидозе
- 2) метаболическом ацидозе
- 3) метаболическом алкалозе

8. Газовый алкалоз может возникнуть: (3)

- 1) при опухоли мозга и энцефалите, вызывающих активацию дыхательного центра
- 2) истерии
- 3) горной болезни
- 4) повышении сродства Hb к кислороду
- 5) нарушении транспорта O_2 к тканям и CO_2 от тканей

9. При почечном ацидозе кислотность мочи уменьшается: (1)

- 1) верно
- 2) неверно

10. К почечным механизмам компенсации сдвигов КОС относятся: (4)

- 1) ресинтез гликогена из молочной кислоты
- 2) экскреция кислых и щелочных валентностей
- 3) K^+ , Na^+ -ионообменный механизм
- 4) ацидогенез
- 5) уролитиаз
- 6) аммионогенез
- 7) реабсорбция аминокислот

11. Верно то, что: (1)

- 1) почечный ацидоз развивается при усилении ацидо- и аммионогенеза в канальцах почек
- 2) почечный ацидоз развивается при угнетении ацидо- и аммионогенеза в канальцах почек

12. Для газового алкалоза характерно: (1)

- 1) уменьшение $p_a\text{CO}_2$ и стандартного бикарбоната крови
- 2) уменьшение $p_a\text{CO}_2$ и увеличение стандартного бикарбоната крови
- 3) увеличение $p_a\text{CO}_2$ и стандартного бикарбоната крови

13. При газовом ацидозе наблюдается: (1)

- 1) увеличение $p_a\text{CO}_2$ и уменьшение стандартного бикарбоната крови
- 2) уменьшение $p_a\text{CO}_2$ и уменьшение стандартного бикарбоната крови
- 3) увеличение $p_a\text{CO}_2$ и стандартного бикарбоната крови

14. При метаболическом ацидозе титрационная кислотность мочи: (1)

- 1) повышается
- 2) понижается
- 3) не изменяется

15. При почечном ацидозе титрационная кислотность мочи: (1)

- 1) повышается
- 2) понижается
- 3) не изменяется

16. Показатель pH капиллярной крови, равный 7,25, свидетельствует: (1)

- 1) о компенсированном алкалозе
- 2) некомпенсированном алкалозе
- 3) компенсированном ацидозе
- 4) некомпенсированном ацидозе

17. К метаболическому ацидозу могут привести: (4)

- 1) длительное голодание
- 2) потеря кишечного сока (кишечный свищ)
- 3) сахарный диабет
- 4) почечная недостаточность
- 5) гипоксия
- 6) неукротимая рвота желудочным содержимым
- 7) хроническая недостаточность кровообращения
- 8) гипервентиляция легких

18. Компенсацию метаболического ацидоза обеспечивают: (6)

- 1) повышенное выделение с мочой хлорида аммония
- 2) альвеолярная гиповентиляция
- 3) альвеолярная гипервентиляция
- 4) перемещение H^+ в костную ткань в обмен на Na^+ и Ca^{2+}
- 5) поступление H^+ в клетки в обмен на Na^+ и Ca^{2+}
- 6) усиленное выведение бикарбоната с мочой
- 7) связывание H^+ основным компонентом бикарбонатного буфера
- 8) связывание H^+ белками

19. Компенсацию респираторного алкалоза обеспечивают: (5)

- 1) гипервентиляция легких
- 2) связывание катионов белковым буфером с высвобождением H^+
- 3) выход в кровь H^+ из клеток в обмен на K^+
- 4) уменьшение выделения бикарбоната с мочой
- 5) увеличение выделения бикарбоната с мочой
- 6) поступление в кровь H^+ из костной ткани в обмен на Ca^{2+} и Na^+
- 7) уменьшение реабсорбции бикарбоната в почках
- 8) увеличение реабсорбции бикарбоната в канальцах почек

20. Компенсацию респираторного ацидоза обеспечивают: (4)

- 1) активация ацидо- и аммионогенеза в почках
- 2) уменьшение реабсорбции в канальцах почек бикарбоната
- 3) увеличение реабсорбции в канальцах почек бикарбоната
- 4) связывание избытка H^+ восстановленным Hb
- 5) освобождение из белков H^+ в обмен на Na^+ и K^+
- 6) освобождение из белков Na^+ и K^+ в обмен на H^+
- 7) гиперкалиемия
- 8) перемещение Cl^- в эритроциты в обмен на бикарбонат

III. Ситуационные задачи для самостоятельного решения (варианты правильных ответов приведены на с. 39).

В заданиях 1, 2, 3 назовите тип нарушения КОС и сформулируйте общее заключение с учетом изменений показателей, характеризующих КОС.

Задача 1. Пациенту проводят операцию с применением искусственной вентиляции легких:

pH 7,31
 pCO₂ 75 мм рт. ст.
 SB 27 мэкв/л
 BB 49 мэкв/л
 BE + 2,5 мэкв/л

Задача 2. Пациент поступил в клинику с предварительным диагнозом «Острый инфаркт миокарда»:

pH 7,32
 pCO₂ 38 мм рт. ст.
 SB 18 мэкв/л
 BB 36 мэкв/л
 BE -6 мэкв/л
 МК крови 26 мг %
 ТК 45 мэкв/л

Задача 3. Пациент в коматозном состоянии:

pH 7,17
 pCO₂ 50 мм рт. ст.
 SB 15,5 мэкв/л
 BB 38 мэкв/л
 BE -13 мэкв/л
 КТ крови 58 мг %
 ТК 70 мэкв/л

Задача 4. Группа альпинистов, в которую был включен не имевший опыта восхождения врач-исследователь, должна была подняться на высоту 6700 м.

Восхождение шло успешно до высоты 2800 м: здесь врач-исследователь почувствовал нарастающую усталость, головокружение, звон в ушах. После часового привала (во время которого врач взял у своего напарника по связке (А) и у себя (Б) пробы капиллярной крови) группа вновь вышла на маршрут.

На высоте 4900 м врач почувствовал нехватку воздуха, тяжесть во всем теле, головную боль, нарушение зрения и координации движений, в связи с чем он прекратил дальнейшее восхождение. После повторного взятия проб крови на этой высоте врач и его партнер по восхождению спустились к отметке 3000 м.

Результаты анализов крови, проведенных в лаборатории:

Показатели	А1	Б1	А2	Б2
pH	7,43	7,46	7,35	7,32
p _a CO ₂ , мм рт. ст.	32	26	30	40
p _a O ₂	74	69	58	38
SB, мэкв/л	20,5	20,5	18,5	18,5
BE, мэкв/л	+2,5	+1,5	-3,5	-5,5

Вопросы:

1. Какие изменения КОС развились у альпиниста (А) и врача (Б) при восхождении на разные высоты?
2. Каков механизм сдвигов КОС на первом и втором этапах восхождения у врача-исследователя?
3. Какие дополнительные данные необходимы Вам для определения конкретного типа нарушения КОС?
4. Какого типа гипоксия развилась у альпиниста-врача?
5. Чем объяснить разницу и характер изменений КОС у врача и альпиниста?

Сумамед®

азитромицин

Правильные ответы на тестовые задания:

- 1 — 1
- 2 — 3
- 3 — 2
- 4 — 1
- 5 — 1, 3
- 6 — 2
- 7 — 2
- 8 — 1, 2, 3
- 9 — 1
- 10 — 2, 3, 4, 6
- 11 — 2
- 12 — 1
- 13 — 3
- 14 — 1
- 15 — 2
- 16 — 4
- 17 — 1, 3, 5, 7
- 18 — 1, 3, 4, 5, 7, 8
- 19 — 2, 3, 5, 6, 7
- 20 — 1, 3, 4, 6

Варианты ответов на вопросы ситуационных задач:

Задача 1: некомпенсированный газовый ацидоз.

Задача 2: некомпенсированный негазовый метаболический ацидоз (причина его: циркуляторная гипоксия, приводящая к лактатацидозу).

Задача 3: некомпенсированный смешанный ацидоз (газовый + негазовый метаболический кетоацидоз).

Задача 4:

- 1. A1 — компенсированный газовый алкалоз.
A2 — компенсированный негазовый ацидоз.
B1 — некомпенсированный газовый алкалоз.
B2 — некомпенсированный негазовый ацидоз.
- 2. Снижение pO_2 атмосферного воздуха, а вместе с ним и p_aO_2 привело к активации экстренных механизмов адаптации организма к гипоксии, в том числе — гипервентиляции легких. На втором этапе адаптивные механизмы оказались недостаточными, и нарастающая гипоксия привела к метаболическим сдвигам.
- 3. Для определения конкретного типа нарушения КОС необходимо иметь сведения о содержании молочной кислоты и кетоновых тел в крови, уровнях титрационной кислотности и иона NH_4^{+} в моче (полученная дополнительная информация показала существенное повышение концентрации лактата в плазме крови).
- 4. У врача развилась экзогенная гипоксия гипобарического типа.
- 5. Разница в изменениях показателей КОС у врача и спортсмена-альпиниста вызвана наличием у альпиниста сформированных (во время его предшествующих тренировок) механизмов долговременной адаптации к гипоксии и отсутствием их у врача.

таблетки 500 мг, 125 мг
капсулы 250 мг

порошок для приготовления суспензии
для приема внутрь 200 мг/5 мл, 100 мг/5 мл
лиофилизат для приготовления
раствора для инфузий, 500 мг

Оптимальный результат
при коротком курсе



Инфекции
верхних
и нижних
дыхательных
путей

Высокая эффективность
коротких курсов
подтверждена современными
клиническими
исследованиями

За дополнительной информацией обращаться:

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

ТЕВА

И.С. Тарасова

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

Железодефицитная анемия у детей и подростков

Контактная информация:

Тарасова Ирина Станиславовна, кандидат медицинских наук, доцент, ученый секретарь Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-90-76, e-mail: Tarasova@niidg.ru

Статья поступила: 07.02.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В статье представлены данные о заболеваемости, этиологии, патогенезе и клинических проявлениях железодефицитной анемии (ЖДА), принципы диагностики и лечения заболевания у детей и подростков. Приводятся наиболее часто используемые в России препараты железа для пероральной терапии, внутримышечного и внутривенного введения, их преимущества и недостатки, а также принципы контроля эффективности лечения. Описываются различные виды профилактики: на популяционном уровне (фортификация), в группах риска развития ЖДА (саплиментация), первичная и вторичная профилактика. Приводятся рекомендации Американской академии педиатрии по профилактике ЖДА у наиболее уязвимой группы населения — детей грудного и раннего возраста.

Ключевые слова: дети, подростки, железодефицитная анемия, диагностика, лечение, препараты железа, профилактика.

40

Железодефицитная анемия (ЖДА) — приобретенное заболевание из группы дефицитных анемий; сопровождается микроцитарной, гипохромной, норморегенераторной анемией; клинически проявляется сочетанием сидеропенического и анемического синдромов. К ЖДА относят следующие нозологические формы, имеющие соответствующие коды по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10): ЖДА (D50), хроническая постгеморрагическая анемия (D50.0), анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовой период (O99.0).

В детском возрасте ЖДА составляет 90% всех анемий. Она встречается во всех странах мира, однако ее распространенность зависит от социально-экономических условий, доходов населения, характера питания и других факторов. Наибольшему риску развития ЖДА подвержены дети грудного и раннего возраста, подростки, женщины детородного возраста, беременные и кормящие [1]. В табл. 1 представлена распространенность анемии при ее диагностике по сниженной concentra-

ции гемоглобина (Hb) в различных возрастных группах в развитых и развивающихся странах. По мнению экспертов ВОЗ, при обнаружении ЖДА более чем у 40% населения, проблема перестает быть медицинской и требует принятия решения на государственном уровне [1].

Этиология ЖДА

Основной причиной дефицита железа в организме человека, по мнению экспертов ВОЗ, является неправильное (неполноценное) питание. Гораздо реже ЖДА развивается вследствие глистных инвазий или в результате хронической постгеморрагической анемии.

Основные причины развития ЖДА у детей и подростков:

- дефицит железа при рождении ребенка (фетоплацентарная трансфузия);
- алиментарный дефицит железа вследствие несбалансированного питания;
- повышенные потребности организма в железе (бурный рост ребенка в возрасте 1–3 и 14–16 лет, занятия профессиональным спортом, беременность);

I.S. Tarasova

Federal Research Center of Children's Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Iron deficiency anemia in children and adolescents

The article presents data on incidence, etiology, pathogenesis and clinical presentation of iron deficiency anemia (IDA), principles of its diagnostics and treatment in children and adolescents. Author gives a description of iron drugs for oral and parenteral treatment that are frequently used in Russia, their advantages and shortcomings; principles of the control of their efficacy are described as well. Different types of prophylaxis are described: on population level (fortification), in the risk groups of IDA (supplementation), primary and secondary prophylaxis. The recommendation of American Academy of Pediatrics on prophylaxis of IDA in the most vulnerable group — infants and young children — is presented.

Key words: children, adolescents, iron deficiency anemia, diagnostics, treatment, iron drugs, prophylaxis.

Таблица 1. Распространенность анемии (в %) в различных возрастных группах, основанная на определении концентрации Hb (цит. по [1])

Группа населения	Развитые страны	Развивающиеся страны
Дети в возрасте от 0 до 4 лет	20,1	39
Дети в возрасте от 5 до 14 лет	5,9	48,1
Беременные женщины	22,7	52
Все женщины в возрасте от 15 до 59 лет	10,3	42,3
Мужчины в возрасте от 15 до 59 лет	4,3	30
Лица в возрасте 60 лет и старше	12	45,2

- потери железа из организма, превышающие физиологические (кровотечения различной этиологии, в том числе обильная менструальная кровопотеря, послеродовая анемия).

Алиментарно-зависимыми факторами в развитии дефицита железа у детей являются [2]:

- недостаточное поступление железа с пищей (исключительно грудное вскармливание в возрасте старше 4 мес, позднее введение прикорма, несбалансированное питание, вегетарианство);
- сниженное всасывание железа;
- увеличенные потери железа.

Причинами развития хронической постгеморрагической анемии у мужчин могут быть различные заболевания желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (язвенные кровотечения, полипы толстой кишки, язвенный колит, ангиоматоз кишечника, меккелев дивертикул, кровотечения из геморроидальных узлов, опухоли желудка и кишечника); у женщин в структуре причин хронической постгеморрагической анемии на первом месте находятся маточные кровотечения, а заболевания ЖКТ занимают второе место.

Патогенез ЖДА

ЖДА — группа анемических состояний различной этиологии, основным патогенетическим фактором развития которых является дефицит железа в организме (сиде-

ропения). В результате дефицита железа в организме нарушается синтез Hb и понижается его содержание в эритроцитах. Может несколько уменьшиться и число эритроцитов. Поскольку количество эритроцитов и содержание Hb снижаются неравномерно, развивается гипохромия эритроцитов, что отражает сниженный цветовой показатель (ЦП). Нарушение образования Hb приводит к уменьшению эритроцитарных индексов — среднего объема эритроцита (MCV) и содержания Hb в эритроците (MCH). Выраженным становится анизоцитоз (за счет преобладания эритроцитов малого размера). В костном мозге выявляется эритроидная гиперплазия с преобладанием полихроматофильных или оксифильных нормобластов. Резко уменьшается число эритроидных клеток, содержащих гемосидерин. Истощение запасов железа приводит к расстройству окислительно-восстановительных реакций в тканях, что обуславливает поражение кожи, слизистых оболочек, дисфункцию ЖКТ, снижение активности многих ферментов, содержащих железо.

Клинические проявления

Развитию ЖДА предшествует *латентный* дефицит железа, не имеющий самостоятельного кода по МКБ-10, но характеризующийся наличием сидеропенического синдрома (табл. 2). Клинические проявления ЖДА представляют совокупность двух синдромов — сидеропенического

Таблица 2. Симптомы сидеропении и анемии, характерные для латентного дефицита железа и ЖДА

Симптомы сидеропении	Симптомы анемии
• Извращение вкуса (пристрастие к глине, мелу, сырым мясу, тесту, пельменям) • Извращение обоняния (пристрастие к резким запахам духов, лака, краски, ацетона, выхлопных газов автомобиля) • Дисфагия • Сонливость • Изменения кожи (сухость, появление маленьких пигментных пятен цвета кофе с молоком) • Изменения волос (сухость, ломкость, раздваивание кончика, выпадение вплоть до гнездной алопеции) • Изменения ногтей (поперечная исчерченность ногтей больших пальцев рук, в тяжелых случаях и ног, ломкость, мягкость, истончение) • Изменения слизистых оболочек (ангулярный стоматит, хейлоз, глоссит, атрофический эзофагит и гастрит) • Диспепсические явления, склонность к запорам • Нарушение менструального цикла • Субфебрилитет • Боли в икроножных мышцах	• Слабость • Вялость • Снижение аппетита • Снижение работоспособности • Снижение переносимости физических нагрузок • Раздражительность • Головокружение • Шум в ушах • Головные боли • Обмороки • Одышка • Бледность кожных покровов и слизистых оболочек • Артериальная и мышечная гипотония, в том числе гипотония мышц мочевого пузыря с развитием недержания мочи • Тахикардия • Расширение границ сердца • Приглушенность тонов сердца • Систолический шум на верхушке сердца

и анемического [3, 4] (см. табл. 2). Считается, что наличие 4 и более из указанных симптомов патогномично для латентного дефицита железа и ЖДА [5]. Анемический синдром связан со снижением концентрации Hb и сопровождается анемией любого генеза. Клинические проявления зависят от степени тяжести анемии. У пациентов со слабо или умеренно выраженной анемией яркая симптоматика зачастую отсутствует. При быстром развитии анемии компенсаторные механизмы не успевают сформироваться, а значит клинические проявления будут ярче выражены, чем при заболевании той же степени тяжести, но развивающемся постепенно.

Последствия дефицита железа

Дефицит железа может приводить к длительным и необратимым последствиям. Наиболее серьезное из них в раннем возрасте — задержка психомоторного развития и нарушения когнитивных функций [6, 7]. Такие дети плохо учатся в школе и имеют больше проблем с поведением в среднем возрасте. Дефицит железа также может приводить к задержке полового развития, вызывать синдром хронической усталости, сказываться на иммунном статусе, увеличивать риск возникновения инфекционных заболеваний, нарушать работу желез внутренней секреции, нервной системы, увеличивать абсорбцию тяжелых металлов.

У детей старшего возраста и взрослых в результате дефицита железа явно и существенно ухудшается память, появляются сдвиги в психике, особенно в поздно сформированных ее элементах (например, стремлении к коллективному общению, установлению дружеских отношений, способности прощать мелкие обиды). В результате возникает замкнутость индивида, неоправданная бескомпромиссность, нарастает нервозность и раздражительность.

Критерии лабораторной диагностики ЖДА

Существует 3 варианта лабораторной диагностики ЖДА:

- клинический анализ крови, выполненный «ручным» методом;
- анализ крови, выполненный на автоматическом гематологическом анализаторе;
- биохимический анализ крови.

В клиническом анализе крови, выполненном «ручным» методом, ориентируются на снижение концентрации Hb (< 110 г/л), небольшое снижение числа эритроцитов ($< 3,8 \times 10^{12}$ /л), снижение ЦП ($< 0,85$), увеличение СОЭ (> 10 – 12 мм/ч), нормальное содержание ретикулоцитов (1–2% или 10–20‰). Дополнительно врач-лаборант описывает наличие анизоцитоза и пойкилоцитоза эритроцитов.

В клиническом анализе крови, выполненном на автоматическом гематологическом анализаторе, могут быть выявлены изменения не только указанных выше показателей, но и ряда эритроцитарных индексов. Снижаются значения MCV (< 80 фл), MCH (< 26 пг), средняя концентрация Hb в эритроците — MCHC (< 320 г/л), повышается степень анизоцитоза эритроцитов — RDW ($> 14\%$). Кроме того, современные автоматические гематологические анализаторы позволяют определять доступность функционального железа. Для этого определяют долю гипохромных эритроцитов и содержание Hb в ретикулоците. В физиологических условиях доля гипохромных эритроцитов составляет $< 5\%$ от общего количества эритроцитов. Содержание Hb в ретикулоците > 28 пг указывает на достаточные запасы железа для синтеза Hb и эритропоэза.

В биохимическом анализе крови ориентируются на снижение концентрации сывороточного железа — СЖ ($< 12,5$ мкмоль/л), повышение общей железосвязывающей способности сыворотки — ОЖСС (> 69 мкмоль/л), снижение коэффициента насыщения трансферрина железом — НТЖ ($< 17\%$), который рассчитывают по формуле:

$$\text{НТЖ} = \frac{\text{СЖ}}{\text{ОЖСС}} \times 100\%,$$

а также снижение концентрации сывороточного ферритина (< 30 нг/мл). Сывороточный ферритин — общепризнанный маркер запасов железа в организме, но следует помнить, что сывороточный ферритин является белком острой фазы воспаления, поэтому его концентрация повышается при воспалении, инфекциях, а также заболеваниях печени и злокачественных новообразованиях. Сывороточный ферритин может быть надежно использован для диагностики дефицита железа только при исключении вышеуказанных состояний, т.е. отсутствии клинических и лабораторных (С-реактивный белок — СРБ) признаков воспаления.

Еще одним показателем, позволяющим выявить дефицит железа, является эритроцитарный протопорфирин, или цинк протопорфирин, который образуется в результате замещения цинком иона железа в протопорфирине на последнем этапе биосинтеза гема. В норме такие изменения в синтезе гема происходят в одной из 30 тыс. молекул гема, однако при дефиците железа такие нарушения синтеза гема встречаются чаще. Для определения цинк протопорфина используется гематофлуориметр — небольшой портативный прибор, относительно простой в использовании. Цинк протопорфирин определяется в капле цельной капиллярной крови, а результат готов примерно через 1 мин. К недостаткам метода следует отнести повышение показателя при воспалении и отравлении свинцом. К сожалению, определение цинк протопорфина редко применяется в России, но может использоваться в качестве первичного скрининга для диагностики неосложненного дефицита железа на ранних стадиях, еще до развития анемии [8]. О дефиците железа свидетельствует значение показателя > 70 – 80 мкмоль/моль гема.

В последние годы в качестве диагностического теста для определения дефицита железа и состояния эритропоэза появилась возможность определения растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР), концентрация которых в условиях дефицита железа резко увеличивается ($> 2,9$ мкг/мл). Преимуществом этого показателя перед сывороточным ферритином является отсутствие изменений его значений на фоне инфекции или воспаления [9], однако метод является дорогим и не всегда может быть использован в рутинной клинической практике. Вышеуказанные изменения эритроцитарных индексов и биохимических показателей при нормальной концентрации Hb свидетельствуют о латентном дефиците железа.

Дифференциальный диагноз ЖДА

Дифференциальный диагноз ЖДА следует проводить, прежде всего, с другими «дефицитными» анемиями, к которым (кроме ЖДА) относятся мегалобластные анемии вследствие дефицита фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Клиническими проявлениями этих анемий являются глоссит, преждевременное поседение волос, признаки тяжелой анемии, кровотечения, желтуха, депрессия или психоз, подострая дегенерация спинного мозга (только

при дефиците витамина В₁₂). Основным отличительный признак дефицита фолиевой кислоты и витамина В₁₂ — макроцитарный характер анемии (MCV > 120 фл). Кроме того, отмечаются снижение концентрации Hb, количества эритроцитов, гематокрита (Ht), панцитопения (снижение количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), гиперсегментация ядер нейтрофилов (5- и 6-дольчатые ядра), наличие мегалобластов в костном мозге и его гиперклеточность [4]. В сложных случаях необходимо определять концентрацию фолиевой кислоты в сыворотке крови (норма — 7,2–15,4 нг/мл) и эритроцитах (норма — 125–600 нг/мл), а также концентрацию витамина В₁₂ в сыворотке крови (норма — 208–964 пг/мл). Также проводится дифференциальная диагностика между ЖДА и анемией при хронических болезнях (АХБ). Основные причины развития АХБ: хронические инфекции (туберкулез, сепсис, остеомиелит, ВИЧ/СПИД); аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника — язвенный колит, болезнь Крона); сахарный диабет; хронические заболевания печени (гепатиты, цирроз), почек; злокачественные новообразования [10]. Ключевым медиатором АХБ является гепцидин — гуморальный регулятор метаболизма железа. Воспаление вызывает выработку макрофагами провоспалительного цитокина — интерлейкина 6, который стимулирует выработку гепатоцитами гепцидина. Этот белок в свою очередь блокирует абсорбцию железа в тонком кишечнике и выход железа из депо, способствуя его накоплению в макрофагах, что приводит к снижению концентрации сывороточного железа и развитию анемии [11, 12]. Лабораторные критерии диагностики АХБ: снижение концентрации Hb (обычно анемия I степени тяжести), незначительное снижение количества эритроцитов, микроцитарный, норморегенераторный характер анемии, снижение концентрации сывороточного железа, снижение ОЖСС (при ЖДА — повышение), нормальная или повышенная концентрация сывороточного ферритина (при ЖДА — сниженная) [3, 4], признаки воспалительного процесса (увеличение количества лейкоцитов, СОЭ, сывороточной концентрации СРБ). В сложных диагностических случаях показано определение рТФР (табл. 3). В качестве дифференциально-диагностического критерия истинной ЖДА и АХБ используется определение концентрации гепцидина в сыворотке крови с помощью иммуноферментного твердофазного анализа. При различных инфекциях концентрация гепцидина повышается, а при гипоксии и ЖДА, наоборот, снижается [12, 13], что способствует быстрой мобилизации железа из депо, повышению всасывания железа в двенадцатиперстной кишке и насыщению эритрона необходимым количеством железа.

Степени тяжести ЖДА

- I степень (легкая) — Hb 110–90 г/л;
- II степень (средняя) — Hb 90–70 г/л;
- III степень (тяжелая) — Hb менее 70 г/л.

Лечение заболевания

Целью лечения ЖДА являются устранение причины, лежащей в основе развития заболевания (коррекция питания, выявление и устранение источника кровопотери), и возмещение дефицита железа в организме.

Основные принципы лечения ЖДА.

Возместить дефицит железа без назначения лекарственных железосодержащих препаратов невозможно. В связи с этим:

Таблица 3. Дифференциальная диагностика ЖДА и АХБ

Показатель	ЖДА	АХБ
СЖ	↓	↓
ОЖСС	↑	↓
НТЖ	↓	↓
СФ	↓	N или ↑
рТФР	↑	N
Гепцидин	↓	↑

Примечание. N — норма; ↑ — повышен; ↓ — снижен. СЖ — сывороточное железо; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки; НТЖ — насыщение трансферрина железом; СФ — сывороточный ферритин; рТФР — растворимые трансферриновые рецепторы; ЖДА — железодефицитная анемия; АХБ — анемия при хронических болезнях.

Таблица 4. Рекомендуемые дозы пероральных препаратов железа для лечения ЖДА у детей различного возраста (цит. по [3])

Возраст ребенка	Суточная доза элементарного железа
Солевые препараты железа	
Дети в возрасте до 3 лет	3 мг/кг
Дети старше 3 лет	45–60 мг
Подростки	До 120 мг
Препараты железа на основе ГПК трехвалентного железа	
Любой возраст	5 мг/кг

Примечание. Здесь и в табл. 5: ГПК — гидроксид-полимальтозный комплекс.

- в лечении ЖДА следует использовать преимущественно препараты железа для перорального приема;
- препараты железа необходимо применять в адекватных дозах, которые рассчитываются для каждого конкретного больного с учетом массы его тела и терапевтического плана лечения (табл. 4);
- длительность курса лечения препаратами железа должна быть достаточной: в зависимости от степени тяжести анемии она составляет от 3 до 6 мес, излечением от ЖДА считается преодоление тканевой сидеропении;
- следует проводить контроль эффективности терапии препаратами железа.

Препараты для лечения ЖДА

Основные пероральные препараты железа, используемые в лечении ЖДА, приведены в табл. 5.

Проблемы применения ионных солевых препаратов железа:

- возможность передозировки и даже отравлений вследствие неконтролируемого организмом всасывания;
- взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей;
- выраженный металлический привкус;
- окрашивание эмали зубов и десен, иногда стойкое;
- частый отказ пациентов от лечения (до 30–35% приступивших к лечению), т. е. низкая комплаентность.

Таблица 5. Пероральные препараты, применяемые для лечения ЖДА, и содержание в них элементарного железа

Препарат	Состав препарата (в 1 драже, в 1 таблетке, в 1 мл капель или сиропа)	Форма выпуска	Содержание элементарного железа
Актиферрин	Сульфат железа 113,85 мг, D, L-серин 129 мг в 1 капсуле	Капсулы, 10 капсул в блистере, по 2 и 5 блистеров в упаковке	Fe ²⁺ : 34,5 мг в 1 капсуле
Актиферрин	Сульфат железа 47,2 мг, D, L-серин 35,6 мг, глюкоза и фруктоза 151,8 мг, калия сорбат 1 мг в 1 мл капель	Капли для приема внутрь, 30 мл во флаконе	Fe ²⁺ : 9,48 мг в 1 мл
Актиферрин	Сульфат железа 171 мг, D, L-серин 129 мг, глюкоза, фруктоза в 5 мл сиропа	Сироп, 100 мл во флаконе	Fe ²⁺ : 34 мг в 5 мл
Гемофер	Хлорид железа 157 мг в 1 мл	Капли для приема внутрь, 10 или 30 мл во флаконе-капельнице из темного стекла	Fe ²⁺ : 44 мг в 1 мл
Мальтофер	ГПК	Раствор для приема внутрь, 30 мл во флаконе с капельницей	Fe ³⁺ : 50 мг в 1 мл раствора (20 капель)
Мальтофер Фол	ГПК, фолиевая кислота 0,35 мг в 1 таблетке	Жевательные таблетки, 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в упаковке	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Мальтофер	ГПК	Жевательные таблетки, 10 таблеток в блистере, по 3 и 50 блистеров в упаковке	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Мальтофер	ГПК	Сироп, 150 мл во флаконе	Fe ³⁺ : 10 мг в 1 мл сиропа
Сорбифер Дурулес	Сульфат железа 320 мг, аскорбиновая кислота 60 мг в 1 таблетке	Таблетки, покрытые оболочкой, по 30 и 50 таблеток во флаконе	Fe ²⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Тардиферон	Сульфат железа 256,3 мг, мукопротеоза 80 мг, аскорбиновая кислота 30 мг в 1 таблетке	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в упаковке	Fe ²⁺ : 80 мг в 1 таблетке
Тотема	В 10 мл раствора содержится: 50 мг глюконата железа, 1,33 мг глюконата марганца, 0,7 мг глюконата меди, глицерол, глюкоза, сахароза, лимонная кислота, цитрат натрия и др.	Раствор для приема внутрь, ампулы по 10 мл, по 20 штук в упаковке	Fe ²⁺ : 5 мг в 1 мл раствора
Ферретаб комп.	Железа фумарат 154 мг, фолиевая кислота 0,5 мг в 1 капсуле	Капсулы, 10 капсул в блистере, по 3 блистера в упаковке	Fe ²⁺ : 50 мг в 1 капсуле
Ферроплекс	Сульфат железа 50 мг, аскорбиновая кислота 30 мг в 1 драже	Драже, в упаковке 100 штук	Fe ²⁺ : 10 мг в 1 драже
Ферронал	Глюконат железа 300 мг в 1 таблетке	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 таблеток в блистере, 1 блистер в упаковке	Fe ²⁺ : 35 мг в 1 таблетке
Хеферол	Фумарат железа 350 мг в 1 капсуле	Капсулы, во флаконе 30 штук	Fe ²⁺ : 115 мг в 1 капсуле
Ферлатум	Протеин сукциниллат железа 800 мг в 15 мл раствора	Раствор для приема внутрь, 15 мл во флаконе, 10 флаконов в упаковке	Fe ²⁺ : 40 мг в 15 мл раствора
Фенюльс	Сульфат железа 150 мг, аскорбиновая кислота 50 мг, рибофлавин 2 мг, тиамин 2 мг, никотинамид 15 мг, пиридоксин гидрохлорид 1 мг, пантотеновая кислота 2,5 мг в 1 капсуле	Капсулы, 10 капсул в блистере, 1 блистер в упаковке	Fe ²⁺ : 45 мг в 1 капсуле
Ферроградумет	Сульфат железа 325 мг в 1 таблетке	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 таблеток в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe ²⁺ : 105 мг в 1 таблетке
Феррум Лек	ГПК	Жевательные таблетки, 10 таблеток в стрипе, по 3 стрипа в упаковке	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Феррум Лек	ГПК	Сироп, 100 мл во флаконе	Fe ³⁺ : 10 мг в 1 мл сиропа

По степени абсорбции и профилю безопасности из пероральных лекарственных средств двухвалентного железа оптимальными являются препараты глюконата железа. Свойства и преимущества препаратов железа на основе гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа:

- высокая эффективность;
- высокая безопасность, отсутствие риска передозировки, интоксикации и отравлений;
- отсутствие потемнения десен и зубов;
- приятный вкус;
- отличная переносимость (высокая комплаентность);
- отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами и продуктами питания;
- наличие антиоксидантных свойств.

При латентном дефиците железа возможно назначение пероральных препаратов железа в половинной дозе и обогащающих добавок.

Парентеральные (внутривенные и внутримышечные) препараты железа показаны в тех случаях, когда нельзя применять пероральные препараты или они неэффективны. Парентеральные препараты железа в лечении ЖДА показаны при:

- тяжелой форме ЖДА (в настоящее время встречается довольно редко — примерно в 3% случаев);
- непереносимости пероральных препаратов железа;
- резистентности к лечению пероральными препаратами железа;
- наличии язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки или операций на ЖКТ, даже в анамнезе;

- анемии, ассоциированной с хроническими болезнями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
- хронической болезни почек для лечения и профилактики анемии в преддиализный и диализный периоды;
- проведении аутодонорства перед операцией;
- наличии противопоказаний к трансфузиям эритроцитарной массы, в том числе по религиозным убеждениям (например, свидетели Иеговы);
- необходимости быстрого насыщения организма железом.

Некоторые современные препараты железа для парентерального введения приведены в табл. 6.

Внутримышечные или внутривенные инъекции препарата железа обычно проводят 2–3 раза в неделю. При использовании парентеральных препаратов железа не рекомендуется превышать общий дефицит железа.

Расчет общего дефицита железа в организме

Общий дефицит железа в организме рассчитывают по формуле:

$$\text{Общий дефицит железа, мг} = \frac{\text{Масса тела, кг}}{\left(\frac{\text{Hb (норма), г/л}}{\text{Hb (больного), г/л}} \right)} \times 0,24 + \text{Депозит железа, мг}$$

Коэффициент $0,24 = 0,0034 \times 0,07 \times 1000$:

- содержание железа в Hb — приблизительно 0,34%;
- объем крови — 7% массы тела;
- 1000 — перевод граммов в миллиграммы.

Таблица 6. Примеры современных парентеральных препаратов железа

Название препарата	Состав препарата	Количество препарата в ампуле	Компания-производитель, страна	Регистрационный номер
Для внутримышечного введения				
Феррум Лек — раствор для инъекций	Гидроксид железа (III) с полиизомальтозой в водном изотоническом растворе	100 мг в 2 мл	«Лек», Словения	В РФ: П №014059/01
Мальтофер — раствор для инъекций	Гидроксид железа (III) с полимальтозой	100 мг в 2 мл	«Вифор Интернэшнл», Швейцария	В РФ: П №011981/01-200
Космофер	Железо (III)-гидроксид декстран (низкомолекулярный)	100 мг в 2 мл	«Фармакосмос», Дания	В РФ: №ЛС-002435
Жектофер	Железо (III)-сорбитол-цитрат	100 мг в 2 мл	«Эдждаджибаши фармасьютикалз», Турция	В РФ: РК-ЛС-5 №002211
Фербитол	Железо (III)-сорбитол	100 мг в 2 мл	«Лэнс-фарм», Россия	В РФ: 71/508/7
Ферростат	Железо (III)-гидроксид сорбитоловый комплекс	100 мг в 2 мл	«Лэнс-фарм», Россия	В РФ: 002608/01-2003
Спейсферрон	Водный раствор низкомолекулярного декстрана с микроэлементами — железом и кобальтом	100 мг в 5 мл	«Белфармпрепараты», Республика Беларусь	В Республике Беларусь: 08/07/562
Феркайл	Железо (III)-декстран	100 мг в 2 мл	«Sterop Laboratories», Бельгия	В Казахстане: РК-ЛС-5 №007850
Для внутривенного введения				
Венофер	Железо (III)-гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл	«Вифор Интернэшнл», Швейцария	В РФ: П №014041/01
Ликферр 100	Железо (III)-гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл	ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия	В РФ: ЛСР-008006/10
Космофер	Железо (III)-гидроксид декстран (низкомолекулярный)	100 мг в 2 мл	«Фармакосмос», Дания	В РФ: №ЛС-002435

Депо железа у пациентов с массой тела:

- менее 35 кг — 15 мг/кг, целевой Hb — 130 г/л;
- более 35 кг — 500 мг, целевой Hb — 150 г/л.

Особенностью данной формулы является учет железа в депо, составляющего значимую (более 30%) часть общего количества железа. Снижение запасов железа в депо может быть доказано по снижению концентрации сывороточного ферритина.

Зная общий дефицит железа в организме (в мг) и количество железа в 1 ампуле препарата (например, Мальтофер для внутримышечного введения — 100 мг, Венофер — 100 мг), можно рассчитать необходимое количество ампул на курс лечения по формуле:

$$\text{Число ампул для введения} = \frac{\text{Общий дефицит железа}}{100 \text{ мг}}$$

Нежелательные явления при использовании парентеральных препаратов железа

Оба способа введения (внутривенный и внутримышечный) могут вызвать различные нежелательные явления — местные (покраснение, жжение, зуд) и общие (аллергические, анафилактические). Последние характерны для парентеральных препаратов железа, содержащих декстран. Это требует наблюдения больного, применения тест-дозы перед началом лечения, точного расчета количества железа, которое следует ввести во избежание повреждающего действия его повышенной концентрации в циркуляции. Необходимо иметь в виду возможность возникновения нежелательных явлений, обусловленных гиперчувствительностью пациента к препаратам железа, вводимым даже в очень низких дозах.

Для того, чтобы терапия парентеральными препаратами железа была эффективной и безопасной для пациента, необходимо строгое выполнение следующих принципов лечения:

- применение современных парентеральных препаратов железа с меньшей токсичностью, без анафилактических реакций, опасных для жизни больного;
- определение общего дефицита железа в организме больного по указанной выше формуле;
- прекращение терапии после восполнения общего дефицита железа во избежание опасного перенасыщения организма железом. По этим же соображениям желательна проводить терапию парентеральными препаратами железа под контролем насыщения трансферрина железом;
- соблюдение техники проведения внутримышечной инъекции и внутривенной инфузии препаратов железа;
- обязательное выполнение требования инструкции по применению парентерального препарата железа, если предусмотрено введение пробной дозы перед началом лечения;
- лечение рекомендуется проводить в диапазоне безопасных доз, так как нежелательные явления парентеральных препаратов железа являются дозозависимыми.

Трансфузия эритроцитной массы

При ЖДА, как правило, нет показаний для трансфузии эритроцитной массы. Даже тяжелые случаи ЖДА могут успешно лечиться с помощью пероральных, внутримышечных или внутривенных препаратов железа. Риск применения трансфузий эритроцитной массы в лечении ЖДА явно превышает пользу от них.

Осложнения лечения

Применение солевых препаратов железа может сопровождаться осложнениями в виде токсичности для ЖКТ с развитием таких симптомов, как боли в эпигастриальной области, запор, понос, тошнота, рвота. Это приводит к низкой комплаентности лечения ЖДА солевыми препаратами железа — 30–35% больных, начавших лечение, отказываются от его продолжения. Возможны передозировка и даже отравления солевыми препаратами железа из-за пассивного неконтролируемого всасывания. Современные препараты железа на основе гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа (Мальтофер, Феррум Лек) не вызывают таких осложнений и прекрасно переносятся.

Контроль эффективности лечения заболевания

Эффективность лечения ЖДА зависит от правильного питания больного, дозы препаратов железа, длительности и выполнения всего курса лечения, устранения источника кровопотери в случае хронической постгеморрагической анемии.

Контроль ответа на лечение препаратами железа может быть осуществлен с помощью:

- ретикулоцитарной реакции: повышение (на 1–2% или 10–20% по сравнению с исходным) количества ретикулоцитов на 7–10-й дни от начала лечения свидетельствует о правильности диагностики ЖДА и ранней эффективности лечения препаратами железа;
- фиксированных критериев ответа, например, разработанных Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control — CDC), согласно которым к концу 4-й нед лечения ЖДА препаратами железа концентрация Hb должна повыситься на 10 г/л, а Ht — на 3% по сравнению с их исходными значениями [14].

Излечением от ЖДА считается устранение тканевой сидеропении и восстановление запасов железа, а не только достижение нормальной концентрации Hb. Это должно быть доказано с помощью нормализации концентрации сывороточного ферритина [15] (при наличии такой возможности). Если такая возможность отсутствует, необходимо соблюдать стандартные сроки лечения ЖДА в зависимости от степени тяжести анемии (от 3 до 6 мес).

Прогноз заболевания

Прогноз заболевания благоприятный: излечение наступает в подавляющем большинстве случаев.

Так называемые «рецидивы» заболевания возможны:

- при использовании низких доз препаратов железа;
- неэффективности пероральных препаратов железа, которая встречается редко;
- уменьшении длительности лечения больных;
- лечении хронической постгеморрагической анемии с невыявленным или неустраненным источником кровопотери.

Крайне редко излечения с помощью стандартной терапии препаратами железа достичь не удастся. Американские ученые установили, что плохой ответ на терапию препаратами железа при ЖДА обусловлен наличием мутации в гене *TMPRSS6*, что приводит к избыточной продукции гепцидина, который блокирует всасывание железа в кишечнике и препятствует его высвобождению из макрофагов [16]. Именно поэтому анемия у таких пациентов не поддается лечению ни пероральными, ни внутривенными препаратами железа.

Диспансерное наблюдение за больными ЖДА

Диспансерное наблюдение за детьми и подростками с ЖДА проводится в течение одного года с момента установления диагноза. Контролируются самочувствие и общее состояние больного. Перед снятием больного с диспансерного наблюдения выполняется клинический анализ крови, все показатели которого должны быть в пределах нормы.

Вакцинация

Проведение профилактических прививок у детей с ЖДА не противопоказано, не требует нормализации Hb и должно проводиться в обычные сроки.

Меры реабилитации

Медицинской, физической и психологической реабилитации больных после излечения от ЖДА не требуется.

Меры профилактики

Если распространенность ЖДА в стране или регионе превышает 40%, эксперты ВОЗ рекомендуют проведение **фортификации**, которая предусматривает обогащение железом наиболее употребляемых населением продуктов. Обычно в качестве таких продуктов выбирают хлеб или макаронные изделия. Важно, чтобы доля населения, употребляющего этот продукт, составляла не менее 65–95%. Фортификация затруднена из-за отсутствия идеального пищевого продукта, который хорошо бы соединялся с железом, а также проблем с его всасываемостью. Эффективность фортификации составляет около 50% среди охваченного населения. Более эффективной считается профилактика ЖДА у населения, представляющего группы риска развития анемии. Этот вид профилактики получил название **саплиментации** и подразумевает добавку веществ (железа, йода и др.) извне [17]. Наиболее показательным примером саплиментации является применение препаратов железа у беременных женщин для профилактики ЖДА. Согласно рекомендациям ВОЗ, препарат железа в дозе 60 мг/кг в сут применяют во II и III триместрах беременности и в течение 3 мес лактации. Национальные рекомендации США предусматривают применение препарата железа в дозе 30 мг/кг в сут в течение всего периода беременности. Даже при охвате саплиментацией 50, 80 и 95% беременных женщин эффективную дозу железа получают только 67% женщин. К сожалению, подобные рекомендации в нашей стране не разработаны.

Первичная профилактика дефицита железа

Проблема дефицита железа — это, прежде всего, проблема питания, поэтому первичная профилактика ЖДА — это адекватное, сбалансированное питание человека в любом возрасте. Ежедневная потребность взрослого человека в железе составляет около 1–2 мг, ребенка — 0,5–1,2 мг. Обычная диета обеспечивает поступление от 5 до 15 мг элементарного железа в день. В ЖКТ (двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тощей кишки) всасывается лишь 10–15% железа, содержащегося в пище.

Основным пищевым источником железа являются продукты животного происхождения, содержащие гемовое железо. Наибольшее количество железа содержится в говядине, баранине, печени; в меньшей степени — рыбе, курином мясе, твороге. Важным является не то, сколько железа содержится в продукте, а какова его биодоступность. По сравнению с животными про-

дуктами негемовое железо, содержащееся в растительной пище (овощи, фрукты, злаки), имеет сниженную биодоступность, что означает его более низкую всасываемость. Кроме того, для всасывания железа необходимы определенные условия: витамин С усиливает всасывание железа, а такие вещества, как таниновая кислота, входящая в состав чая, или фитаты, встречающиеся в некоторых продуктах, могут существенно угнетать всасывание железа. При ЖДА всасывание железа в двенадцатиперстной кишке резко возрастает, что связано с подавлением синтеза гепцидина.

В настоящее время для профилактики дефицита железа в большинстве стран мира приняты соответствующие рекомендации. В основном они касаются детей раннего возраста, беременных и кормящих женщин, а также женщин репродуктивного возраста. Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics) в 2010 г. пересмотрела рекомендации по профилактике ЖДА у детей первого года жизни и детей раннего возраста (1–3 года). Основные положения этих рекомендаций сводятся к следующему [18]:

- доношенные здоровые дети имеют достаточные запасы железа в первые 4 мес жизни. В связи с небольшим содержанием железа в грудном молоке детям, находящимся на грудном вскармливании, показано дополнительное назначение железа (1 мг железа на 1 кг массы тела в сутки), начиная с 4-месячного возраста и до введения прикорма (например, каши, обогащенной железом);
- доношенные дети, находящиеся на смешанном вскармливании (грудное молоко составляет более половины рациона), должны дополнительно получать 1 мг железа на 1 кг массы тела в сутки, начиная с 4-месячного возраста и до введения прикорма;
- дети, находящиеся на искусственном вскармливании и получающие молочные смеси, обогащенные железом, получают достаточное количество железа из молочных смесей или прикорма. Цельное коровье молоко не следует назначать детям до 12 мес;
- дети в возрасте 6–12 мес должны получать 11 мг железа в сутки. В качестве блюд прикорма следует назначать красное мясо и овощи с высоким содержанием железа. В случае недостаточного поступления железа с молочными смесями или прикормом следует дополнительно назначить железо в виде капель или сиропа;
- дети в возрасте 1–3 лет должны получать 7 мг железа в сутки, лучше в виде пищи, содержащей достаточное количество красного мяса, овощей с высоким содержанием железа и фруктов с большим содержанием витамина С, который усиливает всасывание железа. Также возможно дополнительное назначение жидких форм препаратов железа или поливитаминов;
- все дети, родившиеся недоношенными, должны получать по крайней мере 2 мг железа на 1 кг массы тела в сутки до 12-месячного возраста, что соответствует содержанию железа в обогащенных им молочных смесях. Дети, родившиеся недоношенными, при грудном вскармливании должны получать 2 мг железа на 1 кг массы тела в сутки, начиная с 1-го месяца жизни и до перехода на искусственное вскармливание молочными смесями, обогащенными железом, или до введения прикорма, обеспечивающего поступление 2 мг железа на 1 кг массы тела в сутки.

Вторичная профилактика дефицита железа

Вторичную профилактику дефицита железа (ранняя диагностика латентного дефицита железа и ЖДА) рекомендуется проводить при каждом обращении пациента к врачу, проведении диспансеризации, медицинских осмотров и т.д. При этом врачи должны опираться на жалобы больного, данные анамнеза, клинические проявления и изменения лабораторных показателей.

В США в качестве меры вторичной профилактики ЖДА у детей грудного и дошкольного возраста предусмотрен универсальный и селективный скрининг [14, 18]. Универсальный (всеобщий) скрининг проводится среди детей в возрасте 12 мес и включает определение концентрации Hb и оценку факторов риска развития ЖДА. К таким факторам риска относят [14, 18]:

- низкий социально-экономический статус семьи (социально неблагополучные семьи, беженцы или эмигранты);
- недоношенность или низкая масса тела при рождении;
- отравление свинцом;
- исключительно грудное вскармливание после 4-месячного возраста без дополнительного назначения железа;
- употребление цельного коровьего молока или диета с низким содержанием железа.

К дополнительным факторам риска относят:

- недостаточное питание, отставание в развитии;
- особые потребности, обусловленные состоянием здоровья.

В случае выявления факторов риска развития ЖДА у детей раннего возраста рекомендуют проводить селективный (избирательный) скрининг в любое время [18].

У детей в возрасте 2–5 лет, не имеющих факторов риска, обследование на предмет выявления ЖДА проводится ежегодно. Среди детей школьного возраста и мальчиков подросткового возраста скрининговому обследованию для выявления анемии подлежат дети, имеющие ЖДА в анамнезе или особые потребности, обусловленные состоянием здоровья или низким поступлением железа с пищей.

Начиная с подросткового возраста, скрининг для выявления анемии проводят у всех небеременных женщин каждые 5–10 лет в течение всего детородного возраста. Ежегодному скринингу подлежат женщины с факторами риска развития ЖДА (обильная кровопотеря при менструации или иной природы, недостаточное потребление железа и предшествующий диагноз ЖДА).

Прием препаратов железа с профилактической целью предназначен для лиц из групп риска, которые не имеют возможности получать продукты, обогащенные железом. Следует помнить, что железо из обогащенных продуктов питания включается в эритропоэз в меньшей степени, чем при назначении препаратов железа.

К сожалению, подобные научно обоснованные рекомендации по профилактике дефицита железа у различных групп населения отечественными учеными пока не сформулированы. Разработка национальных рекомендаций по профилактике и лечению железодефицитных состояний и их утверждение на государственном уровне позволят решить сложную медико-социальную проблему.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. — Geneva: World Health Organization, 2001 (document WHO/NHD/01.3).
2. Конь И.Я., Куркова В.И. Роль алиментарного фактора в развитии железодефицитной анемии у детей раннего возраста. В кн.: Дефицит железа и железодефицитная анемия / под ред. Н.С. Кисляк и др. — М.: Славянский диалог, 2001. — С. 87–98.
3. Румянцев А.Г., Коровина Н.А., Чернов В.М. и др. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей. Методическое пособие для врачей. — М., 2004. — 45 с.
4. Финогонова Н.А., Чернов В.М., Морщакова Е.Ф. и др. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение. Пособие для врачей-педиатров и гематологов. — М.: МАКС Пресс, 2004. — 216 с.
5. Красильникова М.В. Железодефицитные состояния у подростков: частотные характеристики, структура и вторичная профилактика. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 24 с.
6. Lozoff B., Jimenez E., Hagen J. et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy // *Pediatrics*. — 2000; 105: E51.
7. Grantham-McGregor S., Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children // *J. Nutr.* — 2001; 131: 649S–668S.
8. Mei Z., Parvanta I., Cogswell M.E. et al. Erythrocyte protoporphyrin or hemoglobin: which is a better screening test for iron deficiency in children and women? // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2003; 77 (5): 1229–1233.
9. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status // *Clin. Chim. Acta*. — 2003; 329: 9–22.
10. Анемия — скрытая эпидемия (пер. с англ.). — М.: Мера Про, 2004. — 76 с.
11. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL 6 mediates hypoferremia in inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J. Clin. Invest.* — 2004; 113: 1271–1276.
12. Маянский Н.А., Семикина Е.Л. Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2009; 1 (1): 18–23.
13. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. и др. Гепцидин как регулятор гомеостаза железа // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2008; 87 (1): 67–74.
14. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention // *MMWR Recomm Rep*. — 1998; 47 (RR-3): 1–29.
15. Ожегов Е.А. Оптимизация лечения железодефицитной анемии у детей и подростков. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
16. Finberg K., Heeney M., Campagna D. et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA) // *Nat. Genet.* 2008; 40 (5): 569–571.
17. Тарасова И.С., Чернов В.М., Румянцев А.Г. Профилактика дефицита железа — актуальная проблема здравоохранения всех стран мира // *Гематология и трансфузиология*. — 2009; 54 (2): 31–39.
18. Baker R.D., Greer F.R. Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age) // *Pediatrics*. — 2010; 126 (5): 1040–1050.

Е.К. Донюш

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

Использование внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике

Контактная информация:

Донюш Елена Кронидовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела геморрагических заболеваний с курсом гемофилии ФГУ «Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздравсоцразвития РФ

Адрес: 105077, Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 48/15, тел.: (495) 465-99-09

Статья поступила: 28.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Иммуноглобулины — важнейший компонент иммунной защиты, принимающий участие в противоинфекционной резистентности организма и регулирующий течение различных иммунных реакций. Иммуноглобулины для внутривенного введения являются наиболее часто используемыми препаратами, изготовленными из плазмы крови доноров. Потребность в препаратах в течение последних 15–20 лет неуклонно растет, а показания к применению с учетом современных высокотехнологических методов производства и очистки расширяются. В статье представлены современные данные о составе препаратов, механизмах действия, показаниях к применению различных групп внутривенных иммуноглобулинов (стандартные, гипериммунные, обогащенные), неблагоприятных реакциях на введение.

Ключевые слова: иммуноглобулины, профилактика, лечение, неблагоприятные реакции, дети.

49

Введение

Иммуноглобулины (ИГ, Ig) — важнейший компонент иммунной защиты, который принимает участие в противоинфекционной резистентности организма и регулирует течение различных иммунных реакций [1–3]. Иммуноглобулины широко применяются в клинической практике внутривенно, внутримышечно и орально для лечения пациентов с острыми или хроническими инфекционными заболеваниями и аутоиммунной патологией [4].

Иммуноглобулины для внутривенного введения (ВВИГ) являются наиболее используемыми препаратами, изготовленными из плазмы крови доноров. Они относятся к фармацевтической группе Медицин-

ские иммунобиологические препараты (код J06BA02 по Анатомо-терапевтическо-химической [ATX] классификации) [4].

Механизм действия ВВИГ основан на использовании биологических и иммунорегуляторных свойств Ig, входящих в их состав [5, 6]. Иммуноглобулины обеспечивают:

- увеличение бактерицидной активности сыворотки, стимуляцию фагоцитоза, нейтрализацию некоторых бактериальных токсинов;
- блокаду дифференцировки В лимфоцитов, продуцирующих антитела и реагены;
- предотвращение или блокаду взаимодействия аллергена с IgE, фиксированного на тучной клетке, за счет IgG4 блокирующих антител;

E.K. Donyush

Federal Scientific Clinical Center of Children's Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Use of intravenous immunoglobulins in clinical practice

Immunoglobulins are main component of immune defense; they take part in anti-infectious resistance of organism and regulate processes of different immune reactions. Intravenous immunoglobulins are the most frequently used products made from donor blood plasma. The need in these drugs is steadily increasing during last 15–20 years, and indications are widening due to modern high-technology methods of production and cleaning. The article presents modern data on formula, mechanisms of action and indications for different groups of intravenous immunoglobulins (standard, hyperimmune, fortified) and description of possible adverse events.

Key words: immunoglobulines, prophylaxis, treatment, unfavorable reaction, children.

- подавление продукции аллерген-специфических и аутоантител за счет воздействия антиидиотипических антител;
- снижение продукции и активности провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли [ФНО] α , интерлейкинов [ИЛ] 1, 6, и 8);
- предупреждение комплемент-зависимого повреждения тканей за счет связывания C3b и C4b компонентов комплемента;
- предохранение от дополнительных вирусных инфекций, обладающих триггерным эффектом при аутоиммунных заболеваниях.

Содержание IgG в сыворотке крови после инфузии ВВИГ возрастает более чем в 5 раз, затем снижается в течение 72 ч на 50% и возвращается к исходному уровню через 21–28 дней. Выраженное начальное снижение IgG отражает его внесосудистое распределение. Содержание IgG в спинномозговой жидкости в течение первых 48 ч после инфузии увеличивается в 2 раза, так как IgG легко проникает через гематоэнцефалический барьер, и возвращается к нормальным значениям через неделю [7].

Потребность в препаратах ВВИГ в течение последних 15–20 лет неуклонно растет, а показания к применению с учетом современных высокотехнологических методов производства и очистки расширяются.

История применения иммуноглобулинов

Впервые препараты нормального сывороточного гамма-глобулина (ранее использовавшееся название ИГ) применили C. Ordman и J. Stokes в 1944–1945 гг. для лечения и профилактики кори и инфекционного гепатита. В 1952 г. Bruton предложил использовать препарат гамма-глобулина внутримышечно для предупреждения бактериальных инфекций у детей с наследственной агаммаглобулинемией. Существенными недостатками терапии являлись низкая скорость поступления антител в системный кровоток и невозможность быстро создавать их требуемые концентрации в urgentных ситуациях. При попытках внутривенного введения гамма-глобулина у пациентов отмечались озноб, лихорадка, шок и, нередко, развитие ДВС-синдрома [5, 7, 8]. Так как основной причиной развития тяжелых реакций и осложнений являлось наличие в препарате высокомолекулярных агрегатов ИГ, было начато совершенствование технологий изготовления препарата и разработка новых требований и методов контроля безопасности.

Препараты первого поколения ВВИГ были редуцированными или прошедшими обработку с помощью алкилирования и не имели функционального Fc фрагмента в молекуле ИГ. Обозначались как 5s из-за своего отличия по показателю седиментации. В настоящее время выпуск их прекращен как устаревших.

Препараты второго поколения создавались в конце 70-х годов, имели полностью интактную молекулу ИГ с активной Fc функцией и могли применяться не только с целью заместительной, но и иммуномодулирующей терапии (Сандоглобулин, Сандоз, Швейцария). Они имели низкую степень очистки, высокое содержание IgA, вызывающего анафилактические реакции при внутривенном введении, и показатель Fc функции не более 70–75%, что не соответствует современным стандартам. Препараты могли быть лиофилизированными или жидкими и требовали хранения в условиях холодильника.

Препараты третьего поколения создавались в середине-конце 80-х годов, характеризовались высокой чистотой

и полной активностью Fc фрагмента, высокой степенью вирусной безопасности, достигаемой многоступенчатым процессом производства. Они, как правило, выпускались в жидком виде, но также хранились в условиях холодильника.

Препараты четвертого поколения были разработаны и выпущены в 90-х годах и широко используются в настоящее время. Они имеют высокую чистоту ИГ с нормальным распределением по подклассам, содержание мономеров и димеров более 95% объема всего препарата, высокую активность Fc фрагмента молекулы (около 100%), многоступенчатую схему вирус-инактивации, включающую не менее двух самостоятельных методов (сольвент-детергентная обработка + инкубация при кислом pH или пастеризация в сочетании с обработкой полиэтиленгликолем). В качестве стабилизаторов в современных препаратах используются вещества, безопасные для пациентов с нарушением углеводного обмена и дисфункцией почек, а новые 10% растворы ВВИГ позволяют снизить объемную нагрузку. Препараты выпускают в жидком виде, допускается хранение при комнатной температуре. Технологии производства ВВИГ продолжают совершенствоваться. Использование инновационных технологий очистки белка и вирусной инактивации позволяют создавать качественно новые продукты. Так, на смену препарату Интраглобин немецкая компания Биотест Фарма ГмбХ выпустила на фармацевтический рынок препарат Интратект, в котором впервые использована катионообменная хроматография и нанофильтрация. Нанофильтрация приводит к удалению как оболочечных, так и безоболочечных вирусов небольшого размера, включая парвовирусы (парвовирус В19). Для производства препарата Гамунекс (Талекрис Биотерапьютикс, США), пришедшего на смену Гамимуну Н (Bayer, США), внедрен эксклюзивный метод, объединяющий процессы очистки белка и вирусной инактивации и элиминации, — каприлат-хроматография, которая позволяет сократить время производственного процесса на 70% и уменьшить количество стадий обработки плазмы крови, получая при этом высококачественный продукт. Катионообменная хроматография и каприлат-хроматография максимально сохраняют природную нативную структуру ИГ и дают возможность получить чистую фракцию антител IgG, свободную от полимеров, агрегированных частиц и активаторов прекалликреина, что существенно снижает риск развития побочных эффектов. Гамунекс является единственным препаратом ВВИГ, имеющим маркировку FDA об удалении прионов.

В России в течение длительного времени на фармацевтическом рынке присутствовал только один препарат — иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения (ИмБио, Нижний Новгород), относящийся к ВВИГ второго поколения. Он содержал 70% мономеров и димеров IgG, лишенных эффекторных функций F(ab')²-фрагменты, быстро выводился из организма [5]. В настоящее время в России созданы препараты ВВИГ, имеющие нерасщепленную, сохранившую все свои биологические функции молекулу IgG, пригодные как для заместительной, так и иммуномодулирующей терапии (Габриглобин, Имбиоглобулин) [4, 9–11].

Требования к современным препаратам ВВИГ [11]

Требования к свойствам иммуноглобулинов для внутривенного введения довольно жесткие. Они включают необходимость наличия:

- оптимального спектра антител в соответствии с инфицированностью населения (более 1000 доноров);
- доказанной эффективности (с помощью контролируемых клинических исследований);
- распределения IgG по подклассам соответственно их содержанию в плазме крови;
- декларации титра антител для каждой партии;
- малого содержания макроагрегатов (менее 1% общего содержания IgG);
- антикомплементарной активности $< 1,0 \text{ CH}_{50}/1 \text{ мг}$ белка протеина;
- данных об отсутствии гемолизина, титра АВ-антител $< 1:8$;
- сведений об отсутствии активаторов прекалликреина, консервантов, активированных энзимов, токсических веществ;
- минимального содержания IgA, если предусмотрено применение у пациентов с врожденным дефицитом IgA;
- высокой противовирусной очистки.

Указанные требования сформулированы с учетом основных побочных реакций, обусловленных входящими в состав препаратов компонентами. Агрегаты IgG вызывают тахикардию, одышку, кожную сыпь, неспецифическую активацию системы комплемента. Наличие гемолизина, активаторов прекалликреина, консервантов, активированных энзимов и других токсических веществ приводит к тяжелым анафилактическим реакциям. Присутствие в препаратах IgA у пациентов с дефицитом IgA провоцирует развитие истинной анафилаксии [12, 13].

В стандартных поливалентных ВВИГ, по данным R. Schwartz, определяются антитела к 17 бактериальным антигенам, 21 антигену вирусов, 6 антигенам грибов и простейших [14]. В зависимости от страны, где проживают доноры плазмы, спектр антител в препаратах ВВИГ может быть различен и соответствовать тем заболеваниям, которые встречаются в данном регионе [9, 11].

Важным в процессе производства ВВИГ является сохранение естественного распределения подклассов Ig (G1, G2, G3, G4), которые отличаются по своим функциональным свойствам, периоду полураспада, способности к активации комплемента [2–4]. IgG1 (43–75%) участвуют в формировании антител против полисахаридной оболочки вирусов и капсулы бактерий, усиливают клеточный иммунитет, действуя в синергизме с иммунными лимфоцитами. IgG2 (16–48%) отвечают за иммунный ответ на полисахаридные антигены бактерий и не обладают кожно-сенсibilизирующими свойствами. IgG3 (1,7–7,5%) являются самыми короткоживущими ($T_{1/2}$ — 7–8 дней), имеют высокое сродство к белковым антигенам, в том числе фрагментам вирусов и эндотоксинам грамположительных микроорганизмов, и наиболее сильно активируют комплемент. IgG4 (0,8–11,7%) участвуют в аллергических реакциях и не способны к фиксации комплемента. Антирезусные антитела относятся к подклассу IgG4. Подклассы IgG1 и IgG3 эффективно связываются с лимфоцитами через Fc рецепторы, формируют аутоантитела (В. В. Долгов, 1997).

У новорожденных, пациентов после трансплантации костного мозга, при ВИЧ-инфекции, иммунной тромбоцитопенической пурпуре, IgA-дефиците отмечается снижение IgG2 и IgG4, при бронхиальной астме — IgG2 и IgG3, системной красной волчанке — IgG3 и IgG4, после химио- и рентгенотерапии — IgG2. Использование ВВИГ, обогащенных подклассами IgG2 (Интраглотин, И. Г. Вена Н.И.В., Интраглотин), позволяет после трансфузии увеличить

количество антиполисахаридных антител, разрушающих оболочку микроорганизмов, вызывающих синуопульмональные инфекции, особенно бактериальный синусит. Препараты ВВИГ, содержащие повышенное количество IgG3-антител, имеют вирус-нейтрализующую активность (Иммуновенин, Габриглобин). Особенностью препаратов фирмы «Merieux» (Лион, Франция) является наличие нерасщепленного IgG4, который обладает свойством блокирующих антител. Они весьма эффективны для лечения аллергических заболеваний (Веноглобулин) [4].

Классификация ВВИГ

На мировом фармацевтическом рынке в настоящее время представлено большое количество коммерческих препаратов ВВИГ, отличающихся способом производства и качественными характеристиками: содержанием вспомогательных веществ и стабилизаторов, осмолярностью раствора, значением pH, содержанием натрия, концентрацией раствора, формой выпуска и условиями хранения. К сожалению, не все фирмы-производители ВВИГ указывают в аннотациях способ изготовления и качественные характеристики своих продуктов.

Современные препараты ВВИГ подразделяются на три группы:

I. Стандартные препараты содержат в основном IgG (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения). Разрешены к применению в России следующие ВВИГ:

- Гамимун Н 10% (Bayer, США);
- Гамунекс 10% (Talecris Biotherapeutics, США);
- И. Г. Вена Н. И. В. (Kedron, Италия);
- Интраглобин (Biotest, Германия);
- Интрагект (Biotest, Германия);
- Хумаглобин (HSPM, Венгрия);
- Флебогамма (Grifols, Испания);
- Эндобулин С/Д (Baxter, Австрия);
- Габриглобин (Ивановская ОСПК, Россия), Габриглобин-IgG (Иммуно-Гем, Россия);
- Иммуноглобулин человека нормальный (ИмБио, Россия);
- Имбиоглобулин (ИмБио, Россия);
- Иммуновенин (Микроген, Россия);
- Иммуноглобулин человека нормальный (Микроген, Россия).

II. Стандартные специфические (гипериммунные) препараты также содержат в основном IgG, но имеют более высокое содержание противовирусных антител (коды АТХ классификации J06BV от 01 до 15 Государственного реестра лекарственных средств России):

- НеоЦитотект (Biotest, Германия);
- Неогепатект (Biotest, Германия).

III. Обогащенные препараты ВВИГ, содержащие антитела классов IgG, IgM, IgA против патогенных вирусов и бактерий (коды АТХ классификации J06BA02, J06BV30).

- Пентаглобин (Biotest, Германия).

Обеспеченность препаратами ВВИГ в России составляет не более 15% нормативных потребностей, рассчитанных экспертами ВОЗ (Е. Селиванов, Т. Данилова, 2004).

Препараты I и II группы должны соответствовать следующим требованиям ВОЗ:

- минимум 1000 порций крови;
- минимум 95% IgG;
- высокая активность Fc фрагмента;

- нормальное распределение IgG на подклассы;
 - физиологический период полураспада;
 - низкая антикомплементарная активность;
 - двойная вирус-инаktivация.
- Различия в содержании вспомогательных веществ и стабилизаторов, значении pH, содержании IgA, форме выпу-

ска и условиях хранения ВВИГ I группы представлены в табл. 1, распределение подклассов IgG — в табл. 2, содержание титров антител к возбудителям инфекций — в табл. 3 [4, 5, 9, 11].

Препараты II группы отличаются от стандартных ВВИГ по составу противоиnфекционных антител и их кон-

Таблица 1. Сравнительная характеристика стандартных препаратов ВВИГ

Название препарата	Вспомогательные вещества и стабилизаторы	pH	Содержание IgA, мг/мл	Форма выпуска и режим хранения
Гамимун Н 10%	Глицин	4,25	0,1	Жидкий, холодильник
Гамунекс 10%	Глицин	4,25	0,05	Жидкий, комнатная t°
И.Г. Вена Н.И.В.	Мальтоза	4,75	0,05	Жидкий, холодильник
Интраглобин	Глюкоза, хлорид натрия	6,8	< 2,5	Жидкий, холодильник
Интралект	Глицин	4,9	< 2,0	Жидкий, комнатная t°
Хумаглобин	Глицин, декстроза	7,0	0,05	Лиофилизат, холодильник
Флебогамма	Сорбитол, ПЭГ	5,5	0,05	Жидкий, комнатная t°
Эндобулин	Глюкоза, ПЭГ, хлорид натрия	6,8	0,05	Лиофилизат, холодильник
Габриглобин	Мальтоза	4,25	0,3	Лиофилизат, холодильник
Имбиоглобулин	Мальтоза	4,85	0,1	Жидкий, холодильник
Иммуновенин	Декстроза	7,0	0,2	Лиофилизат, холодильник
Иммуноглобулин человека нормальный	Глюкоза, глицин, хлорид натрия	7,0	Нет данных	Жидкий, комнатная t°

Таблица 2. Распределение подклассов IgG в стандартных препаратах ВВИГ

Название препарата	Подклассы IgG, %			
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Гамимун Н 10%	65,0	28,0	6,0	1,0
Гамунекс 10%	64,0	28,0	5,5	2,5
И.Г. Вена Н.И.В.	63,5	32,1	2,4	2,0
Интраглобин	62,0	30,1	5,5	2,7
Интралект	57,0	37,0	3,0	3,0
Флебогамма	70,3	24,7	3,1	1,9
Габриглобин	63,2	26,5	8,1	2,2
Имбиоглобулин	64,3	29,1	4,3	2,3
Иммуновенин	69,4	18,8	9,6	2,2

Таблица 3. Содержание титров антител к возбудителям инфекций в стандартных препаратах ВВИГ

Название препарата	Титры антител к возбудителям инфекций					
	краснуха, МЕ/мл	гепатит А, АЕ/мл	гепатит В, МЕ/г	ЦМВ, АЕ/мл	ВЭБ, АЕ/мл	ВПГ, АЕ/мл
И.Г. Вена Н.И.В.	61612	7261	18	5591	47653	14608
Интраглобин	28919	5112	7	1707	10527	3849
Габриглобин	69506	8221	14	15568	51552	14492
Имбиоглобулин	44669	8676	8	10426	26498	10512
Иммуновенин	41935	5458	8	8154	25304	11549

центрации. Для производства препарата НеоЦитотект используется гипериммунная плазма доноров с повышенным содержанием антител к цитомегаловирусу (ЦМВ), а для производства Неогепатекта — с повышенным содержанием антител к вирусу гепатита В (ВГВ). В стандартных ВВИГ указанные антитела присутствуют в концентрациях, соответствующих среднепопуляционным, поэтому для лечения пациентов с ЦМВ инфекцией или ВГВ, с точки зрения доказательной медицины, предпочтительно использовать гипериммунные препараты. Характеристика специфических (гипериммунных) ВВИГ представлена в табл. 4.

Содержание антител к ЦМВ в препарате НеоЦитотект составляет 100 Е/мл. Содержание антител к ВГВ в препарате Неогепатект — 50 Е/мл. В составе НеоЦитотекта имеется также достоверно высокий титр антител против вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирусов простого герпеса, ветряной оспы и аналогичное стандартным препаратам ВВИГ содержание антител к патогенным бактериям человека.

Препарат III группы обогащенных ВВИГ, Пентаглобин, содержит все три класса Ig: G — 76, M — 12, A — 12%. Пентаглобин считается средством экстренной пассивной иммунной защиты и в настоящее время включен в стандарты ведения септических больных. В качестве вспомогательных веществ и стабилизаторов препарат содержит глюкозу и хлорид натрия, количество IgA — 6,0 мг/мл, pH препарата — 6,4–7,2. Рекомендуются режим хранения — в условиях холодильника.

Качественные характеристики препаратов ВВИГ

Содержание вспомогательных веществ и стабилизаторов. Присутствие в препаратах полиэтиленгликоля (ПЭГ), гидроксизетилкрахмала и декстрана может привести к блокаде ретикуло-гистиоцитарной системы, сахарозы — к развитию почечных осложнений.

При аллергии на злаковые необходимо с осторожностью использовать препараты, содержащие мальтозу (ложное повышение глюкозы с последующей гипогликемией), а при нарушениях углеводного обмена (сахарный диабет и латентный диабет) — глюкозу.

ВВИГ, содержащие сорбитол, не показаны при непереносимости фруктозы. Использование их у пациентов, находящихся в бессознательном состоянии и не имеющих возможности предупредить врача, может привести к нарушению кислотно-щелочного состояния (КЩС) и развитию гипогликемической комы.

Наиболее безопасным в настоящее время вспомогательным веществом-стабилизатором признан глицин — натуральная аминокислота. К побочным эффектам глицина относится потеря резкости, размытость зрения, покалывание, чувство обожженной кожи, гиперкалиемия.

Осмолярность препарата. Величина осмолярности в растворе ВВИГ определяется содержанием в нем натрия, сахаров и вспомогательных белков. Физиологическая осмо-

лярность составляет 285–295 мОсм/кг. Гиперосмолярные по отношению к плазме крови препараты могут приводить к тромботическим осложнениям, нарушению функции почек у новорожденных и пациентов с почечной недостаточностью. Все ВВИГ, зарегистрированные в России, имеют осмолярность, приближенную к физиологической.

Значение pH. Препараты ВВИГ могут иметь значение pH до 7,2. Для поддержания стабильности молекул IgG при pH > 6,4 требуется стабилизация сахарами, которые могут привести к развитию осмотического нефроза и острой почечной недостаточности. Низкое значение pH (4,0–4,5) растворов ВВИГ отменяет необходимость стабилизации сахарами, обеспечивает высокую чистоту препарата, дает максимальное содержание мономеров, препятствует агрегации, но может изменить КЩС организма, сдвигая его в кислую сторону (метаболический ацидоз), особенно у новорожденных. Все препараты ВВИГ с pH < 6,4 должны иметь на этикетке буферную емкость (ВОЗ, 1994).

Содержание натрия в препаратах ВВИГ изменяется в широком диапазоне — от следовых количеств до 0,9%. Введение больших объемов ВВИГ, содержащих натрий, может привести к развитию гипернатриемии и требовать коррекции электролитного баланса.

Концентрация раствора. ВВИГ могут иметь концентрацию раствора 3–12%, наиболее часто используемая — 5% (50 мг белка в 1 мл). Препараты с концентрацией 10% (Гамимун Н, Гамунекс) сокращают объем инфузии в два раза по сравнению с 5%. При необходимости разведения 10% растворов используется декстроза.

Форма выпуска препарата и условия хранения. Готовые растворы ВВИГ обладают преимуществом перед препаратами, приготовленными из лиофилизированных порошков. Лиофилизированные продукты могут образовывать при погрешностях разведения гиперосмолярные растворы и содержать микроагрегаты, остающиеся в некотором количестве при растворении и воспринимаемые иммунной системой как антигены, что увеличивает число посттрансфузионных реакций. Препараты, хранящиеся при комнатной температуре, не требуют закупки специальных холодильников и, следовательно, уменьшают финансовые затраты на лечение пациентов [15].

Показания к использованию препаратов ВВИГ

1. Заместительная терапия у пациентов с нарушением гуморального звена иммунитета врожденного или приобретенного характера.

2. Иммуномодулирующая терапия.

Заместительная терапия (восполнение дефицита антител) показана:

- при врожденных нарушениях синтеза IgG;
- приобретенных гипогаммаглобулинемиях, обусловленных усилением катаболизма ИГ (нефротический синдром, энтеропатии, парапротеинемии, ожоговая болезнь, сепсис, голодание и др.);

Таблица 4. Характеристика специфических (гипериммунных) препаратов ВВИГ

Название препарата	Вспомогательные вещества и стабилизаторы	pH	Содержание IgA, мг/мл	Форма выпуска и режим хранения	Подклассы IgG, %			
					IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
НеоЦитотект	Глицин	5,0–5,6	< 2,5	Жидкий, холодильник	59	36	3	2
Неогепатект	Глицин	5,0–5,6	< 2,0	Жидкий, холодильник	59	35	3	3

- приобретенных гипогаммаглобулинемиях, связанных с нарушением синтеза ИГ (первичные опухоли лимфоидной ткани, терапия цитостатиками и кортикостероидами, лучевая терапия, заболевания, сопровождающиеся токсикозом, — почечная недостаточность, тиреотоксикоз, тяжелые генерализованные инфекции различной этиологии и др.).

Заместительная терапия у пациентов с первичными иммунодефицитами с различными нарушениями антителообразования является основным и наиболее изученным методом лечения. К основным формам заболевания относятся: наследственная гипогаммаглобулинемия (X-сцепленная, или болезнь Брутона; аутосомно-рецессивная); иммунодефицит с повышенным содержанием IgM; дефицит подклассов IgG без дефицита IgA; общая переменная иммунная недостаточность; преходящая (транзиторная младенческая) гипогаммаглобулинемия детей; комбинированные иммунодефициты всех типов [11].

Целью заместительной терапии является достижение посттрансфузионного уровня IgG в сыворотке крови больного более 5 г/л. Своевременное начало лечения предотвращает развитие гнойно-воспалительных инфекций различной локализации, снижает процент инвалидизации, улучшает качество и продолжительность жизни [11]. Пациентам с первичными иммунодефицитами целесообразно использовать стандартные препараты IgG с отсутствием или низким содержанием в них IgA во избежание развития анафилактических реакций, так как у части больных присутствуют антитела к IgA.

ВВИГ используются как в режиме насыщения — 0,4–0,8 г/кг массы тела, так и в виде постоянной поддерживающей терапии — 0,2–0,4 г/кг массы тела с интервалом 2–4 недели.

В периоды острых инфекционных заболеваний, тяжелого обострения хронических инфекций, при хирургических вмешательствах, кровопотере дозы препараты увеличиваются в зависимости от клинической ситуации.

Заместительная терапия у пациентов с приобретенными иммунодефицитами вследствие повышенного катаболизма или нарушения синтеза ИГ может быть профилактической или неотложной. Она зависит от исходного уровня ИГ, связанного с наличием сопутствующей патологии и/или используемой иммуносупрессивной терапии, возраста (дети, старики, взрослые), степени тяжести больного (травмы, ожоги, кровопотеря) и конкретной клинической ситуации (тяжелая острая или обострение хронической инфекции, плановая или экстренная операция).

У пациентов с приобретенными иммунодефицитами вследствие основного заболевания целью заместительной терапии является профилактика инфекционных осложнений. Трансфузия ВВИГ позволяет пополнить антигеновый состав больного или заменить его функционально неполноценные ИГ высокоактивными аналогами, присутствующими в препарате. Например, использование ВВИГ, обогащенных подклассами IgG2 и IgG3, повышает восприимчивость реципиентов к кортикостероидам.

По данным Н. Wu и соавт., при назначении ВВИГ у детей с нефротическим синдромом отмечается уменьшение частоты нозокомиальной или неспецифических инфекций при отсутствии серьезных побочных явлений [16].

Своевременное включение ВВИГ в комплексную терапию глубоко недоношенных детей повышает их выживаемость. По данным J. Valette и соавт., профилактическое использование ВВИГ со 2–4-го часа жизни снижает частоту инфекционных осложнений у недоношенных детей

с 32 до 21% при использовании стандартных препаратов (Интраглобин) и до 9% — при использовании ВВИГ, обогащенных IgM и IgA-антителами (Пентаглобин) [17].

Ожоговая болезнь занимает второе место по летальности среди несчастных случаев. У 30–50% пациентов с ожоговой болезнью отмечаются гнойно-септические осложнения, при этом у 50–80% развивается септический шок и полиорганная недостаточность (ПОН). Термическое поражение вызывает многочисленные дефекты гуморальных и клеточных компонентов иммунной системы, например снижение концентрации IgG в сыворотке крови со 2–3 суток после травмы в 100% случаев. По данным С. Телешева и соавт., профилактическое назначение стандартных ВВИГ у ожоговых больных в дозе 0,3–0,5 г/кг массы тела снижает частоту гнойно-септических осложнений на 7,5%, сокращает сроки эпителизации ран, улучшает адгезию аутоотрансплантата к грануляциям, прекращает лизис кожных трансплантатов [4, 9].

Пациентам с приобретенными иммунодефицитами необходимо поддерживать уровень IgG в сыворотке не менее 4–6 г/л, что обеспечивается введением стандартных препаратов ВВИГ в дозе 0,2–0,4 г/кг массы тела каждые 3–4 недели.

После аллогенной трансплантации костного мозга заместительная терапия ВВИГ проводится до нормализации процесса собственного производства IgG в дозе 0,5 г/кг массы тела 1 раз в неделю [18].

При обострении хронических инфекций у пациентов с приобретенными иммунодефицитами используются преимущественно стандартные ВВИГ в дозе 0,2–0,4 г/кг массы тела в режиме от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц.

Целью неотложной заместительной терапии при развитии тяжелых гнойно-септических осложнений и сепсиса является элиминация возбудителей инфекции и их токсинов и ограничение общей воспалительной реакции организма, лежащей в основе синдрома ПОН при сепсисе и инфекционно-токсическом шоке. Данная терапия имеет патогенетическое обоснование и базируется на современных представлениях о механизмах развития системной воспалительной реакции, роли конкретных метаболитов и способности иммунной системы поддерживать равновесие или восстанавливаться после повреждения [19, 20].

Назначение ВВИГ пациентам с сепсисом или инфекционно-токсическим шоком должно проводиться в максимально ранние сроки после постановки диагноза и в достаточном объеме. По данным В.В. Алексеевой, использование ВВИГ на первой неделе течения тяжелой инфекции у детей (менингит, сепсис) вызвало улучшение в 57% случаев, на 3–5-й неделях — в 32–34%. При суммарной дозе вводимого препарата 0,25–0,3 г/кг массы тела эффект от терапии отмечался у 33–40% больных, при дозе 0,45–0,5 г/кг массы тела — у 70%. Последующее увеличение дозы препарата до 0,75–0,9 г/кг массы тела достоверного повышения эффекта не вызывало [21]. Возможно, это связано со способностью высоких доз ВВИГ угнетать продукцию интерлейкинов (ИЛ) и снижать уровень экспрессии рецепторов к ИЛ 2 вследствие наличия в препарате соответствующих антител, а также блокировать Fc рецепторы. Содержание в препаратах ВВИГ ряда биологически активных протеинов, например растворимых антигенов CD4, CD8 и антигена главного комплекса гистосовместимости (HLA) II класса, также оказывает влияние на реализацию иммунного ответа [4, 6, 19].

Ранее считалось, что при терапии сепсиса и септического шока можно использовать любые препараты, позволяющие нормализовать уровень ИГ. Многолетняя клиническая практика и экспериментальные работы показали, что только введение ВВИГ, обогащенных IgM и IgA, повышает выживаемость пациентов с позиций доказательной медицины [22, 23].

По данным многоцентрового исследования SBITS, терапия стандартными ВВИГ у взрослых больных с сепсисом не привела к достоверному снижению летальности. В группе пациентов ($n = 321$), получавших стандартные ВВИГ, летальность составляла 39,3%, в контрольной группе ($n = 303$), где в качестве плацебо использовался альбумин — 37,3% [24]. В исследовании ESSICS также не обнаружено снижения летальности при использовании стандартных ВВИГ у кардиохирургических больных с тяжелой послеоперационной системной воспалительной реакцией [25]. Оба исследования не выявили снижения уровня противовоспалительных цитокинов в плазме крови после трансфузии ВВИГ.

Мета-анализ оценки эффективности сопроводительной терапии ВВИГ при сепсисе и септическом шоке, проведенный Кокрановской группой инфекционных болезней и включивший 27 рандомизированных клинических исследований, показал, что применение Пентаглобина увеличивает выживаемость пациентов в 2 раза, тогда как использование стандартных препаратов — в 1,37 раза [22].

Аналогичные результаты были продемонстрированы в мета-анализе К. Kreymann и соавт., в который вошли все опубликованные рандомизированные контролируемые исследования по применению поливалентных ВВИГ для лечения сепсиса или септического шока у взрослых и детей, включая новорожденных. Общее число пациентов, включенных в мета-анализ, составляло 2202 человека, из них 1492 взрослых (15 исследований) и 358 новорожденных (12 исследований). Использование Пентаглобина в группе взрослых больных способствовало снижению летальности на 34%, у новорожденных — на 50%. При назначении стандартных препаратов ВВИГ летальность уменьшалась, соответственно, на 15 и 37%. Авторы пришли к выводу, что все поливалентные ВВИГ способствуют достоверному и значительному снижению летальности при сепсисе и септическом шоке, но более эффективным при этом является Пентаглобин [26]. Использование Пентаглобина у 343 детей с неонатальным сепсисом привело к снижению летальности с 20–26 до 3–7% [27].

В мае 2009 г. Немецким септическим обществом на основании опубликованных данных в качестве поддерживающей и сопроводительной терапии сепсиса было рекомендовано использовать IgM-содержащие ВВИГ. Стандартные препараты в качестве возможной альтернативы Пентаглобину при этом не упоминались [23].

По сравнению со стандартными ВВИГ Пентаглобин обладает более широким спектром и концентрацией антител против инфекционных возбудителей. По данным А. Norrby-Teglund и соавт., клинический эффект Пентаглобина выше всего при лечении граммотрицательного сепсиса. Более высокая эффективность связана также с наличием в препарате IgM и IgA-антител, что особенно актуально на начальных стадиях развития сепсиса и инфекционно-токсического шока [28].

Во-первых, IgM-антитела являются первичными антителами, образующимися в ответ на антигенное раздражение. Они имеют пентамерную структуру, обеспечивающую более сильную агглютинацию с бактериальными антигенами (10 точек соединения) и фиксацию патогенных аутоантител. Образующиеся из IgM и бактерий иммунные комплексы быстрее элиминируются, так как IgM-антитела лучше фиксируют комплемент, улучшают опсонизацию бактерий и повышают фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов и гранулоцитов. Фагоцитоз, индуцированный IgM-антителами, в 1000 раз активнее, чем при стимуляции IgG-антителами [2, 3].

Во-вторых, IgM и IgA-антитела являются мощными ингибиторами суперантигенов, например стафилококкового энтеротоксина, стафилококкового токсина, вызывающего шоковый синдром, стрептококковых пирогенных экзотоксинов, которые способны вызывать гипериммунный ответ, не требуя распознавания комплексом гистосовместимости [4, 20]. Установлено, что продуцировать суперантигены способны следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Streptococci*, *Murine mammary tumor virus*, *CMV*, *EBV*, *Rabies virus*, *Mycoplasma arthritis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica*. По данным I. Schedel и соавт., уровень эндотоксина в сыворотке крови пациентов, получавших Пентаглобин, статистически достоверно снижается в течение первых 24 ч после инфузии препарата ($p < 0,01$) [29].

Пентаглобин модулирует чрезмерные системные реакции воспаления в результате ингибирования провоспалительных цитокинов и стимулирует высвобождение их антагонистов, а также подавляет комплемент-опосредованное разрушение клеток за счет нейтрализации C3b и C4b компонентов комплемента, что предотвращает дисфункцию органов и развитие ПОН [30, 31].

Пентаглобин назначается в дозе 5 мл/кг массы тела (0,25 г/кг в сутки) ежедневно в течение 3 дней. Необходимость повторного курса зависит от клинического течения болезни.

Новорожденным и детям грудного возраста препарат вводится с помощью перфузора со скоростью 1,7 мл/кг массы тела/час. Детям в возрасте старше 1 года и взрослым — 0,4 мл/кг массы тела в час или альтернативно — первые 100 мл со скоростью 0,4 мл/кг массы тела в час, далее непрерывно 0,2 мл/кг массы тела в час до достижения суммарной дозы 15 мл/кг массы тела в течение 72 ч (0,75 г/кг курса).

Иммуномодулирующая терапия ВВИГ

В 1981 г. P. Imbach и S. Barandun опубликовали первое сообщение о высокой эффективности ВВИГ при лечении 6 детей с иммунной тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) (полный гематологический ответ в 66,7% случаев) [32]. В 1990 г. эксперты Consensus Development Conference, организованной Национальным институтом здоровья, рекомендовали использовать ВВИГ в связи с высокой стоимостью препарата помимо иммунодефицитных состояний только при двух заболеваниях — острой ИТП у детей и синдроме Кавасаки, хотя лечение им на тот момент оказалось успешным более чем при 35 заболеваниях с иммунопатологическими процессами в основе.

В настоящее время показания для назначения ВВИГ с целью иммуномодуляции значительно расширились. В тех случаях, когда оценка эффективности конкретных препаратов ВВИГ при определенных заболеваниях нахо-

дится в стадии изучения, но имеется большой накопленный клинический опыт, подтвержденный качественными контролируемыми исследованиями со статистически достоверными результатами, говорят о вероятной эффективности их применении. Для уменьшения активности аутоиммунного процесса используются только стандартные ВВИГ. Иммуносупрессивный эффект отмечается при назначении высоких доз препарата.

Показано и вероятно эффективно назначение ВВИГ при следующих заболеваниях и состояниях:

- ИТП у детей и взрослых;
- болезнь Кавасаки;
- синдром Гийена–Барре;
- мультифокальная моторная нейропатия;
- хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия;
- рассеянный склероз;
- миастения гравис;
- воспалительные миозиты (дерматомиозит, полимиозит, миозит с включениями);
- аутоиммунные цитопении (аутоиммунная нейтропения, аутоиммунная гемолитическая анемия);
- неонатальные тромбоцитопении;
- аутоиммунная эритробластопения (pure red cell aplasia);
- посттрансфузионная пурпура;
- ингибиторная форма гемофилии;
- системные васкулиты;
- системная красная волчанка;
- детские полиартриты (Still Disease);
- ревматоидный артрит;
- аутоиммунные дерматозы;
- болезнь Крона;
- привычное невынашивание беременности;
- аллоиммунизация при хроническом диализе.

Механизм действия ВВИГ при иммунных аутоагрессивных заболеваниях [4–6, 9, 33].

Эффективность использования высоких доз ВВИГ при заболеваниях, ведущую роль в которых играют аутоантитела, связана со снижением синтеза и ускорением распада IgG, в том числе аутоантител (механизм down-регуляции), за счет Fc-зависимой обратной ингибиции синтеза аутоантител В лимфоцитами и модуляции супрессорной и хелперной активности Т лимфоцитов.

В основе немедленного действия препарата у пациентов с иммунными цитопениями лежит обратимая блокада Fc рецепторов клеток ретикуло-гистиоцитарной системы, не позволяющая удалить из кровяного русла клетки, сенсибилизированные аутоантителами.

Образование ковалентной и нековалентной связи между молекулой ВВИГ и продуктами активации комплемента, особенно белками C3b и C4b, предотвращает встраивание C3 в группу белков C5-конвертазы, влияя этим на формирование мембранолитических иммунных комплексов и их отложение на клетках-мишенях, предотвращая деструкцию последних, например при синдроме Гийена–Барре, дерматомиозите, миастении [15].

Подавление функциональной активности циркулирующих патогенных цитокинов или их синтеза Т лимфоцитами за счет присутствия в препарате высокоаффинных антител к ИЛ 1α, ИЛ 6, ФНО α играет роль в лечении таких острых воспалительных заболеваний, как синдром Кавасаки [34, 35].

Нейтрализация суперантигенов, которые активируют большую часть несенсибилизированных Т лимфоци-

тов и стимулируют секрецию патогенных цитокинов, за счет наличия антител к эпитопам суперантигенов и семейству рецепторных пептидов Т лимфоцитов предотвращает запускаемые ими процессы активации и клональной экспансии цитотоксических Т лимфоцитов, что является важным при терапии энцефалитов и полиартритов [36, 37].

Связывание и нейтрализация патогенных аутоантител, например к тиреоглобулину, ДНК, нейтрофильным цитоплазматическим антигенам, гликопротеидам мембраны тромбоцитов, факторам свертывания крови, с помощью находящихся в препарате антиидиотипических антител и препятствие их взаимодействия с аутоантигенами, имеет значение в терапии системной красной волчанки (СКВ), ИТП, ингибиторной формы гемофилии [6, 33].

ВВИГ может вызывать преходящую лимфопению, уменьшает число натуральных киллеров и, возможно, подавляет экспрессию антигена 1 на поверхности активированных Т лимфоцитов, определяющего функцию лимфоцитов. Наличие в препаратах ВВИГ растворимых молекул лимфоцитов CD4, CD8 и HLA II класса может влиять на распознавание антигена лимфоцитами. Функцию Т лимфоцитов CD8+ могут подавлять также содержащиеся в препарате антитела к сохранившимся фрагментам молекул HLA I класса [6, 33].

Следует отметить, что механизмы иммуномодулирующей эффективности ВВИГ до конца не ясны и требуют дальнейшего целенаправленного изучения.

Существует два основных режима дозирования ВВИГ при аутоиммунных заболеваниях:

- 0,4 г/кг массы тела в сутки (8 мл/кг в сутки) в течение 2–5 дней;
- 0,8 г/кг массы тела в сутки (20 мл/кг в сутки) в течение 1–2 дней.

Рекомендуемые дозы и кратность курсов могут отличаться при разных заболеваниях. Так, при ИТП у детей и взрослых с повышенным риском кровотечений либо при подготовке к оперативному вмешательству с целью коррекции числа тромбоцитов ВВИГ назначается в дозе 0,8–1 г/кг массы тела с возможным повторением в течение 3 дней либо 0,4 г/кг массы тела в течение 2–5 дней. По данным J. Bussel, повышение числа тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ достигалось у 83% взрослых пациентов, более $100 \times 10^9/\text{л}$ — у 64%. Если в первые 48 ч терапии число тромбоцитов возросло менее чем на $30 \times 10^9/\text{л}$, маловероятно, что дальнейшая терапия будет успешной. У взрослых с ИТП проведение курса ВВИГ в течение 6 месяцев от начала заболевания чаще помогало достичь длительной ремиссии [38].

По данным Э.В. Агеевской и соавт., назначение ВВИГ в дозе 1–2 г/кг массы тела в течение 1–2 дней (не менее 0,8 г/кг курс) у 173 детей с ИТП в возрасте от 11 месяцев до 12 лет приводило к достижению гематологического ответа у 94% больных. Полный гематологический ответ (повышение числа тромбоцитов более $150 \times 10^9/\text{л}$) отмечался в 72% случаев, но продолжительная гематологическая ремиссия (более 6 месяцев) сохранялась только у 57% пациентов. У 61% детей было достаточно проведения курсовой дозы — 1 г/кг массы тела. Различий в клинической эффективности и переносимости использованных препаратов (Габриглобин, Гамимун Н, И.Г. Вена Н.И.В., Интраглобин, Интратект, Эндобулин) выявлено не было, а их суммарное число составляло 6828,5 г. У 55,4% детей с острой ИТП, резистентных к кортикостероидной тера-

пии, сохранялась длительная гематологическая ремиссия [39, 40].

При неонатальных тромбоцитопениях раннее назначение ВВИГ позволяет привести к нормализации уровня тромбоцитов и избежать геморрагических осложнений у новорожденных [41, 42]. Различают три вида иммунных неонатальных тромбоцитопений — трансиммунную (ТНТ — наличие у матери ИТП или другого иммунного заболевания), аллоиммунную (НАИТ — несовместимость матери и отца по тромбоцитарным антигенам) и изоиммунную. Последний вариант встречается крайне редко и связан с продукцией изоантител к неизменным антигенам плода GPIIb-IIIa, GPIb-IX-V и GPIV у женщин с тромбастенией Гланцмана, синдромом Бернара-Сулье и дефицитом GPIV. По данным Е. Рюкерт и соавт., терапия ВВИГ в дозе 2–5 г/кг массы тела в течение 2–5 дней у 11 детей с неонатальными тромбоцитопениями (7 пациентов с ТНТ, 4 ребенка с НАИТ) привело к достижению клинико-гематологической ремиссии. Пациенты поступали в стационар в возрасте 1–4 суток жизни с выраженным геморрагическим синдромом на коже и слизистых, в двух случаях (18%) отмечались внутримозговые кровоизлияния. Среднее число тромбоцитов до лечения ВВИГ составляло $31,3 \times 10^9/\text{л}$, после лечения — $250,1 \times 10^9/\text{л}$. Побочных эффектов от проводимой терапии не отмечалось. Ни один ребенок не получал глюкокортикоиды [41].

При посттрансфузионной пурпуре, которая является редким, но достаточно тяжелым вариантом посттрансфузионных осложнений и характеризуется развитием острых кровотечений вследствие изолированной тромбоцитопении менее $10 \times 10^9/\text{л}$, рекомендована инфузия ВВИГ в дозе 0,4 г/кг массы тела в сутки в течение 3–5 дней. Чаще всего посттрансфузионная пурпура встречается у женщин в возрасте 50 лет (М/Ж = 1:20), ранее иммунизированных беременностью и/или переливанием препаратов крови и выработкой перекрестно-реагирующих аллоантител к НРА 1 или НРА 5b антигенам тромбоцитов [43].

При аутоиммунных нейтропениях курсовая доза ВВИГ составляет не менее 2 г/кг массы тела, аутоиммунных гемолитических анемиях — 2–5 г/кг массы тела.

При ингибиторной форме гемофилии ВВИГ назначается в составе комплексной терапии в дозе 0,3 г/кг массы тела у взрослых и 0,8–1 г/кг массы тела у детей с необходимостью проведения повторных курсов. По данным Y. Sultan и соавт., в течение 36 ч после введения ВВИГ содержание антител к VIII фактору свертывания у пациентов с гемофилией А уменьшалось на 95% [44].

При болезни Кавасаки ВВИГ назначается в дозе 1,6–2 г/кг массы тела однократно или в виде равномерного распределения курсовой дозы в течение 2–5 дней с одновременным назначением ацетилсалициловой кислоты. В связи с тем, что ВВИГ быстро проникает во внесосудистые пространства, при двухдневных инфузиях достигается более высокая его концентрация, что повышает эффективность терапии. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что способность к нейтрализации цитокинов, изменению свойств Fc рецепторов и ингибированию фракций комплемента C3 и C4 выше при болюсной инфузии ВВИГ, чем при дробной [15, 35].

При тяжелом течении синдрома Гийена-Барре — острой демиелинизирующей полинейропатии, приводящей к выраженной мышечной слабости или параличу конечностей и дыхательных мышц, ВВИГ назначается в дозе

0,4 г/кг массы тела в течение 2–5 дней. Улучшение функционального статуса, по крайней мере, на одну ступень, по данным P. Schmitz и F. van der Mech, отмечалось у 52,7% пациентов против 34% в группе больных, которым проводили плазмаферез. При необходимости курс ВВИГ может быть повторен через 3 нед [45].

При хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии требуется длительная поддерживающая терапия ВВИГ, так как заболевание, в отличие от синдрома Гийена-Барре, не протекает монофазно. Первая инфузия ВВИГ проводится в дозе 2 г/кг массы тела в течение 2–4 дней, последующие — в дозе 1 г/кг массы тела каждые 3 нед в течение 6 мес (всего 8 курсов) [15]. При мультифокальной моторной нейропатии курсовая доза ВВИГ составляет 2 г/кг массы тела в течение 2–5 дней с повторением каждые 4 нед в течение 6 мес. В исследованиях *in vitro* было показано, что ВВИГ ингибирует связывание антител к ганглиозиду GM1 с их специфическим антигеном, что приводит к восстановлению проведения импульсов по аксонам мотонейронов и клиническому улучшению [46].

При дерматомиозите ВВИГ способствует исчезновению гистологических и иммуногистохимических признаков заболевания. При исследовании мышечных биоптатов было показано, что ВВИГ ингибирует отложение мембранолитических комплексов на капиллярах эндомизия, препятствуя встраиванию активирующего белка C3 в группу белков C5-конвертазы, подавляет экспрессию молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM 1) и HLA I класса на поверхности капилляров эндомизия и мышечных волокон. Доза ВВИГ, как и при других аутоиммунных неврологических заболеваниях, равна 2 г/кг массы тела в течение 2–4 дней с необходимостью проведения поддерживающих курсов каждые 6–8 недель. Явное клиническое улучшение, по данным M. Dalakas и соавт., отмечалось уже после второй ежемесячной инфузии [15].

Использование ВВИГ в схемах лечения детей с СКВ, системными васкулитами, дерматомиозитом помогает купировать основные симптомы заболевания, способствует полноценной ремиссии и более быстрому снижению суточной дозы кортикостероидов. В активной стадии заболевания (СКВ II–III стадии активности с гематологическим кризом, гранулематоз Вегенера, системные заболевания соединительной ткани в сочетании с интеркуррентными инфекциями) ВВИГ назначается в дозе 0,8–1 г/кг массы тела в сутки в течение 1–2 дней с одновременным приемом кортикостероидов и цитостатиков. В стадии ремиссии ВВИГ используется для профилактики инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии и при дерматомиозите с нагноением кальцинатов в дозе 0,2–0,4 г/кг массы тела каждые 3–4 нед [34].

В отдельных сообщениях была показана эффективность ВВИГ при синдроме Расмуссена, связанного с наличием антител к глутаматным рецепторам, и трудно-излечимой эпилепсии детского возраста, синдромах Уэста и Леннокса-Гасто — в виде снижения частоты и характера судорожных припадков. Следует отметить, что припадки у детей с эпилепсией, вероятно, обусловлены энцефалитом, развившимся после вирусной инфекции [15].

По данным Н.В. Скрипченко и соавт., раннее включение ВВИГ в комплексную терапию энцефалитов инфекционного генеза у детей (0,2–0,4 г/кг массы тела в сутки

в течение 3–4 дней) снижает частоту развития и степень выраженности клинического резидуального дефицита на 25,5% и частоту остаточных изменений на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга через 6 мес после лечения на 16,3% ($p < 0,05$) за счет подавления аутоиммунных процессов и оказания ремиелинизирующего воздействия. Сроки восстановительного периода у пациентов, лечившихся ВВИГ, в среднем уменьшаются на 16 дней, частота обострений при подостром и хроническом течении энцефалита — на 47%. Ни у одного ребенка с подострым течением энцефалита, получавшего курс ВВИГ, не было выявлено трансформации в рассеянный склероз; в контрольной группе (без терапии ВВИГ) трансформация отмечалась в 28,6% случаев [37].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 148 больных с рецидивирующим рассеянным склерозом, ежемесячные инфузии ВВИГ в течение 2 лет значительно замедляли прогрессирующее ухудшение функционального статуса и достоверно снижали частоту рецидивов. Изменения очагов демиелинизации, выявляемые при МРТ, в динамике не исследовались [15].

Использование стандартных специфических (гипериммунных) ВВИГ

НеоЦитотект. ЦМВ инфекция — типичный представитель оппортунистических инфекционных заболеваний, при которых манифестация клинических проявлений возможна только на фоне иммунодефицитных состояний (Л. Хахалин, 1997; J. Meyers, 1985). У людей с нормально функционирующим иммунитетом ЦМВ инфекция, как правило, реализуется в бессимптомное носительство, а основную защиту осуществляет клеточное звено иммунной системы (вирус-специфичные CD8+ Т лимфоциты и натуральные киллеры) [18].

Внутриутробная передача плоду ЦМВ после первичного инфицирования серонегативной матери (1–2% беременных женщин) — наиболее частая причина внутриутробной инфекции. При этом 44% эмбрионов будут заражены, а у 33% из них разовьются клинические проявления ЦМВ инфекции. Типичными симптомами считаются недоношенность, экстремально низкая масса тела новорожденного, тяжелые поражения ЦНС, гепатоспленомегалия, желтуха, анемия и тромбоцитопения. Летальность при врожденной ЦМВ инфекции составляет около 10% [47].

У 6–23% инфицированных плодов, не имеющих клинических проявлений при рождении, в дальнейшем развиваются поздние осложнения — нейросенсорная глухота, задержка развития, малая мозговая дисфункция и др. Специалисты Гарвардского университета считают внутриутробную ЦМВ инфекцию второй по частоте причиной интеллектуальных нарушений у детей после синдрома Дауна [47].

У пациентов с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями, реципиентов донорских органов и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) частота возникновения ЦМВ инфекции составляет 69–92%. Вследствие иммуносупрессии запускается механизм реактивации и репликации ЦМВ в клетках эпителия, эндотелия, лимфоцитах, мононуклеарах, клетках паренхиматозных органов, что негативно сказывается на приживлении трансплантата и напрямую влияет на выживаемость больных. Для ЦМВ инфекции характерна триада — лихорадка, лейкопения, нарушение функции печени. Возможно развитие интерстициальной пневмонии, гепатита, воспалительных

заболеваний желудочно-кишечного тракта, некротизирующего воспаления надпочечников, хориоретинита. При отсутствии лечения ЦМВ инфекции у пациентов после трансплантации органов или ГСК (или позднем его начале) пациента ожидает летальный исход [18, 48–50].

Для лечения ЦМВ инфекции используется комбинация виростатиков (ганцикловир, фоскарнет) и высоко специфического ЦМВ-нейтрализующего иммуноглобулина. Виростатики прекращают репликацию вируса за счет блокады вирусной ДНК-полимеразы, но не приводят к элиминации вирусного гена или латентно-персистирующего вируса. По окончании противовирусной терапии репликация вируса может начаться вновь с образованием резистентных мутантов. Механизм действия специфического (гипериммунного) ВВИГ заключается в том, что за счет связи анти-ЦМВ антител с гликопротеинами вирусной оболочки нейтрализуются как свободные вирусы, так и вирусы, выходящие из клетки, то есть связанные с ней, что предотвращает инфицирование других клеток организма. Свободные нейтрализованные вирусы выводятся почками. Кроме того, возможен механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности анти-ЦМВ антител по отношению к инфицированным вирусом клеткам.

Применение анти-ЦМВ ВВИГ у беременных женщин, по данным G. Nigro и соавт., достоверно снижало риск врожденной ЦМВ инфекции и ЦМВ заболевания. Из 37 беременных с первичной ЦМВ инфекцией, не подтвержденной исследованием околоплодных вод, профилактически лечившихся Цитотектом, случаи внутриутробного инфицирования плода составляли 16%, симптомы ЦМВ инфекции у новорожденных отсутствовали. В группе контроля, включавшей 47 пациенток без терапии Цитотектом, случаи внутриутробного инфицирования отмечались у 40% детей, клинические проявления ЦМВ инфекции — у 3 новорожденных. В группе беременных женщин ($n = 31$) с ЦМВ инфекцией, подтвержденной исследованием околоплодных вод, лечившихся Цитотектом, только 3% детей имели симптоматическую ЦМВ инфекцию при рождении или ее поздние осложнения в течение 2 и более лет, в контрольной группе (14 пациенток без лечения) — 50% [51].

Терапия недоношенных новорожденных (гестационный возраст — 25–28 нед, масса — 530–1120 г) с диссеминированной ЦМВ инфекцией с использованием Цитотека, по данным H. Blacklock и соавт., привела к полному выздоровлению и отсутствию в дальнейшем отклонений в развитии в 60% случаев [52].

Клинические исследования по профилактике ЦМВ при трансплантации сердца и легких, проведенные H. Valantine и соавт., показали более высокую эффективность комбинированной терапии Цитотека с ганцикловиром или валганцикловиром по сравнению с монотерапией виростатиками среди пациентов группы риска по ЦМВ инфекции. Раннее начало комбинированной терапии у пациентов после трансплантации сердца, сердца/легких и легких с использованием Цитотека и виростатика снижало частоту проявления ЦМВ инфекции в 1,9–2,4 раза, отторжение трансплантата — в 1,4–3,1 раза, выживаемость — в 1,4 раза [50].

По данным ретроспективного анализа многоцентровых исследований, проведенного G. Opelz и соавт., включавшего 44828 пациентов после трансплантации почки, использование с целью профилактики ЦМВ инфекции специфических ВВИГ (Цитотека/НеоЦитотека) полно-

стью подавляло развитие у реципиентов ЭБВ-индуцированной неходжкинской лимфомы в первый год после трансплантации [53].

Для профилактики ЦМВ инфекции у пациентов с приобретенным иммунодефицитом доза НеоЦитотекта составляет 1 мл/кг массы тела. При трансплантации органов ЦМВ-серонегативным пациентам введение начинают в день трансплантации, при пересадке костного мозга — в день, предшествующий трансплантации. Профилактическую терапию ЦМВ-сероположительным пациентам начинают за 10 дней до трансплантации. Пациент должен получить не менее 6 одноразовых доз с интервалом 2–3 нед.

Для терапии манифестирующей ЦМВ инфекции НеоЦитотект назначается в дозе 1 мл/кг массы тела с повторением введений каждые 48 ч до исчезновения клинических симптомов.

Неогепатект. Инфекция, вызванная ВГВ, остается массовым и имеющим широкое распространение инфекционным заболеванием. Почти из 2 млрд людей, имевших контакт с ВГВ, 350 млн являются хронически инфицированными [54]. Заражение происходит парентеральным путем: при проведении различных лечебно-диагностических процедур, трансфузиях препаратов крови, половым путем, тесном бытовом контакте с больными и вирусоносителями и так называемой вертикальной передачи ВГВ — от матерей-носителей к новорожденному. При фульминантном течении гепатита В возможна гибель больного от печеночной недостаточности. ВГВ может служить причиной развития цирроза печени (40%) и гепатоцеллюлярной карциномы (10%) [55].

Активная иммунизация против ВГВ в здоровой популяции детей дает хорошие результаты. Группу риска составляют новорожденные, родившиеся от матерей-носителей ВГВ, медицинские работники, пациенты с приобретенным иммунодефицитом и реципиенты компонентов крови. Несмотря на повсеместное использование одноразовых расходных материалов, тщательное обследование донорской крови качественными тест-системами, сохраняется риск заражения ВГВ при гемотрансфузиях за счет так называемого «слепого окна», когда инфицированный донор еще не имеет маркеров инфекции в сыворотке крови. У детей со злокачественными новообразованиями, имеющих высокую частоту парентеральных манипуляций, трансфузий компонентов крови на фоне иммуносупрессии вследствие полихимиотерапии, заражение ВГВ отмечается в 50% случаев [18, 54].

Существующая в настоящее время система мер в виде вакцинации и/или пассивной иммунизации с помощью специфических ВВИГ (Неогепатект) позволяет избежать заражения у большинства пациентов из группы риска.

Всем детям, рожденным от матерей-носителей поверхностного антигена ВГВ, должна проводиться активно-пассивная иммунизация (одновременное применение вакцинации и введение Неогепатекта) не позднее 12 ч после рождения. Неогепатект вводится однократно в дозе 0,4–1 мл/кг массы тела (20–50 МЕ/кг), но не менее 2 мл. Первое введение вакцины против ВГВ осуществляется в этот же день, но в другой участок тела, если нет противопоказаний по тяжести состояния ребенка; последующие введения — согласно инструкции по применению вакцины. Эффективность данной иммунопрофилактики составляет 98–100% [8].

Активно-пассивная иммунизация показана в случаях контакта непривитого или не имеющего документального

подтверждения о прививке человека с материалом, контактированным ВГВ (нарушение целостности кожных покровов вследствие укола инъекционной иглой или непосредственного контакта со слизистой). Взрослым и детям в возрасте старше 2 лет безотлагательно, не позднее чем через 72 ч после контакта, вводится Неогепатект в дозе 0,16–0,2 мл/кг массы тела (8–10 МЕ/кг) с одновременной вакцинацией против гепатита В, которую продолжают в дальнейшем согласно инструкции.

Лицам, которые подверглись опасности заражения ВГВ, но ранее были вакцинированы по полной схеме и имеют достаточное количество анти-HBS антител (более 10 МЕ/л сыворотки), введение Неогепатекта не показано. При невозможности определения уровня анти-HBS антител в течение 24 ч после контакта пациент подлежит активно-пассивной иммунизации.

Лицам, которые подверглись опасности заражения ВГВ, ранее были вакцинированы, но имеют содержание анти-HBS антител по истечении 6 месяцев после вакцинации менее 10 МЕ/л, вводится Неогепатект в дозе 0,16–0,2 мл/кг массы тела (8–10 МЕ/кг), и назначается дополнительная вакцинация против гепатита В.

Лицам со склонностью к кровоточивости и противопоказанием для введения внутримышечных препаратов для немедленной профилактики гепатита В применяется Неогепатект в дозе 0,16–0,2 мл/кг массы тела (8–10 МЕ/кг).

Пациентам с повышенным риском заражения ВГВ (повторные гемотрансфузии, гемодиализ, оперативные вмешательства и др.) также необходимо проведение активно-пассивной иммунизации. При этом у пациентов с онкогематологическими заболеваниями принципиально важным является назначение Неогепатекта в начале проведения химиотерапии, когда диагностическая агрессия и частота гемотрансфузий особенно велики, а иммунитет после вакцинации против гепатита В еще не сформировался.

При отрицательных маркерах ВГВ Неогепатект назначается в разовой дозе 0,14 мл/кг массы (7 МЕ/кг), но не менее 10 мл. В дальнейшем у пациента ежемесячно контролируют уровень анти-HBS антител. При их концентрации в сыворотке крови менее 10 МЕ/л проводят повторные введения Неогепатекта 1 раз в месяц, более 10 МЕ/л — 1 раз в 2 месяца. При активном образовании собственных анти-HBS антител после вакцинации введение Неогепатекта прекращают.

У пациентов, которые нуждаются в трансплантации печени и имеют при этом поверхностный антиген ВГВ, с целью профилактики инфицирования трансплантата используется только пассивная иммунизация. Неогепатект вводят однократно во время операции после удаления печени больного и до трансплантации печени донора в количестве 200 мл (10 000 МЕ). В течение 7 дней после операции Неогепатект вводят ежедневно в количестве 40 мл (2000 МЕ). В дальнейшем терапия Неогепатектом продолжается минимум 6 мес для поддержания уровня анти-HBS антител ~100 МЕ/л при ежемесячном контроле.

Так как у медицинских работников риск заражения ВГВ в 8–10 раз выше, чем у представителей других специальностей, перед принятием на работу, особенно в отделения повышенного риска, проводится активная иммунизация персонала. При противопоказаниях к вакцинации используется пассивная иммунизация Неогепатектом в дозе 10 мл (500 МЕ) каждые 2 мес.

Побочные реакции при использовании ВВИГ и факторы риска их развития

Современные ВВИГ являются высококачественными лекарственными препаратами и характеризуются хорошей переносимостью. При строгом соблюдении рекомендаций по использованию ВВИГ, внимательном изучении их качественных характеристик (наличие вспомогательных веществ и стабилизаторов, содержание IgA, осмолярность и концентрация растворов, значение pH, форма выпуска и условия хранения) можно избежать целого ряда осложнений и нежелательных эффектов. Особенно осторожно необходимо применять ВВИГ при лечении новорожденных, пожилых пациентов, больных с сердечно-сосудистой, почечной недостаточностью, тромбофилиями. Во время лечения необходимо достаточное потребление жидкости, контроль диуреза, исключение одновременно приема диуретиков.

Перед введением препараты подогревают до комнатной температуры или температуры тела (у детей). Начальная скорость введения стандартных препаратов составляет 10–15 капель в мин, при хорошей переносимости — 30 капель в мин. По данным М. Dalakas, введение препарата у взрослых со скоростью не более 200 мл/ч (0,08 мл/кг в минуту) не сопровождается возникновением побочных реакций [15]. Для пациентов из группы риска (новорожденные, пожилые и т.д.) скорость введения препарата рассчитывается согласно инструкции. При заболеваниях сердечно-сосудистой системы или застойной сердечной недостаточности рекомендуется очень медленная инфузия ВВИГ во избежание циркуляторной перегрузки.

Незначительные побочные реакции при использовании ВВИГ отмечаются у 10–12% больных, связаны чаще всего с нарушением режима дозирования, скорости введения препаратов, наличия в них примесей, повышенного уровня цитокинов и вазоактивных веществ [8, 11, 12, 18, 56].

В течение первого часа инфузии возможна головная боль, проходящая после приема анальгетиков, озноб, миалгия, чувство дискомфорта в груди. После остановки инфузии нежелательные эффекты исчезают, после чего введение возобновляется через 30 мин с меньшей скоростью. В течение суток после введения ВВИГ могут отмечаться жалобы на слабость, лихорадку, тошноту. Предполагают, что данные симптомы связаны с активацией комплемента при агрегации молекул ИГ или действием стабилизаторов, находящихся в препаратах.

Отсроченные реакции возникают через несколько часов после инфузии.

Вязкость крови и тромбоэмболические осложнения. У пациентов с гиперхолестеринемией, криоглобулинемией, «синими» пороками сердца инфузия ВВИГ повышает исходно высокую вязкость крови и создает угрозу развития тромбоэмболических осложнений (1:10000 пролеченных больных) [15]. Во-первых, это может быть связано со скоростью введения препарата (она должна быть очень медленной). Во-вторых, с технологией производства ВВИГ — наличие в продукте повышенной концентрации субстанций (тромбин, факторы VIII, IX, X, XI, XII), активирующих свертывание крови и приводящих к образованию множественных тромбов. В 2010 году Европейское агентство по лекарственным препаратам приостановило на 6 мес действие регистрационного удостоверения на препарат Октагам 5%, отдельные серии

которого привели к развитию у пациентов тяжелых клинических осложнений — острого коронарного синдрома с блокадой левой ножки пучка Гиса, ишемического приступа со стенокардией, двух случаев ишемического инсульта (AGES Pharm Med, 17.09.2010). Пациентам с риском развития тромбоэмболических осложнений ВВИГ назначают в наиболее низкой дозе. Использование в технологии производства ВВИГ, например, каприлата, исключает наличие даже незначительного количества протеаз и факторов свертывания в готовых продуктах (Гамунекс, Интрафект).

Мигреноподобная головная боль после лечения ВВИГ может возникать у пациентов с указанием на ее наличие в анамнезе. При последующих введениях препаратов таким больным показан профилактический прием анальгетиков и медленная скорость инфузии. У молодой женщины с миастенией гравис и указанием на мигрень в анамнезе описан случай развития инсульта после терапии ВВИГ (1994) [15].

Асептический менингит. В течение 3–5 дней после терапии ВВИГ могут развиваться менингеальные симптомы — головная боль, лихорадка, сонливость, светобоязнь, болезненность при движении глазных яблок, тошнота и рвота. Механизм развития данного состояния до конца не ясен, не зависит от вида препарата, скорости инфузии или основного заболевания. Симптомы купируются назначением анальгетиков в течение 24–48 ч, профилактическое введение кортикостероидов неэффективно [57].

Кожные реакции могут развиваться через 2–5 дней после инфузии ВВИГ и сохраняться до 30 дней. К ним относятся крапивница, зуд ладоней, мультиформная эритема. Описаны случаи алопеции (1982) и лейкоцитокластического васкулита у больного с криоглобулинемией (1988) при использовании ВВИГ второго поколения [15].

Тяжелые анафилактические реакции развиваются у пациентов при выраженном IgA-дефиците. Реакции наблюдаются редко, так как распространенность IgA-дефицита в общей популяции 1:1000, а шанс наличия у этих лиц антител к IgA — 30%. Для лечения больных с общим иммунодефицитом различного происхождения рекомендуется использовать препараты с минимальным содержанием IgA [13].

Некроз почечных канальцев. Описаны случаи острого некроза почечных канальцев, обычно обратимого, у пожилых пациентов с заболеваниями почек, гиповолемией, особенно при наличии сопутствующего сахарного диабета или синдрома гипогидратации, при использовании препаратов ВВИГ, содержащих в качестве стабилизатора сахарозу. Разведение препарата и снижение скорости инфузии сводит риск данного осложнения к минимуму [58].

Введение высоких доз ВВИГ может привести к развитию гемолитической анемии вследствие возможного присутствия в препаратах антител к большим и малым антигенам групп крови и резус-фактора, которые приводят к перекрестным реакциям и гемолизу эритроцитов [59].

Ложные результаты серологических проб. Пассивное введение вместе с препаратами ВВИГ антител к различным видам вирусов и бактерий может повышать соответствующие титры в сыворотке крови пациентов и влиять на результаты серологических проб минимум в течение 30 дней после терапии. Препараты ВВИГ могут также

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

взаимодействовать с живыми вирусными вакцинами до 6–9 мес после вакцинации.

В течение 2–3 недель после инфузии ВВИГ возможно повышение скорости оседания эритроцитов. Вероятно, ВВИГ способствует усиленному образованию «монетных столбиков» и, следовательно, уменьшению свободной поверхности эритроцитов [15].

К поздним реакциям терапии ВВИГ относится передача вирусной инфекции вследствие недостаточной очистки препарата. Для снижения риска заражения при производстве ВВИГ используется карантинизированная плазма полностью обследованных, «квалифицированных» доноров, протестированная серологически и методом ПЦР, прошедшая многоступенчатые способы очистки. Этаноловое фракционирование по Кону инактивирует ВИЧ и ВГВ, последующая обработка препарата растворителями, детергентами, ферментами, инкубация препарата при низких значениях pH инактивирует вирус гепатита С и другие вирусы. Глубокая фильтрация и нанофильтрация позволяют обезопасить препарат от парвовирусов, в том числе парвовируса В19, крайне опасного для гематологических больных [4, 5, 9, 15]. У иммунокомпрометированных пациентов после трансплантации органов и ГСК летальность, ассоциированная с парвовирусом В19, составляет 7%.

В мире в настоящее время не зарегистрировано ни одного случая передачи ВИЧ при использовании ВВИГ. В 1993 г. в США было зафиксировано как минимум 137 случаев вероятной или подтвержденной передачи вируса гепатита С через препарат Гаммагارد (Baxter). Производители изъяли данный продукт с рынка и заменили его препаратом Гаммагарт-СД, в котором использовали современный сольвент-детергентный способ очистки [60]. Одна из фармацевтических фирм из соображений безопас-

ности удалила из продажи партию ВВИГ, когда обнаружилось, что один из тысяч доноров страдает болезнью Крейтцфельда–Якоба, хотя в экспериментах не была показана возможность передачи прионов через препараты крови.

Заключение

Препараты ВВИГ давно и прочно вошли в клиническую практику врачей многих специальностей. Несмотря на то, что затраты на лечение ВВИГ достаточно высоки, они окупаются возможностью достижения более выраженного лечебного эффекта за меньший промежуток времени, а нередко бывают жизненно необходимыми. Кортикостероиды и иммунодепрессанты при лечении, например, аутоиммунных заболеваний, значительно дешевле ВВИГ, но их эффективность может снижаться при длительном использовании, а применение — оказаться дорогостоящим из-за необходимости терапии вызываемых ими осложнений. Профилактическое использование ВВИГ у пациентов с первичными иммунодефицитами позволяет обеспечить им качество жизни и необходимую социализацию. Каждая из групп препаратов ВВИГ (стандартные, гипериммунные, обогащенные) имеет свои особенности и показания к применению, подтвержденные контролируемые клиническими исследованиями. Стандартные препараты ВВИГ часто эквивалентны с терапевтической точки зрения, но могут отличаться технологией производства. При выборе препаратов их следует оценивать по фармакологическому профилю, безопасности и стоимости. Учитывая возможность вирусного инфицирования и развития тяжелых побочных реакций, назначение ВВИГ должно проводиться строго по показаниям с учетом соотношения польза/риск.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бурмистер Г.Р., Пецутто А. Наглядная иммунология. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2007. — 320 с.
- Петров Р.В. Иммунология. — М.: Медицина, 1987. — 416 с.
- Покровский В.И., Гордиенко С.П., Литвинов В.И. Иммунология инфекционного процесса: Руководство для врачей. — М., 1994. — 305 с.
- Онищенко Г.Г., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Поспелова В.В. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. — 608 с.
- Анастасиев В.В. Иммуноглобулин для внутривенного введения. — Н. Новгород: НГМА, 2000. — 168 с.
- Kazatchkine M.D., Kaveri S.V. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin // N. Engl. J. Med. — 2001; 345: 747–755.
- Заплатников А.Л. Специфические иммуноглобулины для внутривенного введения в педиатрической практике // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (1): 48–50.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Иммуноглобулины для внутривенного введения в педиатрической практике: Пособие для врачей. — М., 2003. — 109 с.
- Алешкин В.А., Лютов А.Г. Клиническое применение иммуноглобулина для внутривенного введения Габриглобин: Пособие для врачей. — Москва, 2006. — 20 с.
- Донюш Е.К., Лютов А.Г., Сосков Г.И. и др. Использование Габриглобина (внутривенный иммуноглобулин) в лечении детей с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2003; 2 (1): 87–90.
- Латышева Т.В. Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ, IVIG) в клинической практике. — М.: Экон-Информ, 2009. — 40 с.
- Nydegger U.E., Sturzenegger M. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy // Drug. Saf. — 1999; 3: 171–185.
- Burks A.W., Sampson H.A., Buckley R.H. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA // N. Engl. J. Med. — 1986; 314: 560–564.
- Schwartz R. Overview of the biochemistry and safety of a new native intravenous gammaglobulin, IGIV, pH 4,25 // Amer. J. Med. — 1987; 83 (4A): 46–52.
- Dalakas M.C. Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases // Ann. Intern. Med. — 1997; 126: 721–730.
- Wu H.M., Tang J.L., Sha Z.H. et al. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome // The Cochrane Library. — 2006; issue 3.
- Таболкин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. и др. Иммунокоррекция при бактериальных инфекциях у новорожденных детей: реальность и перспективы // Int. J. Immunorehabil. — 1998; 10: 174–182.
- Белогурова М.Б. Применение внутривенных иммуноглобулинов у детей с онкологической патологией // Вестник гематологии. — 2006; 2 (3): 40–46.
- Hoffman J.N., Fertmann J.M., Vollmar B. et al. Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulins reduce leukocyte-endothelial cell interactions and attenuate microvascular perfusion failure in normotensive endotoxemia // Shock. — 2008; 29: 133–139.

20. Leung D.Y.M. Interaction of intravenous immunoglobulin with superantigens and superantigen-induced lymphocyte activation. *Intravenous immunoglobulin: research and therapy* // Bath. UK, 1996. — P. 43–48.
21. Алексеева В.В. Инфекции ЦНС с затяжным течением у детей первого года жизни. Клинико-иммунологическая характеристика и иммунокоррекция. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000.
22. Alejandra M.M., Lansang M.A., Dans L.F. et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock // *The Cochrane Library*. — 2002; issue 1.
23. Brunkhorst F.M., Reinhart K. Supportive und adjunkte Therapie der Sepsis // *Internist*. — 2009; 50: 817–827.
24. Werdan K., Pilz G., Bujdoso O. et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study // *Crit. Care Med*. — 2007; 35: 2693–2701.
25. Werdan K., Pilz G., Muller-Werdan U. et al. Immune globulin G treatment of post cardiac surgery patients with score-identified severe SIRS — The ESSICS study // *Crit. Care Med*. — 2008. — 36 c.
26. Kreymann K.G., de Heer G., Nierhaus A. et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock // *Crit. Care Med*. — 2007; 35: 2677–2685.
27. Haque K.N. Intravenous immunoglobulins versus sepsis // *Pediatrics*. — 2000; 105 (5): 1173–1174.
28. Norrby-Teglund A., Haque K.N., Hammarstrom L. Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: a review of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severity of sepsis // *J. Intern. Med*. — 2006; 260: 509–516.
29. Schedel I., Dreickhausen U., Nentwig B. et al. Treatment of Gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: A prospective, randomized clinical trial // *Crit. Care Med*. — 1991; 19: 1104–1113.
30. Sewell W.A.C., North M.E., Cambronero R. et al. In vivo modulation of cytokine synthesis by intravenous immunoglobulins // *Clin. Exp. Immunol*. — 1999; 116: 509–515.
31. Takei S., Arora Y.K., Walker S.M. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens // *J. Clin. Invest*. — 1993; 91: 602–607.
32. Imbach P., Barandun S., d'Apuzzo V. et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood // *Lancet*. — 1981; 1 (8232): 1228–1231.
33. Zhiya Y., Lennon V.A. Mechanism of intravenous immunoglobulin therapy in antibody-mediated autoimmune disease // *N. Engl. J. Med*. — 1999; 340: 227–228.
34. Лыскина Г.А. Роль иммуноглобулинов для внутривенного введения в лечении системных заболеваний соединительной ткани у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2003; 1: 36–41.
35. Newburger J.W., Takahashi M., Beiser A.S. et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome // *N. Engl. J. Med*. — 1991; 324: 1633–1639.
36. Алексеева Е.И., Жолобова Е.С., Чистякова Е.Г., Бзарова Т.М. Ювенильный ревматоидный артрит: Учебно-методическое пособие. — М., 2004. — 134 с.
37. Скрипченко Н.В. Внутривенные иммуноглобулины при нейротрофических инфекциях у детей: Пособие для врачей. — СПб., 2008. — 18 с.
38. Bussel J.B., Szatrowski T.P. Used of intravenous gammaglobulin in immune hematologic disease // *Immunol. Invest*. — 1995; 24: 451–456.
39. Агеев Э.В., Петров В.Ю., Донюш Е.К., Сосков Г.И. Эффективность применения внутривенного иммуноглобулина при иммунной тромбоцитопенической пурпуре у детей / Материалы IX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». — М., 19–21 октября 2010. — С. 324.
40. Донюш Е.К., Сосков Г.И., Агеев Э.В. и др. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура у детей — десятилетний опыт работы гематологического отделения Измайловской ДГКБ / Сборник научных трудов РГМУ им. Н.И. Пирогова. — М., 2011. — С. 47–52.
41. Донюш Е.К., Рюкерт Е.Н., Анисимов В.В. и др. Опыт лечения иммунных неонатальных тромбоцитопений / Материалы IV Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». — М., 6 февраля 2009. — С. 150.
42. Bussel J.B. Immune thrombocytopenia in pregnancy: autoimmune and alloimmune // *J. Reprod. Immunol*. — 1997; 37: 35–61.
43. Christie D.J., Pulkrabek S., Putnam J.L. et al. Posttransfusion purpura due to an alloantibody reactive with glycoprotein Ia/IIa (anti-HPA-5b) // *Blood*. — 1991; 77 (12): 2785–2789.
44. Sultan Y., Kazatchkine M.D., Maisonneuve P., Nydegger U.E. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (anti-haemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin // *Lancet*. — 1984; 2: 765–768.
45. Van der Mechu F.G., Schmitz P.I. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group // *N. Engl. J. Med*. — 1992; 326: 1123–1129.
46. Malik U., Oleksowicz L., Latov N., Cardo L.J. Intravenous g-globulin inhibits binding of anti-GM1 to its target antigen // *Ann. Neurol*. — 1996; 39: 136–139.
47. Halwachs-Baumann C. The congenital cytomegalovirus infection: Virus-host interaction for defense and transmission // *Curr. Pharmaceut. Biotechnol*. — 2006; 7: 1–10.
48. Kruger R.M., Paranjothi S., Storch G.A. et al. Impact of prophylaxis with cytogram alone on the incidence of CMV viremia in CMV-seropositive lung transplant recipients // *J. Heart. Transplant*. — 2003; 22 (7): 754.
49. Opelz G., Dohler B., Ruhenstroth A. Cytomegalovirus prophylaxis and graft outcome in solid organ transplantation: A collaborative Transplant Study Report // *Am. J. Transplant*. — 2004; 4: 928–936.
50. Valentine H.A., Luikart H., Doyle R. et al. Impact of cytomegalovirus hyperimmune globulin on outcome after cardiothoracic transplantation // *Transplantation*. — 2001; 72: 1647–1652.
51. Nigro G., Adler S.P., La Torre R. et al. Passive immunisation during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection // *N. Engl. J. Med*. — 2005; 353: 1350–1362.
52. Blacklock H.A. et al. An attempt to treatment cytomegalovirus pneumonitis in premature neonates with hyperimmune CMV specific immunoglobulin / IV International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host. — Ronneby, Sweden, June 15–19, 1986.
53. Opelz G., Daniel V., Naujokat C. et al. Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hodgkin lymphoma: A multicentre retrospective analysis // *Lancet. Oncology*. — 2007; 8: 212–218.
54. Желудкова О.Г., Русанова М.Г., Пастушенко В.В. Специфическая профилактика гепатита В у детей с острым лимфобластным лейкозом // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2003; 2 (2): 92–95.
55. Idilman R., De Maria N., Colantoni A., Van Thiel D.H. Pathogenesis of hepatitis B and C — induced hepatocellular carcinoma // *J. Viral Hepatit*. — 1998; 5 (5): 285–299.
56. Фесенко И.Д. Рациональное использование иммуноглобулина человеческого нормального для внутривенного введения // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (1): 51–55.
57. Sekul E.A., Cupler E.J., Dalakas M.C. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors // *Ann. Intern. Med*. — 1994; 121: 259–262.
58. Ahsan N., Palmer B.F., Wheeler D. et al. Intravenous immunoglobulin-induced osmotic nephrosis // *Arch. Intern. Med*. — 1994; 154: 1985–1987.
59. Thomas M.J., Misbah S.A., Chapel H.M. et al. Hemolysis after high-dose intravenous Ig // *Blood*. — 1993; 82: 3789.
60. Schiff R.I. Transmission of viral infections through intravenous immune globulin // *N. Engl. J. Med*. — 1994; 331: 1649–1650.

С.Ю. Терещенко

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск
Красноярский региональный центр синкопальных состояний и нарушений сердечного ритма у детей и подростков

Кардиогенные синкопальные состояния у детей и подростков

Контактная информация:

Терещенко Сергей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинического отделения соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 г, тел.: (391) 228-06-83, e-mail: legise@mail.ru

Статья поступила: 31.01.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В статье анализируются современные данные о диагностических подходах при кардиогенных синкопальных состояниях у детей и подростков. Кратко изложены клинические проявления вазовагального обморока и общий диагностический алгоритм при эпизоде потери сознания у детей и подростков. Освещены основные кардиальные причины синкопе, связанные с органической патологией сердца и первичными нарушениями сердечного ритма. Предложен набор клинико-анамнестических признаков в качестве предикторов высокого риска наличия кардиального происхождения синкопе и обсуждены основные методы функциональной диагностики при вероятных кардиогенных синкопальных состояниях у детей и подростков.

Ключевые слова: дети, подростки, обморок, диагностика.

Синкопе (обморок) — эпизод внезапной кратковременной потери сознания, ассоциированный с резким ослаблением постурального мышечного тонуса и характеризующийся спонтанным восстановлением церебральных функций. Хотя этиология синкопальных состояний у детей и подростков в подавляющем большинстве не связана с угрожающими жизни патологическими состояниями, некоторая их часть может быть обусловлена весьма серьезными причинами, сопряженными с риском внезапной смерти [1]. Жизнеугрожающие причины синкопе в основном представлены кардиальной патологией. Актуальность систематизации имеющихся к настоящему времени данных о своевременной диагностике кардиальных синкопе в детско-подростковой популяции определяется, в частности, участвовавшими

случаями внезапной смерти детей и молодых спортсменов во время интенсивной физической нагрузки (что активно обсуждалось в масс-медиа и имело большой общественный резонанс).

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О СИНКОПЕ И ВАЗОВАГАЛЬНОМ ОБМОРОКЕ

Согласно эпидемиологическим данным, 15–20% подростков испытывают, по меньшей мере, единичный эпизод синкопе до достижения возраста 18 лет [2]. По данным Регионального центра синкопальных состояний и нарушений сердечного ритма у детей при НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (руководитель — докт. мед. наук Л. С. Эверт; научные консультанты: проф. С. Ю. Терещенко и проф. Е. И. Прахин; исследование —

S.Yu. Tereshchenko

Scientific Institute of Medical Problems of North, North Department of Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk

Krasnoyarsk Regional Center of Syncopal States and Disorders of Heart Rate in Children and Adolescents

Cardiogenic syncopal states in children and adolescents

The article analyzes modern data on diagnostic approaches in children and adolescents with cardiogenic syncopal status. Clinical symptoms of vasovagal attack and common diagnostic algorithm of episode of syncope in children and adolescents are briefly described. Author pays attention to the main cardiac causes of syncope related to organic pathology of a heart and primary disorders of heart rate. The complex of clinical symptoms and signs from medical history is proposed as a predictor of high risk of cardiac origin of syncope; main methods of functional diagnostics in probable cardiogenic syncopal states in children and adolescents are discussed.

Key words: children, adolescents, syncope, diagnostics.

канд. мед. наук Е.И. Нягашкиной [3]), средняя частота встречаемости эпизодов синкопальных состояний у детей школьного возраста Красноярска, по данным анкетного опроса, составляет 7,6% с преобладанием у девочек по сравнению с мальчиками и старших школьников в сравнении с детьми младшего школьного возраста.

Как известно, наиболее частые и значимые виды синкопальных состояний у детей и подростков включают:

- 1) вазовагальный обморок (синонимы: нейрокардиогенные, нейромедиаторные, рефлекторные, ситуационные синкопе, «простой обморок») — 50–90% всех случаев;
- 2) ортостатический обморок (ортостатическая гипотензия, в том числе при дегидратации, анемии, беременности, употреблении лекарственных препаратов; postural orthostatic tachycardia syndrome) — 8–10%;
- 3) одышно-цианотичные приступы (приступы задержки дыхания, «breath holding spells») встречаются исключительно у детей в возрасте от 6 мес до 2 лет;

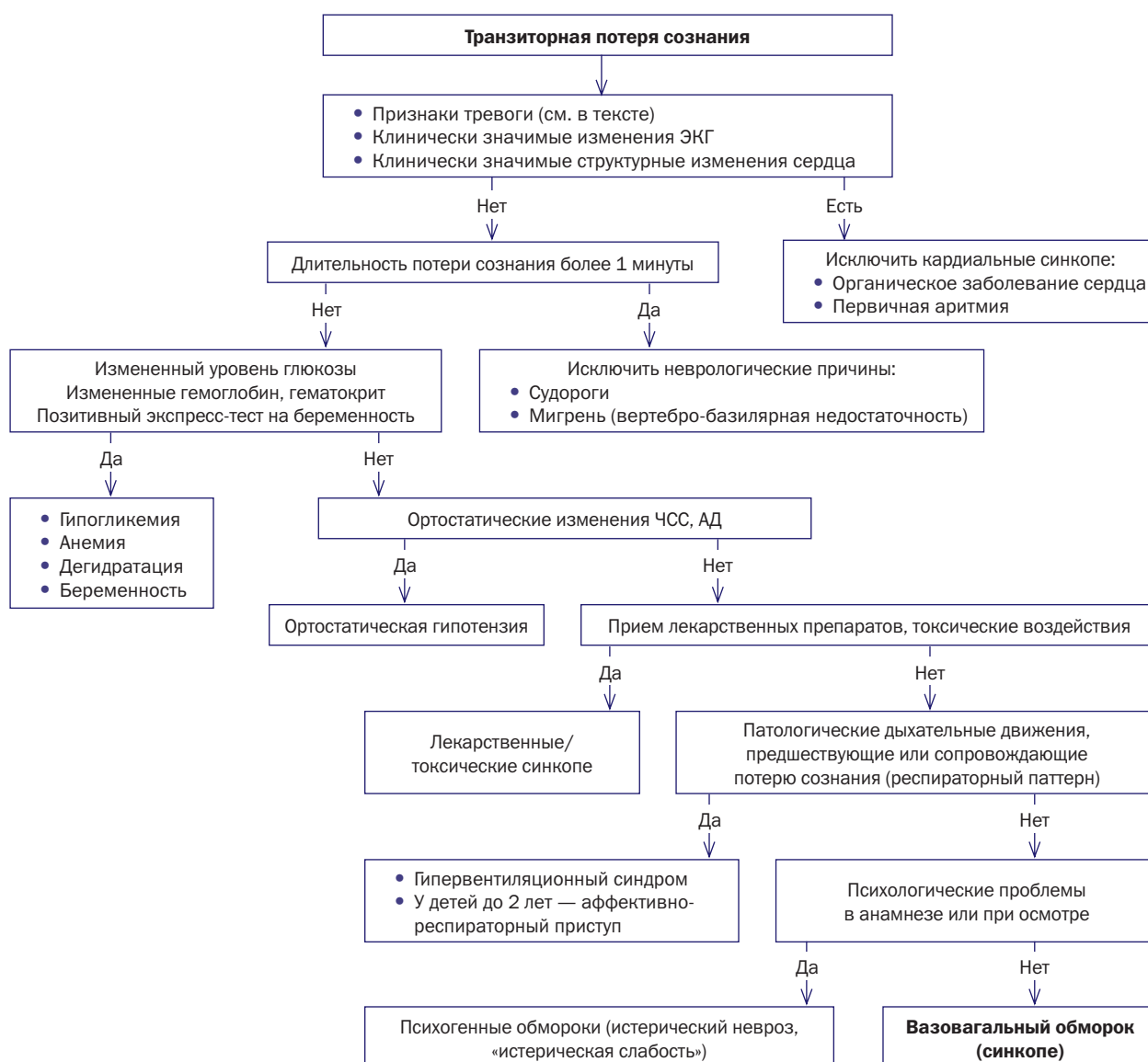
4) токсические/лекарственные синкопе (отравление, побочное действие лекарственных препаратов) — встречаются редко;

5) кардиогенные синкопе — около 5% всех случаев.

Кроме того, выделяются клинические состояния, напоминающие синкопе, но которые по определению таковыми не являются («ложные синкопе») — судороги с потерей сознания (которые, впрочем, могут встречаться как проявление затянувшейся церебральной ишемии и при истинных синкопе), нарушения сознания при базилярной мигрени и гипервентиляционном синдроме, психогенный обморок (истерический невроз). Конечно, возможны и более редкие причины потери сознания: в последнем консенсусе Европейской кардиологической ассоциации упоминается не менее 30 возможных причин синкопальных состояний, многие из которых, в свою очередь, разделяются на подгруппы [4].

Ориентировочный диагностический алгоритм первичного обследования при эпизоде транзиторной потери сознания у детей и подростков представлен на рис.

Рис. Первичный диагностический алгоритм синкопальных состояний у детей и подростков (по данным Coleman В. [5], с изменениями)



Поскольку дифференциально-диагностические подходы при кардиогенных синкопе облигатно включают в себя разграничение с другими причинами обморочных состояний, представляется целесообразным краткое изложение характерной клинической картины наиболее частого их варианта у детей и подростков — вазовагального обморока. Причем, именно отсутствие характерной для вазовагального обморока клинической картины должно в первую очередь настораживать клинициста и побуждать к активному поиску других вероятных причин потери сознания.

Вазовагальный обморок занимает в общей структуре синкопальных состояний у детей и подростков ведущее место (от 50 до 90%, по данным разных исследований) и имеет характерную клиническую картину, включающую наличие определенных предшествующих обмороку событий и продромальных симптомов.

1. События, типично предшествующие вазовагальному обмороку:

- длительное вертикальное положение верхней части туловища (чаще в положении стоя, реже — сидя);
- эмоциональный стресс (тревога, испуг, страх, ожидание болезненных мероприятий);
- некоторые рефлекторно-ассоциированные события (глотание, кашель, чихание, расчесывание волос, акт мочеиспускания, поднятие тяжести, игра на духовых инструментах);
- душные помещения.

2. Продромальные симптомы:

- четкое ощущение ближайшего наступления обморока (чувства «дурноты», нехватки воздуха, ощущение немедленного падения);
- головокружение;
- звон в ушах;
- изменения зрения (снижение остроты зрения, «темнеет в глазах», «туннельное зрение», «двоение в глазах»);
- тошнота;
- абдоминальный дискомфорт (ощущение «пустоты» в верхней части живота);
- бледность, похолодание кожных покровов;
- внезапное потоотделение.

Собственно вазовагальный обморочный период характеризуется брадикардией и снижением артериального давления. Продолжительность периода отсутствия сознания обычно составляет секунды (редко до 2–3 мин), при его длительности более 25 с — могут начаться судороги с миоклоническим компонентом. Постобморочный период для этого вида синкопе характеризуется наличием тошноты, бледности и потоотделения. На примере взрослых пациентов показано, что для повторных вазовагальных синкопе характерны длительные (годами) паузы между эпизодами. Частые повторные синкопе должны настораживать клинициста в отношении поиска других состояний, отличных от «простого» обморока.

КАРДИАЛЬНЫЕ СИНКОПЕ

Характерными особенностями кардиальных причин синкопе у детей и подростков является их низкая частота в общей структуре синкопе, не превышающая 5–10% всех случаев обмороков с одновременным наличием потенциального риска внезапной кардиальной смерти. Патологически жизнеугрожающие состояния, сопровождающиеся синкопе, обусловлены внезапным и значительным снижением сердечного выброса, что является следствием аритмии либо структурных, органических заболеваний сердца.

Органическая кардиальная патология занимает ведущее место в структуре кардиальных синкопе и, следовательно, в первую очередь подлежит исключению [5, 6]. Причем в подавляющем большинстве случаев при органических кардиогенных обмороках наряду с синкопе можно выявить и другую клиническую симптоматику, а также явные находки при физикальном и инструментальном обследовании. Тем не менее, возможны случаи бессимптомного течения некоторых структурных кардиальных заболеваний. Так, в одном из исследований у внезапно умерших молодых спортсменов в большинстве случаев посмертно были выявлены ранее не диагностированные органические сердечные заболевания [7]. Органические заболевания сердца, которые могут протекать субклинически и ассоциированы с частым развитием обмороков и высоким риском внезапной смерти, перечислены ниже.

1. **Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМ)** — относительно часто встречающееся аутосомно-доминантное заболевание, с распространенностью 1:500 в общей популяции, характеризуется асимметричной гипертрофией левого желудочка. Клинические проявления заболевания, особенно на начальных стадиях, могут отсутствовать; нередко ГКМ впервые диагностируется при плановом семейном скрининге. Медленный прогресс ГКМ характеризуется постепенно, исподволь развивающимися симптомами: слабостью, одышкой, тахикардией и кардиалгиями [8]. Заболевание нередко сопровождается синкопе, связанными с физической нагрузкой, являясь одной из причин внезапной смерти во время физических упражнений у детей и подростков. Причем прямая корреляция между выраженностью симптоматики и степенью обструкции левожелудочкового тракта отсутствует, а внезапная остановка сердца может быть первым проявлением болезни. У детей с синкопальными состояниями, даже в отсутствие других симптомов, ГКМ может быть заподозрена при наличии соответствующей семейной отягощенности и/или наличия необъяснимых других причин («сердце атлета», гипертония, аортальный стеноз), ЭКГ и эхокардиографических (ЭхоКГ) признаков гипертрофии левого желудочка.

2. **Врожденные аномалии коронарных артерий** могут являться причиной синкопе и внезапной смерти у детей и подростков. Так, анализ регистра внезапной смерти 286 молодых спортсменов выявил аномалии коронарных артерий в 13% аутопсий, что составило вторую по частоте ранее не диагностированную кардиальную патологию после ГКМ [9]. В то же время у «асимптоматичных» детей такие дефекты обнаружены только в 0,17% случаев [10]. Заподозрить врожденные аномалии коронарных сосудов можно при наличии у пациентов в анамнезе болей в грудной клетке по типу стенокардии и синкопе. Особенно характерно развитие указанных симптомов во время физической нагрузки. Например, аномально локализованный между аортой и легочной артерией коронарный сосуд может быть сдавлен во время физической нагрузки, что приводит к развитию острой ишемии миокарда с соответствующей клинической картиной и данными ЭКГ. Диагностировать аномалии коронарных сосудов можно с помощью ЭхоКГ, компьютерной, магнитно-резонансной и катетерной коронарографии. Помощь может оказать и ЭКГ стресс-тестирование с физической нагрузкой.

3. **Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия/дисплазия (АПК)** клинически проявляется в возрасте 10–50 лет со средним возрастом установления

диагноза — 30 лет. По данным итальянских исследователей, АПК явилась причиной внезапной кардиальной смерти у молодых спортсменов в 22% случаев и в 8% — у молодых людей, не занимавшихся спортом [11]. Клинически заболевание проявляется сердцебиениями, головокружениями, синкопе, атипичными загрудинными болями и диспноэ. Основными ЭКГ признаками АПК являются различные нарушения ритма с локализацией в правых отделах сердца: желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, блокада правой ножки пучка Гиса, синдром Бругада, а также отклонение электрической оси сердца. При ЭхоКГ исследовании обнаруживают характерные изменения правых отделов сердца.

4. **Врожденный аортальный стеноз** нередко протекает асимптоматично, однако может стать причиной рецидивирующих синкопе. Распространенность стеноза аортального клапана, по данным ЭхоКГ скрининга школьников, составляет 0,5% [12]. Считается, если клинические проявления порока не обнаружены в раннем возрасте (как правило, до 1 года), то в дальнейшем такие дети развиваются вполне нормально, практически не имея клинических проявлений. Ангинальные боли и синкопе развиваются только у 5% из них. В то же время у таких детей сохраняется высокий риск инфекционного эндокардита и внезапной смерти. Так, в одном из описательных сообщений было показано, что при аортальном стенозе внезапная смерть наступила в 5% случаев [13]. Заподозрить порок можно при наличии характерной аускультативной картины (систолический шум и клик изгнания, реже — в сочетании с диастолическим шумом регургитации), а подтвердить диагноз — с помощью ЭхоКГ.
5. **Дилатационная кардиомиопатия** может быть результатом миокардита, тяжелой анемии, мышечной дистрофии, лекарственного и токсического воздействия, но чаще является идиопатической. Клинически выражается признаками сердечной недостаточности (прогрессирующая одышка при физической нагрузке, ортопноэ, пароксизмальное ночное диспноэ и периферические отеки). Картина заболевания часто дополняется формированием различных аритмий и может сопровождаться синкопальными состояниями. Основными методами диагностики являются ЭКГ и ЭхоКГ.
6. **Легочная гипертензия** первичная (идиопатическая, семейная или спорадическая) или ассоциированная с заболеваниями и пороками левых отделов сердца, болезнями респираторного тракта и гипоксией, хронической тромбоэмболией, редукцией или сдавливанием мелких сосудов легких (интерстициальные заболевания легких) клинически проявляется, прежде всего, постепенно развивающейся слабостью и одышкой при физической нагрузке. При более выраженном повышении давления в легочной артерии и снижении функции правого желудочка появляются кардиалгии и синкопе при физической нагрузке, кашель, анорексия, боли в животе, периферические отеки. Клиническое предположение подтверждается повышением давления в легочной артерии при рутинной и стресс-ЭхоКГ. Идиопатический характер легочной гипертензии является диагнозом исключения, диагностическое тестирование включает широкий комплекс тестов.

Возможны более редкие органические изменения сердца, которые могут приводить к эпизодам резкого снижения сердечного выброса с развитием синкопе: миокардит, перикардит, эндокардит, митральный стеноз с тромбом

в левом предсердии, опухоли сердца (миксома, рабдомиома) при внутрисердечном расположении опухолевидных масс [1]. Необходимо помнить, что у детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца, несмотря на возможную стабильную гемодинамику, сохраняется высокий риск развития злокачественных форм аритмий с вероятностью внезапной смерти.

Аритмии, являющиеся причинами синкопе, в подавляющем большинстве представлены тахиаритмиями и могут быть как первичными, врожденными, так и вторичными, приобретенными в результате органических кардиальных заболеваний или, например, токсического/лекарственного воздействия [6]. Трудность диагностики первичных нарушений ритма обусловлена их мало- или асимптомным течением и часто полным отсутствием характерных объективных данных физического осмотра.

Первичные нарушения электрической активности сердца как причина синкопе встречаются у детей и подростков реже органической кардиальной патологии и представлены следующими основными ЭКГ синдромами.

1. **Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT)** — нарушение реполяризации миокарда, характеризующееся удлинением интервала QT и повышенным риском внезапной смерти вследствие острого развития полиморфной желудочковой тахикардии [14]. Считается, что частота встречаемости врожденного СУИQT в общей популяции ориентировочно составляет 1:2500–10 000 [15], при этом, по мнению G. M. Vincent [16], в США он является причиной внезапной кардиальной смерти 3000–4000 детей в год. Опубликованный в 2008 г. анализ данных международного регистра, включавшего проспективное наблюдение за 3015 детьми с скорректированным интервалом QT > 500 мс (International LQTS Registry), показал значительное (в 2,79 раза) увеличение риска внезапной остановки сердца либо внезапной кардиальной смерти у мальчиков, но не у девочек [17]. Вместе с тем, одновременное наличие синкопе в ближайшем анамнезе драматически повышало риск (до 6,16 раз — у мальчиков и 27,82 (!) раз — у девочек). Авторам регистра удалось показать 53% редукцию риска при терапии β-блокаторами.

Описано два клинических фенотипа врожденного СУИQT. Наиболее часто встречается аутосомно-доминантная, чисто кардиальная форма, без дополнительных признаков (синдром Романо–Уорда). Реже встречается аутосомно-рецессивная форма с одновременным наличием нейросенсорной тугоухости и более злокачественным течением (синдром Джервелла и Ланге–Нильсена). Необходимо помнить и о приобретенных формах СУИQT, вызванных, в частности, нарушениями электролитного обмена (гипокалиемией, гипомагниемией) и некоторыми лекарственными средствами (антиаритмическими препаратами, макролидами, фторхинолонами, антидепрессантами, некоторыми антигистаминными средствами и др.: полный список довольно обширен). Одновременно эти же факторы могут усугублять течение врожденных форм СУИQT.

Облигатный для диагностики синдрома расчет отклонения интервала QT от нормированного желателно проводить несколько раз, с временными промежутками, особенно при наличии дополнительных признаков (повторные синкопе, семейная агрегация, нарушения слуха), поскольку однократное измерение не позволяет исключить СУИQT (сам интервал QT подвержен влиянию многочисленных искажающих факторов: состоянию автономной системы, уровню диуреза, электролитному балансу, приему лекарственных препаратов).

2. Синдром Бругада представляет собой клинко-электрокардиографический симптомокомплекс, характеризующийся синкопальными состояниями и эпизодами внезапной смерти у пациентов без органических изменений в сердце. Синдром проявляется на ЭКГ подъемом сегмента ST в правых грудных отведениях (V_1-V_3) и изменением комплекса QRS, сходным с таковым при блокаде правой ножки пучка Гиса (которые могут транзиторно исчезать), с возникновением на этом фоне эпизодов полиморфной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [18]. Внезапная смерть может быть первым и единственным клиническим проявлением синдрома Бругада, что наблюдается примерно у 1/3 пациентов. Впервые синдром был описан в 1992 г. братьями Бругада, которые опубликовали наблюдение за 8 пациентами, имевшими в анамнезе синкопальные состояния и эпизоды клинической смерти [18]. Истинная частота синдрома неизвестна, данные ЭКГ скрининга показывают его распространенность в интервале 0,14–0,43% с преобладанием у мужчин [18].

Чаше первые ЭКГ признаки синдрома появляются у пациентов старше 22 лет, но могут наблюдаться и у детей, особенно на фоне гипертермии. Как и в случае СУИQT, многие лекарственные препараты (антиаритмики, антиангинальные, психотропные) могут индуцировать ЭКГ изменения, подобные таковым при синдроме Бругада. Желудочковые тахикардии и, соответственно, нарушения сознания при синдроме Бругада, как правило, возникают во время отдыха или сна, при вагусобусловленной брадикардии.

3. Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) описывается как эпизодически возникающие приступы жизнеугрожающей желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков на фоне нормального интервала QT в отсутствие органической кардиальной патологии и других известных клинических синдромов. Приступы обычно возникают на фоне физического или эмоционального стресса и впервые манифестируют в детском и подростковом возрасте как синкопальные состояния. Известны семейные, ассоциированные с некоторыми известными мутациями, и спорадические случаи заболевания.

Вне приступа аритмия у таких пациентов обычно не проявляется при рутинной ЭКГ или электрофизиологическом исследовании, но может быть воспроизведена при проведении теста с физической нагрузкой или медикаментозных проб с внутривенным введением катехоламинов.

4. Синдромы преждевременного возбуждения желудочков, например синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ), также могут быть ассоциированы с синкопе и риском внезапной смерти. Так, в исследовании C. Basso и соавт. среди 273 внезапно умерших детей, подростков и молодых взрослых — у 10 (3,6%) на предварительно сделанной ЭКГ был зарегистрирован синдром преждевременного возбуждения (ВПУ или синдром Лоун–Ганонг–Ливайна) [19], а по данным T. Paul и соавт., из 74 пациентов с синдромом ВПУ младше 25 лет — у 14 (19%) в анамнезе имелись синкопе [20]. Считается, что эпизоды синкопе и внезапная кардиальная смерть при синдроме ВПУ связаны с возникновением фибрилляции желудочков. Значимость синдрома ВПУ как возможной причины синкопальных состояний определяется его относительно высокой распространенностью в детской популяции (0,07–0,14%). В недавнем крупном популяционном исследовании тайваньских школьников его частота составила 0,07% среди детей без органической кардиальной патологии [21].

Холтеровское мониторирование сердечного ритма необходимо для диагностики синдрома ВПУ, однако может помочь для выделения подгрупп пациентов с более высоким риском путем разделения интермиттирующих и персистирующих вариантов синдрома. Этому же может послужить и тестирование с физической нагрузкой: у пациентов с исчезновением признаков преждевременного возбуждения при увеличении частоты сердечных сокращений риск синкопе и внезапной смерти ниже [6].

5. Врожденный синдром укороченного интервала QT встречается значительно реже синдрома удлиненного QT и характеризуется наличием скорректированного интервала $QT \leq 0,30$ с. Связь синкопе, фибрилляции желудочков и внезапной кардиальной смерти с феноменом укороченного QT была продемонстрирована в описании серии случаев, в том числе у детей [22].

6. Брадиаритмии. Для синкопальных состояний, в том числе ассоциированных с риском внезапной смерти, у детей значительно в большей степени характерны первичные нарушения ритма по типу тахикардий, в то время как первичные брадиаритмии как причина синкопе встречаются относительно редко. Тем не менее, необходимо упомянуть о врожденных, в том числе семейных, формах синдрома слабости синусового узла и АВ-блокад II и III степеней, которые нередко протекают бессимптомно, но могут проявляться различными клиническими признаками, зависящими от возраста ребенка. У детей раннего возраста — это неспецифические симптомы в виде слабости, сонливости, трудностей кормления и судорог, а у старших детей — эпизоды головокружения, слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам и синкопе.

Характерной особенностью вышеперечисленных шести первичных ЭКГ синдромов, которые могут вызывать синкопе у детей и подростков, является их сопряженность с повышенным риском внезапной смерти, прежде всего за счет пароксизмальных желудочковых нарушений ритма. Значительно реже синкопе могут вызывать и не связанные с жизнеугрожающими состояниями аритмии: наджелудочковая тахикардия и изолированная синусовая брадикардия (например, вследствие гиперваготонии, гипотиреоза, лекарственных воздействий). Впрочем, считается, что как для наджелудочковой тахикардии, так и для изолированной брадикардии синкопе — редкое и необычное клиническое проявление [6].

Как указывалось выше, подавляющее большинство синкопе у детей и подростков не связано с кардиальной патологией. В этой связи в практической деятельности педиатра-клинициста возникает необходимость выделения в общем потоке пациентов с обморочными состояниями тех, у которых кардиальный генез обмороков высоковероятен (стратификация риска). Помочь в этом может тщательный анализ анамнеза с прицельным поиском «признаков тревоги», свидетельствующих о возможных кардиальных причинах синкопе у детей.

Семейный анамнез:

- случаи ранней (до 30 лет) или необъясненной внезапной смерти;
- диагностированная семейная аритмия (например, удлиненный интервал QT) или заболевание сердца (например, кардиомиопатия);
- случаи раннего инфаркта миокарда (до 40 лет).

Медицинский анамнез пациента:

- повторные синкопе с коротким межприступным периодом (недели, месяцы);
- диагностированное органическое заболевание сердца;

- диагностированная клинически значимая аритмия;
- предполагаемое заболевание сердца (слабость, снижение толерантности к физической нагрузке в ближайшем анамнезе).

Особенности синкопе:

- синкопе без типичных для вазовагального обморока продромов;
- синкопе в горизонтальном положении;
- длительное (минуты) отсутствие сознания;
- синкопе предшествует ощущение сердцебиения, одышка или боль в груди;
- синкопе во время физической или (реже) эмоциональной нагрузки, эпизоды внезапной слабости во время плавания;
- синкопе с клоническими судорогами;
- синкопе с неврологическими последствиями;
- эпизоды отсутствия сознания, требовавшие реанимационных действий.

Данные объективного осмотра во время приступа:

- бледность во время приступа и выраженная гиперемия сразу после его окончания;
- цианоз, особенно верхней половины туловища, слизистых, носа, ушей;
- одышка;
- нерегулярность, отсутствие сердечного ритма.

Данные рутинного и дополнительного обследований:

- патологические сердечные шумы и тоны;
- значимые ЭхоКГ находки;
- значимые находки на ЭКГ, включая холтеровское мониторирование;
- отрицательный тилт-тест (tilt test).

При наличии хотя бы одного из указанных выше «признаков тревоги» детям и подросткам требуется углубленное обследование для исключения кардиальных заболеваний. В первую очередь должны быть исключены указанные выше наиболее частые органические и аритмогенные причины обмороков. S. Ritter и соавт. показали, что совокупность данных анамнеза, физикального осмотра и ЭКГ обладает 96% чувствительностью для диагностики кардиальных причин синкопе у детей [23]. Некоторые авторы рекомендуют добавить в обязательный план скринингового обследования рентгенографию грудной клетки, а в расширенный план обследования — ЭхоКГ, холтеровское мониторирование, тесты с физической нагрузкой и электрофизиологическое обследование [24]. Указанных методов в большинстве случаев вполне достаточно, чтобы уверенно подтвердить или исключить кардиальных генез синкопе.

Действительно, большая часть аритмогенных причин синкопе (изменения интервала QT, синдромы Бругада и преждевременного возбуждения, нарушения проводимости) могут быть диагностированы при анализе результатов рутинного ЭКГ тестирования. В диагностике интермиттирующих аритмий, особенно КПЖТ, очень полезным является проведение нагрузочных ЭКГ тестов. Наконец, в случае связи синкопе с физической нагрузкой и некоторых других признаков показано проведение электрофизиологических методов обследования. Для скринингового выявления органической кардиальной патологии наибольшей диагностической значимостью обладает ультразвуковое исследование сердца, хотя многие из упомянутых выше структурных изменений сердца также имеют и характерные ЭКГ признаки.

Холтеровское мониторирование обычно мало помогает в диагностике аритмогенных синкопе [2], хотя

и может принести некоторую пользу в случае частых синкопальных состояний, когда удается зафиксировать связь ЭКГ находок с эпизодами синкопе или предсинкопе. Так, L.A. Steinberg и соавт. [25], оценив диагностическую значимость и стоимость различных видов обследования у 169 детей с синкопе, показали значимость холтеровского мониторирования только у 2 пациентов из 23, которым они сочли нужным проведение этого обследования, в то время как ЭКГ с физической нагрузкой оказалась полезной в 6 случаях из 18 проведенных.

В последнее время в клиническую практику внедряются внешние и имплантируемые устройства длительной (до 24 мес) записи ЭКГ с возможностью ретроспективного анализа связи синкопе с данными ЭКГ (loop testing). Использование таких устройств значительно повысит наши диагностические и лечебные возможности, особенно в случае неясных синкопе с длительными межприступными интервалами [26].

Значимость широко известного тилт-теста для дифференциальной диагностики кардиальных синкопе неоднозначна. Сущность метода заключается в постепенном придании пациенту вертикального положения с одновременной регистрацией симптомов, частоты сердечных сокращений, артериального давления и ЭКГ. Метод позволяет искусственно стимулировать вазовагальный рефлекс. Дело в том, что хотя тилт-тест обладает высокой чувствительностью для подтверждения вазовагального характера обмороков, специфичность его крайне низкая. Проблему осложняет и невысокая воспроизводимость теста. Указанная ситуация приводит к неравноценной значимости положительных и отрицательных результатов тестирования. Другими словами, положительный тилт-тест не позволяет исключить кардиального характера синкопе, в то время как отрицательный результат должен насторожить клинициста в отношении поиска причин обмороков, не связанных с вазовагальной гиперреактивностью (например, кардиальных и психогенных обмороков). Многие эксперты не рекомендуют проведение тилт-теста при наличии у пациента хорошо очерченной клинической картины вазовагального обморока. Так, например, упомянутые выше L.A. Steinberg и соавт. в своей клинике при наличии характерной клинической картины и отсутствии клинико-анамнестических предикторов кардиальных синкопе в большинстве случаев не проводят тилт-тест для подтверждения диагноза вазовагального обморока [25]. Такой же точки зрения придерживаются и другие клиницисты [27].

В настоящем сообщении осознанно не обсуждаются вопросы лечения отдельных состояний, являющихся причинами развития синкопе, поскольку разнообразие таких причин и сложность их контроля не позволяют полноценно осветить их в формате одной журнальной статьи. Особенности их лечения подробно освещены в публикациях признанных отечественных лидеров в этой области [28–30]. Своей задачей мы считали привлечение внимания клиницистов, прежде всего первичного звена, к проблеме кардиогенных обмороков у детей и подростков. Высокая распространенность синкопе в общей популяции детей и подростков, безусловно, требует использования четких структурированных алгоритмов диагностики и целенаправленного выявления предикторов вероятных жизнеугрожающих эпизодов в общем потоке пациентов, чему, как хотелось бы верить, в некоторой мере послужит настоящее сообщение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Леонтьева И.В., Школьников М.А., Тарасова А.В. Синкопальные состояния у детей: механизмы возникновения и классификация // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2005; 6: 22–32.
2. McLeod K.A. Syncope in childhood // Arch. Dis. Child. — 2003; 88 (4): 350–353.
3. Нягашкина Е.И. Клинико-функциональная характеристика детей, страдающих синкопальными состояниями и аффективно-респираторными приступами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 2008. — 24 с.
4. Brignole M., Alboni P., Benditt D.G. et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. Executive Summary // Eur. Heart. J. — 2004; 25 (22): 2054–2072.
5. Coleman B. et al. Causes of syncope in children and adolescents. — URL: <http://www.uptodate.com>
6. Alexander M.E., Berul C.I. Ventricular arrhythmias: when to worry // Pediatr. Cardiol. — 2000; 21 (6): 532–541.
7. Maron B.J. Sudden death in young athletes // N. Engl. J. Med. — 2003; 349 (11): 1064–1075.
8. Мутафьян О.А. Кардиомиопатии у детей и подростков. — СПб.: Диалект, 2003. — 271 с.
9. Maron B.J., Carney K.P., Lever H.M. et al. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003; 41 (6): 974–980.
10. Davis J.A., Cecchin F., Jones T.K., Portman M.A. Major coronary artery anomalies in a pediatric population: incidence and clinical importance // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001; 37 (2): 593–597.
11. Corrado D., Basso C., Schiavon M., Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes // N. Engl. J. Med. — 1998; 339 (6): 364–369.
12. Basso C., Boschello M., Perrone C. et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve // Am. J. Cardiol. — 2004; 93 (5): 661–663.
13. Keane J.F., Driscoll D.J., Gersony W.M. et al. Second natural history study of congenital heart defects: results of treatment of patients with aortic valvar stenosis // Circulation. — 1993; 87 (Suppl. 2): 116–127.
14. Школьников М.А., Чупрова С.Н., Березницкая В.В. и др. Синдром удлиненного интервала Q-T // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2002; 1: 46–52.
15. Quaglini S., Rognoni C., Spazzolini C. et al. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome // Eur. Heart. J. — 2006; 27 (15): 1824–1832.
16. Vincent G.M. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death // Annu. Rev. Med. — 1998; 49: 263–274.
17. Goldenberg I., Moss A.J., Peterson D.R. et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome // Circulation. — 2008; 117 (17): 2184–2191.
18. Батулин Н.Т., Скланная Е.В. Синдром Бругада // Кардиология. — 2003; 11: 80–85.
19. Basso C., Corrado D., Rossi L., Thiene G. Ventricular preexcitation in children and young adults: atrial myocarditis as a possible trigger of sudden death // Circulation. — 2001; 103 (2): 269–275.
20. Paul T., Guccione P., Garson A. Relation of syncope in young patients with Wolff-Parkinson-White syndrome to rapid ventricular response during atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. — 1990; 65 (5): 318–321.
21. Chiu S.N., Wang J.K., Wu M.H. et al. Cardiac conduction disturbance detected in a pediatric population // J. Pediatr. — 2008; 152 (1): 85–89.
22. Schimpf R., Wolpert C., Gaita F. et al. Short QT syndrome // Cardiovasc. Res. — 2005; 67 (3): 357–366.
23. Ritter S., Tani L.Y., Etheridge S.P. et al. What is the yield of screening echocardiography in pediatric syncope? // Pediatrics. — 2000; 105 (5): 58.
24. Batra A.S., Hohn A.R. Consultation with the specialist: palpitations, syncope, and sudden cardiac death in children: who's at risk? // Pediatr. Rev. — 2003; 24 (8): 269–275.
25. Steinberg L.A., Knillans T.K. Syncope in children: diagnostic tests have a high cost and low yield // J. Pediatr. — 2005; 146 (3): 355–358.
26. Verhaaren H.A., Vanakker O., Coster V. et al. Use of an event recorder in the decision for pacemaker implantation in a child with syncope // Eur. J. Pediatr. — 2002; 161 (5): 267–269.
27. Batra A.S., Balaji S. Usefulness of tilt testing in children with syncope: a survey of pediatric electrophysiologists // Indian. Pacing. Electrophysiol. J. — 2008; 8 (4): 242–246.
28. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. 2-е изд. — М.: Медпрактика, 2006. — 343 с.
29. Школьников М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. — М., 1999. — 230 с.
30. Мутафьян О.А. Аритмии сердца у детей и подростков (клиника, диагностика и лечение). — СПб.: Невский диалект, 2003. — 223 с.

Информация для педиатров



МРТ

Исследование проводится на современном томографе 1,5 Тесла с высоким разрешением (8 каналов).

Для детей и взрослых пациентов:

- МРТ головного мозга.
- МРТ спинного мозга и позвоночника с возможностью визуализации сосудов шеи.
- МР ангиография головного мозга (как с контрастным усилением, так и без введения контрастного препарата).

- МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства.
- МРТ малого таза.
- МРХПГ — неинвазивная безконтрастная визуализация билиарной системы.
- МР урография — неинвазивная безконтрастная визуализация чашечно-лоханочной системы, мочеточников и мочевого пузыря.
- МРТ суставов.
- МРТ детям раннего возраста с анестезиологическим пособием (применение масочного наркоза для медикаментозного сна).

Кроме того, проводятся исследования минеральной плотности костной ткани на современном денситометре Lunar Prodigy:

- Денситометрия поясничного отдела позвоночника.
- Денситометрия тазобедренных суставов.
- Денситометрия предплечья.
- Денситометрия по программе Total Body.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62.
Отдел лучевой диагностики КДЦ НИИ Профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН
Тел.: 8 (499) 134-10-65.

Л.А. Кравцова, М.А. Школьников

Детский научно-практический центр нарушений сердечного ритма, Москва
Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Синдром внезапной смерти младенцев — взгляд на проблему из XXI века

Контактная информация:

Кравцова Любовь Арнольдовна, кандидат медицинских наук, зав. отделением клинической и интервенционной аритмологии МНИИ педиатрии и детской хирургии

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, тел.: (495) 483-27-57, e-mail: kravcova,md@mail.ru

Статья поступила: 07.04.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Под синдромом внезапной смерти младенцев (СВСМ) понимают неожиданную ненасильственную смерть видимо здорового ребенка первого года жизни, при которой отсутствуют адекватные для объяснения причины смерти данные анамнеза и патоморфологического исследования. В настоящее время СВСМ признан одной из ведущих причин постнеонатальной младенческой смертности в большинстве промышленно развитых стран мира. Основными и наиболее стабильными характеристиками СВСМ являются: наступление смерти во сне и, преимущественно, в положении на животе; пик случаев СВСМ — в возрасте 2–4 мес; повышение частоты встречаемости у недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении, а также у мальчиков (60%); предшествующие развитию СВСМ симптомы легкой респираторной инфекции. В настоящее время на основании данных клинических наблюдений, анализа сердечного ритма и дыхания у детей, впоследствии умерших от СВСМ, а также экспериментов на животных, ведущим патогенетическим механизмом считаются кардиореспираторные нарушения. Программа профилактики развития жизнеугрожающих состояний и СВСМ включает выделение групп риска на основании характерных клинико-инструментальных критериев, а также диспансерное наблюдение детей из групп риска.

Ключевые слова: синдром внезапной смерти младенцев, механизмы, профилактика.

Под синдромом внезапной смерти младенцев (СВСМ) понимают неожиданную ненасильственную смерть видимо здорового ребенка первого года жизни, при которой отсутствуют адекватные для объяснения причины смерти данные анамнеза и патоморфологического исследования. Всемирная организация здравоохранения в 1974 г. расценила СВСМ как значимую медико-социальную проблему, тогда же в США началась сплошная регистрация случаев внезапной, неожиданной смерти детей первого года жизни. В Международной классификации болезней X пересмотра данный синдром обозначен как

«внезапная смерть грудного ребенка» под рубрикой R 95 в разделе «неизвестные причины смерти». СВСМ диагностируется методом исключения всех возможных причин смерти на основании стандартного протокола аутопсии, исследования обстоятельств смерти и медицинской документации [1, 2]. В России регистрация случаев СВСМ в соответствии с международными стандартами проводится с 1999 г.

В настоящее время СВСМ признан одной из ведущих причин постнеонатальной младенческой смертности в большинстве промышленно развитых стран мира.

L.A. Kravtsova, M.A. Shkolnikova

Children's Scientific Practical Center of Heart Rate Disorders, Moscow
Moscow Scientific Center of Pediatrics and Children's Surgery

Sudden Infant Death Syndrome — the overview of the problem from XXI century

Sudden infant death syndrome (SIDS) is sudden non-violent death of apparently healthy infant with absence of adequate reasons of the death according to the medical history and pathomorphological examination. At the present times SIDS is one of the most significant causes of postneonatal infants' mortality in most developed countries in the world. The main and stable characteristics of SIDS are: death during the sleep and, mainly, in prone position; the peak of SIDS cases is in 2–4 months old; it frequently occurs in premature children and infants with low inborn body weight and in boys (60%); symptoms of mild respiratory infection precede SIDS. Clinical data, analysis of heart rate and breathing in children dead by SIDS afterwards, and experiments with animal models show that the leading pathologic mechanism of SIDS are cardio-respiratory disorders. The program of prophylaxis of ominous states and SIDS includes definition of risk groups with typical clinical and instrumental criteria and observation of children from risk groups.

Key words: sudden infant death syndrome, mechanisms, prophylaxis.

Частота встречаемости этого синдрома в США составляет 0,57 на 1000 живорожденных, в странах Европы — 0,51 на 1000 [3]. В России при анализе смертности за 6 лет частота СВСМ колебалась в пределах 0,8–1,8 на 1000 родившихся живыми и составила в среднем 1,3 на 1000 [4]. Благодаря многочисленным усилиям служб общественного здоровья в 80-х годах XX века распространенность данного синдрома существенно снизилась, что благоприятно отразилось на тенденциях младенческой смертности [5].

Основные и наиболее стабильные характеристики СВСМ: наступление смерти во сне, преимущественно в положении на животе; пик случаев СВСМ — в возрастном диапазоне 2–4 мес; высокая частота встречаемости у недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении, а также у мальчиков (60%); предшествующие развитию СВСМ симптомы легкой респираторной инфекции [6, 7]. Первая известная аутопсия случая внезапной смерти младенца была произведена S. Fearn в 1834 г., а ее результаты опубликованы в журнале «Ланцет». С тех пор проблема внезапной, неожиданной смерти детей первого года жизни с изучением ее причин и механизмов стала предметом многочисленных исследований, результаты которых опубликованы в десятках тысяч научных статей. Наиболее изучены эпидемиология синдрома, его хронобиологические аспекты и основные патогенетические механизмы [8, 9]. На сегодняшний день СВСМ рассматривается как многофакторное состояние, причины которого до конца не исследованы, и представляет одну из самых загадочных медицинских проблем [10].

Факторы риска СВСМ

Выделяют две основные группы факторов риска СВСМ: социально-демографические и перинатальные [11, 12]. Социально-демографические факторы риска ассоциируются с низким социальным и материальным статусом семьи, недостаточным образовательным уровнем родителей, неполной семьей, плохими материальными и бытовыми условиями.

Среди антенатальных факторов риска имеют значение повторные роды (вторые и более), малый временной интервал между данными и предыдущими родами (менее 14 мес), юный возраст матери (моложе 17 лет), отсутствие адекватного наблюдения за беременной, вредные привычки матери (алкоголь, употребление наркотиков, курение), задержка внутриутробного развития плода. Наиболее стойкие положительные ассоциации прослеживаются между риском развития СВСМ и курением матери. Так, у детей, чьи матери курили во время беременности и на протяжении первого года их жизни, риск внезапно умереть в 3 раза выше по сравнению с детьми, чьи матери не курили. Риск развития СВСМ резко возрастает в случае употребления матерью наркотиков (в 2–15 раз) и алкоголя (в 6–8 раз) [13, 14].

Среди постнатальных факторов риска наиболее значимы: возраст ребенка от 2 до 4 мес, воздействие холодных факторов (осенне-зимний сезон), положение на животе во время сна, вирусные инфекции, мягкий матрас, наличие в кроватке ребенка подушек и мягких игрушек, перегревание, совместный сон в одной кровати с родителями или сибсами, изоляция ребенка в отдельной спальне на время сна [11].

Особое внимание уделяется позе ребенка во сне [15–17]. Это связано с тем, что в большинстве случаев жертвы синдрома были обнаружены в положении на животе лицом вниз. На основании проведенных в 90-х годах XX века исследований было доказано достоверное повышение

риска СВСМ при положении на животе в 3 и более раз. Профилактика данного фактора риска позволила сократить смертность от СВСМ за 3 года на 20–50% в странах, где проводилась активная работа служб общественного здоровья по уменьшению числа детей, выкладываемых спать на живот [18, 19].

Ведущее значение при СВСМ принадлежит недоношенности и низкой массе тела при рождении, наличию признаков морфофункциональной незрелости. Эти факторы предопределяют незрелость регуляторных процессов и нарушение основных функций организма ребенка как непосредственно после родов, так и в отдаленном периоде [20, 21].

Повышает риск возникновения СВСМ наличие предшествующих случаев данного синдрома в семье. Показано, что у последующих сибсов жертв СВСМ риск внезапной смерти в 4–7 раз выше, чем в популяции в целом [21]. Особую группу детей с высоким риском развития СВСМ составляют дети с абортивно протекающими случаями СВСМ. W. Guntheroth в 1963 г. впервые предложил термин «near-miss SIDS» для обозначения необъяснимых внезапно возникающих у детей грудного возраста приступов цианоза, апноэ, брадикардии. Наличие подобной симптоматики у ребенка первого года жизни существенно повышает риск СВСМ [7, 22].

Таким образом, выделяются три основные группы детей, относящихся к группе высокого риска по развитию СВСМ:

- недоношенные дети с массой тела при рождении менее 2000 г;
- дети, перенесшие очевидные жизнеугрожающие состояния;
- сибсы жертв СВСМ.

Механизмы развития СВСМ

Возможные механизмы танатогенеза СВСМ на сегодняшний день продолжают оставаться предметом интенсивного изучения. Несомненным является острое, внезапно наступившее витальное нарушение основных функций жизнедеятельности организма у ребенка с выраженной дезадаптацией в постнатальном периоде [23]. В 1994 г. в результате многочисленных исследований, посвященных проблеме СВСМ, была предложена модель тройного риска [24]. Согласно данной модели, в патогенезе синдрома основную роль играет взаимодействие нескольких факторов: исходная морфофункциональная незрелость, определяющая уязвимость младенца к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды; критический период развития (на первом году жизни это возраст 2–4 мес); экзогенный стрессорный фактор, ведущий к резкому нарушению гомеостаза. В качестве такого стрессора с высокой вероятностью выступает асфиксия. На сегодняшний день на основании данных клинических наблюдений, анализа сердечного ритма и дыхания у детей, впоследствии умерших от СВСМ, а также экспериментов на животных, ведущими патогенетическими механизмами считаются кардиореспираторные нарушения. Поиск основных предикторов фатальных кардиореспираторных расстройств в развитии СВСМ стал целью многочисленных исследований [25–27]. На сегодняшний день наиболее актуальны респираторная и кардиальная гипотезы.

Респираторный механизм развития СВСМ включает несколько этапов.

1. Жизнеугрожающее событие, возникающее во сне (например, спазм дыхательных путей, гиперкапния, апноэ вследствие ларингеального хеморефлекса или гастроэзофагеальной регургитации), приводит к острой асфиксии и гипоперфузии мозга.

Ларингеальный хеморефлекс характерен только для детей первых месяцев жизни и в последующие периоды жизни не обнаруживается. Асфиксия служит основным стрессорным фактором. Ситуация усугубляется при высокой температуре окружающей среды с развитием гипертермии и нарушением сердечно-легочной регуляции [27, 28].

2. В норме в ответ на острую гипоксию и гиперкапнию во сне возникает защитная arousal-реакция, которая предусматривает форсированное дыхание (возникновение «гипоксической» одышки), активное расширение верхних дыхательных путей и пробуждение. Arousal-реакция формируется в результате последовательной специфической активации корково-подкорковых структур головного мозга и включает активирующие и тормозящие компоненты, которые осуществляют взаимодействие между корковыми и подкорковыми образованиями. Корковая реакция реализуется через активацию норадренергических, серотонинергических, допаминергических, холинергических и гистаминергических нейронов головного мозга и гипоталамуса [29]. Подкорковая arousal-реакция контролируется центрами ствола головного мозга, ответственными за сердечный ритм, артериальное давление, респираторную активность [29]. Показано, что у детей из групп риска по СВСМ отсутствуют компенсаторные реакции на возникающую гипоксию. При этом повышение в крови уровня углекислого газа и снижение уровня кислорода не только не стимулирует, но и еще более угнетает дыхательный центр.
3. Прогрессирующая асфиксия приводит к гипоксической коме (потере сознания, арефлексии, тяжелым расстройствам функций). В опытах на животных было показано быстрое развитие коматозного состояния при достижении критического уровня артериальной оксигенации (около 10 мм рт. ст.). Экспериментально показано развитие критической гипоксии мозга в ответ на его гипоперфузию с переходом в гипоксическую кому у детей, впоследствии погибших от СВСМ [27, 28].

Кардиогенные механизмы танатогенеза при СВСМ в первую очередь ассоциируются с развитием жизнеугрожающих аритмий. Выявляемая более чем в половине случаев фрагментация волокон миокарда служит посмертным доказательством фибрилляции желудочков.

В исследовании кардиогенных механизмов СВСМ большое внимание уделяется синдрому удлиненного интервала QT (СУИQT) как основному механизму, способствующему развитию жизнеугрожающей аритмии. В конце 70-х годов P. Schwartz и соавт. впервые предположили, что для детей первых месяцев жизни характерен асинхронизм созревания правого и левого звездчатых ганглиев, на фоне которого могут возникнуть транзиторное удлинение интервала QT и электрическая нестабильность миокарда. В норме у новорожденных продолжительность скорректированного интервала QT составляет 397 ± 18 мс, увеличиваясь до 409 ± 15 мс к возрасту 2–4 мес и снижаясь впоследствии (со второго полугодия жизни). Данный феномен объясняется разными сроками созревания правого и левого звездчатого ганглиев с преобладанием активности левого в возрастном периоде от 2 до 4 мес, а также транзиторным дисбалансом между симпатической и парасимпатической иннервацией сердца [30, 31]. В более поздних работах P. Schwartz и соавт. исследовали молекулярно-генетические механизмы развития СУИQT и их возможное участие в патогенезе внезапной смерти при СВСМ. Особое внимание заслуживают мутации в гене SCN5A, приводящие к нарушению функции натриевых

каналов, что определяет патогенез большинства первичных электрических заболеваний сердца (синдром удлиненного интервала QT, синдром укороченного интервала QT, синдром Бругада). Выявлено, что 50% детей, погибших от СВСМ, имели на первой неделе жизни достоверно более высокие значения интервала QT (> 440 мс). При этом у родителей этих новорожденных регистрировались абсолютно нормальные значения данного показателя на ЭКГ. Таким образом, были продемонстрированы возможность возникновения спонтанной мутации *de novo* у новорожденных и вероятность наличия у детей, в дальнейшем погибших от СВСМ, наследственного СУИQT с низкой пенетрантностью [32, 33]. Несмотря на то, что мутации в гене SCN5A встречаются наиболее часто, патогенетическое значение в развитии СВСМ может принадлежать также и мутациям в генах KCNQ1 и KCNH2. Спонтанные мутации *de novo* в данных генах, определяющие нарушение функций ионных каналов в кардиомиоцитах, могут лежать в основе развития жизнеугрожающих аритмий и служить причиной внезапной смерти при СВСМ. СУИQT выявляется у 9% жертв СВСМ [32, 33].

Причиной смерти при СВСМ могут стать генетически детерминированные летальные сердечные каналопатии с преимущественным поражением натриевых каналов. При изучении 4 основных генов, кодирующих бета-субъединицы натриевых каналов, выявлены редкие мутации в генах beta3-V36M, beta3-V54G, beta4-S206L в 3 из 292 случаев смерти от СВСМ [34]. Таким образом, показано, что генетически обусловленные фатальные каналопатии лежат в основе 1% случаев СВСМ.

Учитывая тот факт, что СВСМ наступает во сне, изучается влияние сна на показатели сердечного ритма и продолжительность электрической систолы сердца. Исследование роли сна в возникновении электрической нестабильности миокарда продемонстрировало зависимость длительности интервала QT от фазы сна. Так, показано, что интервал QT имеет максимальную продолжительность в фазу быстрого сна и особенно в последние ночные и ранние утренние часы, когда встречается подавляющее большинство случаев СВСМ. Данные изменения со стороны интервала QT коррелируют с вагусными влияниями и дисбалансом между симпатической и парасимпатической иннервацией сердца [35].

Идиопатический синдром удлиненного интервала QT (синдромы Романо–Уорда, Джервела–Ланге–Нильсена) встречается у детей первого года жизни с частотой 1:7000 [36]. Основания для постановки диагноза СУИQT:

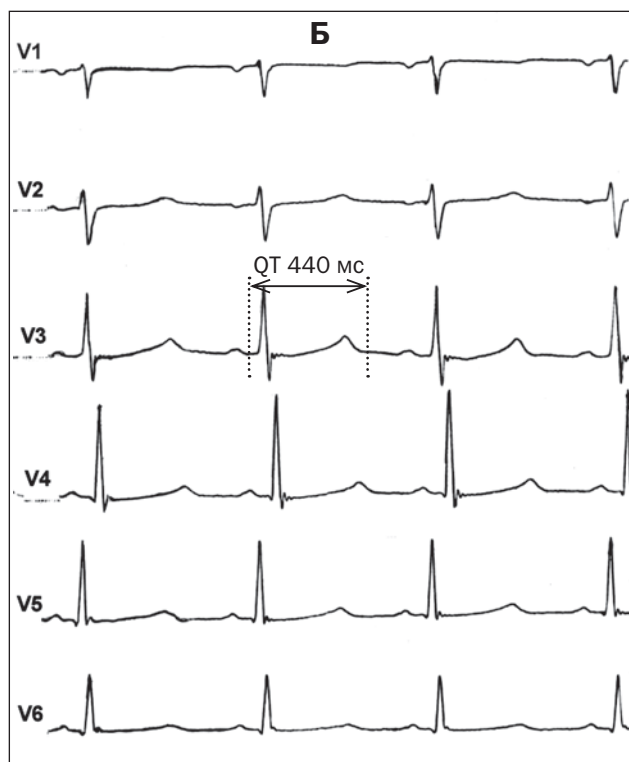
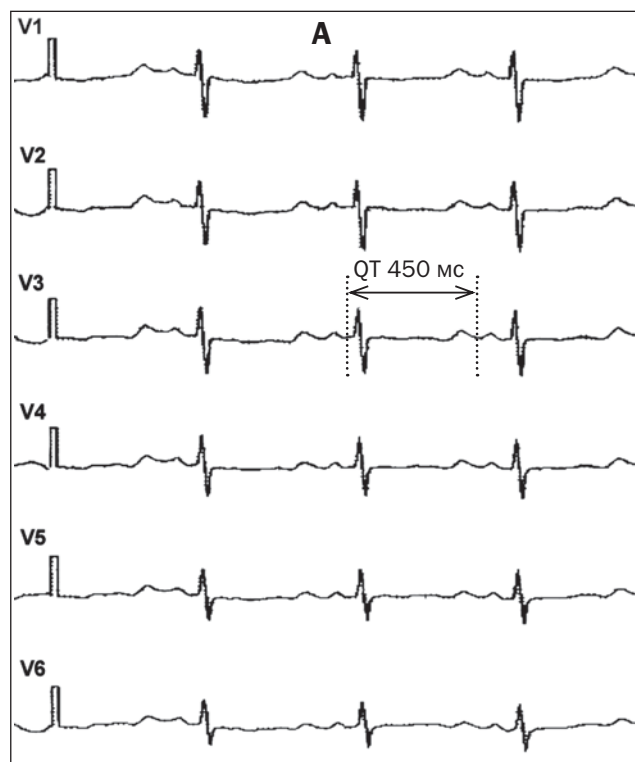
- стойкое удлинение интервала QT на стандартной ЭКГ покоя более 300 мс, регистрируемое с первых дней жизни;
- значения скорректированного интервала QT на ЭКГ покоя более 460 мс (рис.);
- максимальная продолжительность интервала QT при холтеровском мониторировании более 400 мс;
- синусовая брадикардия на ЭКГ покоя с ЧСС менее 100 уд/мин;
- удлинение интервала QT на ЭКГ и/или синкопальные состояния у близких родственников пробанда.

Особенность клинической картины СУИQT у новорожденных и детей первого года жизни — отсутствие типичных синкопальных состояний, несмотря на значительное удлинение данного интервала и наличие признаков электрической нестабильности миокарда (альтернация Т зубца, желудочковая экстрасистолия). Возможное объяснение этого обстоятельства — грудные дети практически не подвержены воздействию различных стресс-факторов, способных спровоцировать выброс катехоламинов и желу-

Рис. ЭКГ членов семьи с синдромом удлиненного интервала QT (Романо–Уорда)

А — доношенная девочка от матери с синдромом Романо–Уорда. На ЭКГ регистрируется умеренная синусовая брадикардия с ЧСС 124 уд/мин. Продолжительность QT — 450 мс, QTс — 555 мс;

Б — мать ребенка, 23 года, страдает синкопальной формой синдрома Романо–Уорда. На ЭКГ регистрируется синусовый ритм с ЧСС 78 уд/мин. Продолжительность QT — 440 мс, QTс — 500 мс



дочковую тахикардию (резкий звук, холодная вода, интенсивная физическая нагрузка). После первого года жизни эмоциональные и физические нагрузки ребенка возрастают, что ведет к повышению вероятности развития синкопальных состояний [37].

Одним из аспектов изучения кардиогенных механизмов СВСМ является обследование детей первого года жизни, которое проводится с целью поиска предикторов кардиогенных жизнеугрожающих состояний [38]. При обследовании здоровых детей первого года жизни выявлены определенные особенности, определяющие динамику становления электрофизиологических и нейровегетативных функций, а также регуляции сна (большинство случаев СВСМ происходит во сне).

Основными закономерностями постнатального развития сердечно-сосудистой системы здорового ребенка и регуляции сна на первом году жизни являются: снижение частоты встречаемости нарушений ритма; стабилизация процесса реполяризации миокарда; транзитное ослабление адаптационно-трофической функции симпатического отдела вегетативной нервной системы и доминирование вагусных влияний на сердечный ритм в возрасте 2–4 мес; созревание нейрофизиологических механизмов регуляции сна, что проявляется его физиологической консолидацией со смещением основного времени сна на ночные часы, а также повышением частоты периодов стабильного ритма и, соответственно, доли медленного сна в его структуре.

Для возрастного периода риска СВСМ (2–4 мес) характерны некоторые изменения созревания сердечно-сосудистой системы, которые проявляются усилением общих тенденций, свойственных здоровым детям, и отражают повышенную склонность к возникновению

сердечных аритмий. В возрасте 2–4 мес имеет место максимальная на первом году жизни частота аритмий в сочетании с наибольшими значениями скорректированного интервала QT и его дисперсии, а также транзитное снижение симпатических влияний и усиление вагусных влияний на сердечный ритм.

При обследовании детей из групп риска по СВСМ выявлены дезорганизация сердечного ритма и связанная с ней электрическая нестабильность миокарда в виде удлинения интервала QT, альтернации Т зубца, высокой частоты аритмий; снижение активности симпатoadренальной системы и преобладание вагусных влияний на ритм; ослабление кардиоцеребральных взаимодействий во время сна, проявляющееся несформированной структурой ночного сна; нарушение циркадной регуляции ритма сердца. Выявление подобных изменений при обследовании ребенка первого года жизни позволяет отнести его к группе риска по развитию жизнеугрожающих состояний и синдрома внезапной смерти [38]. Ведущим и определяющим в развитии электрической нестабильности миокарда и дезорганизации сердечного ритма является ослабление адаптационно-трофической функции симпатического отдела нервной системы и повышение вагусных влияний на ритм. Это способствует повышенной реактивности сердечно-сосудистой системы в ответ на экзогенные и эндогенные стрессорные воздействия. Большое внимание в последние годы уделяется изучению генетических механизмов развития СВСМ. Интерес к молекулярно-генетическим аспектам синдрома обусловлен в том числе повышенным риском развития синдрома у сибсов (в 4–7 раз выше, чем в целом в популяции). В настоящее время выявлены устойчивые генетические полиморфизмы, ассоциированные

с СВСМ [39, 40]. В прошлые два десятилетия поиск генов-кандидатов основывался на гипотезе, что СВСМ — гомеостатическое нарушение. В настоящее время с СВСМ связывают гены полиморфизма, ответственные за становление вегетативных функций, энергетический метаболизм, реакцию на инфекционный процесс, а также гены-нейротрансмиттеры. При изучении нейротрансмиттерных рецепторов, особенно холинергических, было обнаружено, что некоторые жертвы СВСМ имели значительное снижение числа центральных холинергических рецепторов по сравнению с детьми, умершими от других причин [40, 41]. Несколько исследований продемонстрировали полиморфизм в гене — транспортере серотонина (5-НТТ), влияющего на широкий спектр автономных функций, таких как дыхание, кардиоваскулярная и циркадная регуляция. Несколько полиморфизмов были идентифицированы в зоне промотора 5-НТТ гена. L-аллель гена повышает эффективность промотора, уменьшая концентрацию серотонина в нервных окончаниях. Доказана ассоциация L/L генотипа с СВСМ [42]. Наиболее важные изменения нейрохимической активности выявлены в 5-гидрокситриптаминовой системе мозга. Показано, что от 50 до 75% жертв СВСМ имеют дефект в данной системе. 5-гидрокситриптаминавая система мозга во взаимодействии с нейромедиаторами отвечает за поддержание гомеостаза, функцию вентилиации и дыхания, терморегуляцию, автономный контроль, реакцию на гипоксию и arousal-ответ. В исследованиях на жертвах СВСМ были показаны аномалии в количестве и/или дифференциации 5-гидрокситриптаминовых нейронов и их рецепторов [43].

На сегодняшний день идентифицированы мутации в 5 генах, контролирующих вегетативные функции. Кроме того, выявлены мутации в генах, ответственных за иммунный ответ, в частности в гене комплимента C4 (делеция C4A и C4B генов), а также полиморфизм в зоне промотора гена интерлейкина 10, обладающего противовоспалительными свойствами. Такая мутация влечет за собой снижение уровня интерлейкина 10 [44]. Выявленными молекулярно-генетическими механизмами можно объяснить наступление летального исхода в случаях незначительной вирусной инфекции верхних дыхательных путей у жертв СВСМ.

Риск развития СВСМ в каждом конкретном случае определяется взаимодействием различных факторов. Так, показан высокий риск развития СВСМ при положении младенца на животе во время сна (а также при воздействии термального стресса в результате перегревания, в случае курения матери) и одновременном наличии 5-НТТ полиморфизма.

В патогенезе СВСМ большое значение придается также врожденным нарушениям метаболизма. В качестве причины внезапной смерти в раннем детском возрасте может выступать дефицит фермента MCAD (среднецепочечной ацилкоэнзим А дегидрогеназы), при котором расстраивается обмен жирных кислот. Провоцирующее действие стресса и/или инфекции может стать причиной внезапной смерти детей с этим расстройством. Установлено, что в 3% случаев внезапной смерти причиной является дефицит MCAD. Диагностика метаболического синдрома проводится определением профиля ацетилкарнитина в крови и моче у детей с клиническими проявлениями, характерными для дефицита MCAD [45]. Существующие на сегодняшний день методы прижизненной диагностики позволяют своевременно верифицировать и проводить адекватную коррекцию данного патологического состояния.

Выявленные морфологические и нейрохимические изменения в структурах ствола головного мозга свидетельствуют о повышенной уязвимости детей, погибших от СВСМ, к неблагоприятным факторам внешней среды и высокой вероятности неадекватных компенсаторных реакций в ответ на возникшую асфиксию и гипоксию.

Заключение

В настоящее время исследованы многие аспекты СВСМ: эпидемиология синдрома, факторы риска, патоморфологические особенности, хронобиологические аспекты; выделены группы риска по развитию СВСМ; составлены таблицы для распознавания высокого риска развития синдрома. За 25 лет изучения СВСМ улучшилась его диагностика, разработаны основные гипотезы развития синдрома, достигнуто снижение смертности от данной причины в развитых странах на 40–83%. В вопросах профилактики синдрома успешно зарекомендовали себя методы контроля социально-демографических и перинатальных факторов риска. Актуальной остается разработка методов профилактики синдрома с акцентом на кардиальные и респираторные механизмы его развития. Перспективны дальнейшие исследования СВСМ в плане изучения патофизиологических и молекулярно-генетических механизмов развития синдрома, а также разработки программы эффективных превентивных мероприятий. В странах с наиболее высокими показателями смертности от СВСМ (США, Англии, Австралии, Новой Зеландии, Тасмании) разработаны и хорошо зарекомендовали себя следующие основные стратегические направления профилактики СВСМ, в основном связанные с социальной сферой:

- широкое ознакомление общественности с данной проблемой;
- формирование общественных организаций, в состав которых входят служащие медицинских и социальных сфер обслуживания, чьей задачей является санитарно-просветительская работа в семьях, имеющих детей раннего возраста, а также семьях, планирующих рождение ребенка;
- организация социальной системы поддержки семей, потерявших ребенка раннего возраста, в том числе от СВСМ;
- формирование общественных фондов финансовой поддержки научных исследований по проблеме СВСМ;
- государственные программы финансирования, формирование комитетов и специальных служб, занимающихся исключительно вопросами, связанными с проблемой СВСМ.

Основные принципы медицинской профилактики СВСМ:

- начало профилактических мероприятий в антенатальном периоде;
- охват всех без исключения новорожденных;
- целенаправленное проведение в группах риска;
- ориентация на всю семью с целью предупреждения повторных случаев смерти детей.

Программа профилактики развития жизнеугрожающих состояний и СВСМ включает выделение групп риска на основании характерных клинико-инструментальных критериев, а также диспансерное наблюдение детей из групп риска. Существенный прогресс в профилактике СВСМ достигнут благодаря популяризации проблемы, ознакомлению с ней не только специалистов-медиков, но и широких масс населения, что служит важнейшим моментом профилактики развития синдрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Willinger M., James L.S., Catz C. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development // *Pediatr. Pathol.* — 1991; 11: 677–684.
2. Thach B. Tragic and sudden death: potential and proven mechanisms causing sudden infant death syndrome // *EMBO Rep.* — 2008; 9 (2): 114–118.
3. Shapiro-Mendoza C.K., Tomashek K.M., Anderson R.N., Wingo J. Recent national trends in sudden, unexpected infant deaths: more evidence supporting a change in classification or reporting // *Am. J. Epidemiol.* — 2006; 163 (8): 762–769.
4. Van Norstrand D.W., Ackerman M.J. Infant mortality statistics from the 2004 period linked birth/infant death data set // *Natl. Vital. Stat. Rep.* — 2007; 55 (14): 1–32.
5. Hauck F.R., Tanabe K.O. International trends in sudden infant death syndrome: stabilization of rates requires further action // *Pediatrics.* — 2008; 122: 660–666.
6. Sullivan F.M., Barlow S.M. Review of risk factors for sudden infant death syndrome // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* — 2001; 15 (2): 144–200.
7. Sahni R., Fifer W.P., Myers M.M. Identifying infants at risk for sudden infant death syndrome // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2007; 19 (2): 145–149.
8. Moon R.Y., Horne R.S., Hauck F.R. Sudden infant death syndrome // *Lancet.* — 2007; 370: 1578–1587.
9. Kinney H.C., Thach B.T. The sudden infant death syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2009; 361: 795–805.
10. Mathews T.J., MacDorman M.F. Genomic risk factors in sudden infant death syndrome // *Genome. Med.* — 2010; 2 (11): 86.
11. McKenna J.J., Ball H.L., Gettler L.T. Mother-infant cosleeping, breastfeeding and sudden infant death syndrome: what biological anthropology has discovered about normal infant sleep and pediatric sleep medicine // *Am. J. Phys. Anthropol.* — 2007; 45: 133–161.
12. Kahn A., Sawaguchi T., Sawaguchi A. et al. Sudden infant deaths: from epidemiology to physiology // *Forensic. Sci. Int.* — 2002; 130: 8–20.
13. Blair P.S., Fleming P.J., Bensley D. et al. Smoking and the sudden infant death syndrome: results from 1993–1995 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy // *BMJ.* — 1996; 313: 195–198.
14. Duncan J.R., Randall L.L., Belliveau R.A. et al. The effect of maternal smoking and drinking during pregnancy upon 3H-nicotine receptor brainstem binding in infants dying of the sudden infant death syndrome: initial observations in a high risk population // *Brain. Pathol.* — 2008; 18: 21–31.
15. Mitchell E.A., Bajanowski T., Brinkmann B. et al. Prone sleeping position increases the risk of SIDS in the day more than at night // *Acta. Paediatr.* — 2008; 97: 584–589.
16. Blair P.S., Platt M.W., Smith I.J., Fleming P.J. Sudden infant death syndrome and sleeping position in pre-term and low birth weight infants: an opportunity for targeted intervention // *Arch. Dis. Child.* — 2006; 91: 101–106.
17. Corwin M.J., Lesko S.M., Heeren T. et al. Secular changes in sleep position during infancy: 1995–1998 // *Pediatrics.* — 2003; 111: 52–60.
18. Mitchell E.A., Brunt J.M., Everard C. Reduction in mortality from sudden infant death syndrome in New Zealand: 1986–92 // *Arch. Dis. Child.* — 1994; 70 (4): 291–294.
19. Beal S.M. Sudden infant death syndrome in South Australia 1968–97. Part I: changes over time // *J. Paediatr. Child. Health.* — 2000; 36: 540–547.
20. Mitchell E.A., Bajanowski T., Brinkmann B. et al. Prone sleeping position increases the risk of SIDS in the day more than at night // *Acta. Paediatr.* — 2008; 97: 584–589.
21. Hunt C.E. Sudden infant death syndrome and other causes of infant mortality: diagnosis, mechanisms, and risk for recurrence in siblings // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2001; 164: 346–357.
22. Poets C.F. Apparent life-threatening events and sudden infant death on a monitor // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2004; 5: 383–386.
23. Leiter J.C., Bohm I. Mechanisms of pathogenesis in the sudden infant death syndrome // *Respir. Physiol. Neurobiol.* — 2007; 159: 127–138.
24. Guntheroth W.G., Spiers P.S. The triple risk hypotheses in sudden infant death syndrome // *Pediatrics.* — 2002; 110: 64–65.
25. Scheers-Masters J.R., Schootman M., Thach B.T. Heat stress and sudden infant death syndrome incidence: a United States population epidemiologic study // *Pediatrics.* — 2004; 113: 586–592.
26. Horne R.S. Effects of prematurity on heart rate control: implications for sudden infant death syndrome // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2006; 4: 335–343.
27. Pasquale-Styles M.A., Tackitt P.L., Schmidt C.J. Infant death scene investigation and the assessment of potential risk factors for asphyxia: a review of 209 sudden unexpected infant deaths // *J. Forensic. Sci.* — 2007; 52: 924–929.
28. Kinney H.C., Myers M.M., Belliveau R.A. et al. Subtle autonomic and respiratory dysfunction in sudden infant death syndrome associated with serotonergic brainstem abnormalities: a case report // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2005; 64: 689–694.
29. Horne R.S., Ferens D., Watts A.M. et al. Effects of maternal tobacco smoking, sleeping position, and sleep state on arousal in healthy term infants // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2002; 87: 100–105.
30. Schwartz P.J. Cardiac sympathetic innervation and the sudden infant death syndrome. A possible pathogenetic link // *Am. J. Med.* — 1976; 60 (2): 167–172.
31. Schwartz P.J., Stramba-Badiale M., Segantini A. et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1998; 338: 1709–1714.
32. Arnestad M., Crotti L., Rognum T.O. et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome // *Circulation.* — 2007; 115: 361–367.
33. Schwartz P.J. Stillbirths, sudden infant deaths, and long-QT syndrome: puzzle or mosaic, the pieces of the jigsaw are being fitted together // *Circulation.* — 2004; 109: 2930–2932.
34. Tester D.J., Ackerman M.J. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? // *Cardiovasc. Res.* — 2005; 67: 388–396.
35. Franco P., Groswasser J., Scaillet S. et al. QT Interval Prolongation in Future SIDS Victims: A Polysomnographic Study // *Sleep.* — 2008; 31: 12–20.
36. Berul C.I. Neonatal long QT syndrome and sudden cardiac death // *Progress in Pediatric Cardiology.* — 2000; 11: 47–54.
37. Кравцова Л.А., Березницкая В.В. Особенности интервала QT у новорожденных и детей первого года жизни / под ред. М.А. Школьниковой. — М.: Медпрактика, 2001. — С. 116–125.
38. Кравцова Л.А., Макаров Л.М., Школькова М.А. Структура сна и сердечного ритма у детей первого года жизни // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии.* — 2000; 45 (3): 35–38.
39. Kinney H., Paterson D.S. The sudden infant death syndrome. In: Golden J.A., Harding B.N. eds. *Pathology and genetics: acquired and inherited diseases of the developing nervous system.* — Basel, Switzerland: ISN Neuropathology Press, 2004. — P. 194–203.
40. Hunt C.E. Gene-environment interactions: implications for sudden unexpected deaths in infancy // *Arch. Dis. Child.* — 2005; 90: 48–53.
41. Opdal S.H., Rognum T.O. The sudden infant death syndrome gene: does it exist? // *Pediatrics.* — 2004; 114: 506–512.
42. Kinney H.C., Randall L.L., Sleeper L.A. et al. Serotonergic brainstem abnormalities in Northern Plains Indians with the sudden infant death syndrome // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2003; 62: 1178–1191.
43. Tryba A.K., Pena F., Ramirez J.M. Gasping activity in vitro: a rhythm dependent on 5-HT_{2A} receptors // *J. Neurosci.* — 2006; 26: 2623–2634.
44. Korachi M., Pravica V., Barson A.J. et al. Interleukin 10 genotype as a risk factor for sudden infant death syndrome: determination of IL-10 genotype from wax-embedded postmortem samples // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* — 2004; 42: 125–129.
45. Bennett M.J., Powell S. Metabolic disease and sudden, unexpected death in infancy // *Hum. Pathol.* — 1994; 25 (8): 742–746.

Назонекс®

(мометазона фуруат)

назальный спрей
на водной основе

эксперт в устранении
заложенности носа



- при сезонном аллергическом рините
- при круглогодичном аллергическом рините
- при обострении синуситов*
- при полипозе носа

- ✓ Назонекс® быстро* и эффективно уменьшает заложенность носа¹
- ✓ Назонекс® достоверно уменьшает симптомы аллергического конъюнктивита²
- ✓ Назонекс® эффективно предупреждает развитие симптомов САР³
- ✓ Назонекс® эффективно уменьшает размер и предупреждает рецидивы полипов^{3,4}
- ✓ Назонекс® обладает наилучшим профилем местной и системной безопасности:
 - Самая низкая системная биодоступность ($\leq 0,1\%$) в группе назальных стероидов⁸
 - Не вызывает атрофию слизистой оболочки носа⁵
- ✓ Назонекс® — интраназальный кортикостероид, разрешенный к применению у детей с 2-х лет⁸
- ✓ Назонекс® прост и удобен в применении^{6,7}:
 - 98% пациентов считают Назонекс® простым и удобным в применении.

* Острый рецидивирующий синусит, как в комбинации с антибиотиками, так и в монотерапии

Краткая инструкция по медицинскому применению Назонекс® (Nasonex®)

НАЗОНЕКС® — мометазон (mometasone), спрей назальный дозированный.

Фармакологическое действие: Мометазон — синтетический глюкокортикостероид (ГКС) для интраназального введения с противовоспалительным и противоаллергическим действием в дозах, при которых не возникает системных эффектов, имеет пренебрежимо малую биодоступность ($\leq 0,1\%$). **Показания к применению:** Сезонный и круглогодичный аллергические риниты у взрослых, подростков и детей с 2-летнего возраста. Острый синусит или обострение хронического синусита у взрослых (в том числе пожилого возраста) и подростков с 12 лет — в качестве вспомогательного терапевтического средства при лечении антибиотиками. Профилактическое лечение сезонного аллергического ринита среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых и подростков с 12 лет (рекомендуется за две-четыре недели до предполагаемого начала сезона пыления). Полипоз носа, с нарушением носового дыхания и обоняния, у взрослых (от 18 лет). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к какому-либо из веществ, входящих в состав препарата. Присутствие нелеченной местной инфекции с вовлечением в процесс слизистой оболочки носовой полости. Недавнее оперативное вмешательство или травма носа с повреждением слизистой оболочки носовой полости — до заживления раны (в связи с ингибирующим действием ГКС на процессы заживления). Детский возраст (при сезонном и круглогодичном аллергических ринитах — до 2 лет, при остром синусите или обострении хронического синусита — до 12 лет, при полипозе — до 18 лет) — в связи с отсутствием соответствующих данных. **С осторожностью** при туберкулезной инфекции (активной или латентной) респираторного тракта, нелеченной грибковой, бактериальной, системной вирусной инфекции или инфекции, вызванной Herpes simplex с поражением глаз (в виде исключения возможно назначение препарата при перечисленных инфекциях по указанию врача). **Применение во время беременности и лактации:** НАЗОНЕКС® следует назначать беременным или кормящим грудью только в случае, если ожидаемая польза от назначения препарата оправдывает потенциальный риск для плода или младенца. **Способ применения:** **Лечение сезонного или круглогодичного аллергического ринита.** Взрослые и подростки с 12 лет: профилактическая и терапевтическая доза — 2 ингаляции (50 мкг каждая) в каждую ноздрю 1 раз в день (200 мкг/сутки). По достижении эффекта возможно уменьшение дозы до 100 мкг в сутки. При недостаточной эффективности доза может быть увеличена до 400 мкг/сутки. После уменьшения симптомов — снижение дозы. Дети 2–11 лет: рекомендуемая суточная доза — 100 мкг. **Вспомогательное лечение острого синусита или обострения хронического синусита.** Взрослые и подростки с 12 лет: рекомендуемая суточная доза — 400 мкг. При необходимости — до 800 мкг. После уменьшения симптомов заболевания рекомендуется снижение дозы. **Лечение полипоза носа.** Взрослые от 18 лет: рекомендуемая терапевтическая доза 400 мкг в сутки. После уменьшения симптомов — снижение — до 200 мкг в сутки. **Побочное действие:** головная боль, носовые кровотечения, фарингит, жжение в носу, раздражение слизистой оболочки носа, изъязвление слизистой оболочки носа. Редко — реакции повышенной чувствительности немедленного типа (бронхоспазм, одышка), очень редко — анафилаксия, ангионевротический отек, нарушения вкуса и обоняния. Очень редко при интраназальном применении ГКС отмечались случаи перфорации носовой перегородки и повышения внутриглазного давления. **Взаимодействие с другими препаратами.** Не было отмечено.

Список литературы

1. Berkowitz RB, Robertson S, Zora J, et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. Allergy Asthma Proc 1999;20:167-172. 2. Schenkel E, LaForce C, Gates D. Mometasone furoate nasal spray is effective in relieving the ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. Allergy Clin Immunol Int 2007;19:50-53. 3. Small at all. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2005; vol 116(6): 1275-81. 4. Stjärne P, Olsson P. Efficacy of Mometasone Furoate Nasal Spray in the Postsurgical Treatment of Nasal Polyposis. EAACI, 2008. 5. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;118(5):648-654. 6. Nasonex Claims Evaluation. Synovate Market Research, 2006. 7. www.arthritis.org. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Назонекс®. Регистрационный номер — ПИ№014744/01



ООО «МСД Фармасьютикалс»

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

Б.И. Глуховец

Ленинградское областное детское патологоанатомическое бюро, Санкт-Петербург

Синдром внезапной смерти младенцев: методологические и патогенетические варианты диагноза

Контактная информация:

Глуховец Борис Ильич, доктор медицинских наук, заведующий Центральным отделом Ленинградского областного детского патологоанатомического бюро

Адрес: 197110, Санкт-Петербург, ул. Ждановская, д. 43, **тел.:** (921) 403-65-31, **e-mail:** dopab-omo@mail.ru

Статья поступила: 01.03.2011 г., **принята к печати:** 11.04.2011 г.

В обзорной статье представлен анализ имеющихся в литературе сведений о патогенетической сущности синдрома внезапной смерти младенцев (СВСМ) в сопоставлении с опытом собственных исследований умерших дома детей первого года жизни. Показано диагностическое значение квалифицированных аутопсийных исследований в анализе младенческой смертности. Отмечено нередкое сочетание морфогенетической кардиопатии с начальными проявлениями атриального миокардита в качестве патогенетической основы СВСМ.

Ключевые слова: синдром внезапной смерти младенцев, морфогенетическая кардиопатия, атриальный миокардит.

78

Обсуждая проблему внезапной смерти младенцев, основоположник отечественной танатологии профессор Г.В. Шор пишет: «Вопрос о «причинах» смерти неумолимо стоит и теперь перед нами во весь рост, требуя своего научного (а не шаблонного!) разрешения, и преследует каждого вдумчивого клинициста, патологоанатома и судебного медика. Об этом вопросе нужно все время помнить, пересматривать его, исходя из новых достижений в сопредельных с патологической анатомией научных дисциплинах. Нужно будить в этом направлении медицинскую мысль» [1]. Подобные высказывания служат основанием для критического отношения к имеющимся представлениям о сущности так называемого синдрома внезапной смерти детей первого года жизни или младенцев (СВСМ). Название этого синдрома не является окончательным. С 1970 года в большинстве стран мира его принято обозначать как *неожиданную*

нена насильственную смерть видимо здорового ребенка в возрасте от 7 дней до 1 года, при которой отсутствуют адекватные для объяснения причины смерти данные анамнеза и патологоанатомического исследования [2, 3]. Подобным образом фактически констатируется смерть, не имеющая предшествующих проявлений болезни, то есть «безболезненная смерть». В данном контексте заглавный термин «синдром» противоречит своему смыслу, который подразумевает «сочетание признаков (симптомов), имеющих общий механизм возникновения и характеризующих определенное болезненное состояние организма» [4]. В связи с этим понятие «внезапная смерть младенца по неустановленной причине», по-видимому, более соответствует ее формальной характеристике. Кроме того, сам факт внезапной смерти здоровых младенцев в буквальном смысле может рассматриваться как нонсенс и служить основанием для

B.I. Glukhovets

Leningrad Regional Children's Pathologic Bureau, St.-Petersburg

Sudden infant death syndrome: methodological and pathogenetical types of diagnosis

The review presents an analysis of literature data on pathogenesis of sudden infant death syndrome (SIDS) in comparison with author's experience of infants dead in home. Diagnostic significance of qualified autopsy examinations in analysis of infants' death is shown. Frequent combination of morphogenetic cardiopathy and early signs of atrial myocarditis can be estimated as pathogenetic basis of SIDS.

Key words: sudden infant death syndrome, morphogenetic cardiopathy, atrial myocarditis.

поиска определенных патологических процессов, скрывающихся за ширмой СВСМ.

Известно, что внезапная смерть младенцев, как правило, наступает в домашних условиях: во сне (в кроватке), в ранние утренние часы, и часто констатируется в возрасте до 6 мес. Перечисленные признаки свидетельствуют, что СВСМ является компонентом домашней младенческой смертности и для своего развития «нуждается» в отсутствии медицинского и родительского наблюдения за спящим ребенком, который находится в периоде наиболее интенсивного постнатального развития. В связи с этим обращает внимание нередкое наличие косвенных или прямых преморбидных факторов, которые перечисляются во многих публикациях и в обобщенном виде включают в себя: неблагоприятные социальные условия, неблагополучную мать и осложненный перинатальный период [2, 5, 6]. Первые два фактора заставляют усомниться в полноценном домашнем уходе за младенцем и должном отношении к его возможным болезненным реакциям со стороны ближайших родственников, третий — не исключает возможности патологических изменений жизненно важных органов, которые не были установлены в ходе рутинного аутопсийного исследования. Из этого следует, что «диагностика» СВСМ на основании отрицания каких-либо болезненных проявлений (по данным родителей) и констатации отсутствия видимых патологических процессов (по данным патологоанатомов или судебных медиков) в равной мере может быть отнесена к разряду субъективных мнений, основанных на недостатке необходимых знаний и невнимательном отношении к прижизненным и посмертным проявлениям летального заболевания.

Эти замечания главным образом относятся к негативным результатам аутопсийного исследования умершего младенца, которые служат определяющим «доказательством» СВСМ. Очевидно, что «ничего не увидеть» гораздо легче, чем обнаружить скрытые повреждения основных центров регуляции жизнедеятельности умершего ребенка, к которым в первую очередь относятся ритмогенные зоны сердца и дыхательный центр продолговатого мозга. Таким образом, сформировалась обратная зависимость между частотой диагностики СВСМ и уровнем специализации прозектора, в связи с чем показатели диагностики внезапной смерти младенцев в Российской

Федерации колеблются в необычайно широких пределах — от 0,06 до 2,08 на 1000 родившихся живыми [2] и особенно высоки при отсутствии специализированной патологоанатомической службы. Высказанные сомнения в отношении достоверности аутопсийной диагностики СВСМ находят объективное подтверждение при сравнительной оценке соответствующих результатов деятельности судебно-медицинской и специализированной детской патологоанатомической службы Ленинградской области, сопоставленных с динамикой уровня перинатальной и домашней младенческой смертности (табл.).

Анализируемые материалы охватывают 10-летний период, в котором первые 5 лет (2001–2005 гг.) диагностикой причин внезапной смерти детей первого года жизни занимались преимущественно судебно-медицинские эксперты, а во втором пятилетии (2006–2010 гг.) эта функция была полностью возложена на сотрудников Ленинградского областного детского патологоанатомического бюро.

Представленные в таблице статистические показатели позволили сделать следующие выводы:

- за последние 10 лет в Ленинградской области произошло почти двукратное снижение уровня перинатальной смертности (с 15,07% в 2001 г. до 7,94% в 2010 г.), что свидетельствует об определенном улучшении медицинского обслуживания беременных женщин и новорожденных;
- показатели перинатальной смертности являются интегральным индикатором общего уровня жизнеспособности новорожденных, в связи с чем имеют высокую корреляционную связь ($r = 0,73$) с частотой домашней младенческой смертности, которая за учетный промежуток времени снизилась более чем в 3 раза (с 2,51% в 2001 г. до 0,80% в 2010 г.);
- аутопсийная диагностика СВСМ может расцениваться в качестве «прерогативы» судебно-медицинской службы и относиться к разряду казуистических случаев при квалифицированном патологоанатомическом исследовании умершего ребенка.

Последний вывод вызывает закономерные вопросы:

- какие методологические упущения допускаются при судебно-медицинских и иных неквалифицированных аутопсийных исследованиях в наблюдениях внезапной домашней смерти детей первого года жизни?

Таблица. Динамика показателей перинатальной и домашней младенческой смертности в сопоставлении с частотой диагностики СВСМ в Ленинградской области в 2001–2010 гг.

Учетные показатели	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
1. Перинатальная смертность										
Абсолютное кол-во	132	135	109	99	121	92	108	100	93	99
На 1000 новорожденных	15,07	14,68	11,4	9,83	12,01	9,21	11,2	9,04	8,32	7,94
2. Домашняя младенческая смертность										
Абсолютное кол-во	22	32	24	23	23	22	26	21	11	10
На 1000 новорожденных	2,51	3,48	2,51	2,28	2,29	2,20	2,70	1,90	0,90	0,80
3. Диагностика внезапной смерти младенцев										
Абсолютное кол-во	7	14	11	11	8	0	0	0	0	1
На 1000 новорожденных	0,80	1,52	1,15	1,09	0,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08

Примечание. Коэффициенты корреляции (r): для значений показателей 1–2 — 0,73; 1–3 — 0,61; 2–3 — 0,66.

- какие патологические процессы выявляются в ходе квалифицированных патологоанатомических исследований?
- что лежит в основе механизма внезапной смерти видимо здорового ребенка?

Ответом на первый вопрос может служить имеющийся у нас опыт аутопсийных исследований перинатальной и младенческой смертности (стационарной и домашней), который свидетельствует о необходимости строгого соблюдения диагностического стандарта и характеризуется нацеленностью на расширенное морфометрическое и топографо-гистологическое исследование сердца с подробным описанием состояния не только ventрикулярного миокарда и коронарных артерий, но и его ритмогенных структур — синоатриального и атриовентрикулярного узлов, вегетативных ганглиев, нервных стволов и пучков проводящих кардиомиоцитов. Вторая особенность полноценного патологоанатомического исследования умерших дома детей любого возраста заключается в широком использовании дополнительных методов, включая посмертные биохимические исследования крови на содержание этилового спирта и наркотических веществ в сочетании с широким спектром бактериологических и иммунофлуоресцентных анализов секционного материала. Последние имеют особое значение и должны включать, кроме рутинных поисков возбудителей респираторных инфекций, выявление антигенов энтеровирусов (Коксаки и ЕСНО), вирусов краснухи и герпеса 1-го типа, а также хламидий и микоплазм, которые могут вызывать поражение ритмогенных зон сердца с клинической картиной «молниеносного миокардита» и внезапной сердечной смерти. Третьим обстоятельством, в значительной мере облегчающим понимание патогенеза внезапной младенческой смерти, является ретроспективное ознакомление с особенностями раннего неонатального периода и результатами комплексного (макроскопического, гистологического и иммунофлуоресцентного) исследования последа, в ходе которого нередко выявляются факторы риска в отношении возможной морфогенетической кардиопатии и внутриутробного инфицирования новорожденного. При соблюдении такого методологического алгоритма вероятность аутопсийной диагностики СВМС на основании отсутствия какой-либо значимой патологии снижается до нуля. В противном же случае вероятность ошибки возрастает пропорционально допущенным промахам.

Анализ собственных материалов в сопоставлении с соответствующими данными отечественной и зарубежной литературы позволяет считать, что для наблюдений внезапной домашней смерти младенцев весьма характерны многообразные нарушения кардиогенеза с различными проявлениями морфогенетической и гипоксической кардиопатии [7–10]. Отмечается гипертрофия правого желудочка, очаги резорбтивной дегенерации и фрагментации сократительных кардиомиоцитов, кровоизлияния и фиброз в области атриовентрикулярного сочленения, гипоплазия пучка Гиса и синоатриального узла [11, 12]. В солидном справочном издании «2000 болезней от А до Я» в качестве одной из наиболее частых причин СВМС указывается правожелудочковая аритмогенная дисплазия [13].

Заслуживает внимания недавняя диссертационная работа Ю.Р. Юнусовой [14], в которой проведено сравнительное патоморфологическое исследование сердца в 169 наблюдениях домашней младенческой смерти, из них в 60 случаях диагностирован СВМС. При этом обнаружены следующие патологические процессы: пре-

вышение возрастной нормы массы правого и левого желудочков, гипертрофия кардиомиоцитов правого желудочка, фиброз эндокарда и стромы миокарда левого желудочка и предсердий, открытое овальное окно у детей первых 3–4 мес жизни, дистрофические изменения, фрагментация и мелкие очаги метаболического некроза сократительных кардиомиоцитов. Отмеченные данные свидетельствуют о том, что для СВМС характерна фоновая патология кардиогенеза, которая может быть обозначена в качестве «постнатальной фиброзно-мышечной дисплазии сердца».

Еще одним патогенетическим фактором, нередко обуславливающим внезапную (сердечную по своей сущности) смерть детей первого года жизни является острый инфекционный миокардит с преимущественной локализацией очагов поражения в ритмогенных зонах сердца. Эта патология служит одной из основных причин внутриутробной смерти жизнеспособных плодов [15] и в равной степени опасна для грудных детей, особенно на фоне описанных выше нарушений кардиогенеза. В раннем постнатальном периоде наибольшую опасность представляют любые разновидности энтеровирусов, вирусы краснухи, простого герпеса 1 и 2-го типов, цитомегаловирусов. В дальнейшем кардиотропную нацеленность могут проявлять все внутриклеточные инфекционные агенты, среди которых преобладают вирусы ЕСНО и Коксаки. Верификация инфекционного процесса должна быть основана на комплексном вирусологическом и бактериологическом обследовании аутопсийного материала. Эффективность патоморфологических исследований достигается посредством тщательного микроскопического изучения ступенчатых срезов наиболее значимых центров регуляции сократительной деятельности сердца.

Острые инфекционные миокардиты, вызывающие внезапную младенческую смерть, характеризуются различным набором минимальных морфологических проявлений: мелкими очагами некробиоза кардиомиоцитов, продуктивными васкулитами и ганглионитами, малоклеточными мононуклеарными инфильтратами, локализуемыми главным образом в стенке предсердий и межпредсердной перегородке. Перечисленные признаки при любом сочетании служат морфологическим эквивалентом инфекционного поражения сердца, которое при внезапной смерти, как правило, имеет вид мелкоочагового продуктивно-альтернативного атриального миокардита. В случае прогрессирования заболевания патологический процесс распространяется на ventрикулярный миокард и характеризуется выраженными признаками диффузного продуктивного воспаления, что обычно сопровождается заметной симптоматической манифестацией и более характерно для наблюдений скоростипажной смерти, наступающей в приемном покое больницы или машине скорой помощи.

Инфекционное поражение миокарда при внезапной смерти возникает в вирусемическом периоде заболевания и сочетается с начальным поражением других внутренних органов — в первую очередь дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта, которые нередко регистрируются на аутопсийном материале и сами по себе считаются недостаточными в качестве причины летального исхода [5, 16]. Однако, при наличии признаков катарального трахеита, мелкоочаговой бронхопневмонии, поверхностного энтероколита, необходим поиск инфекционного поражения жизненно важных центров, к которым в первую очередь относятся ритмогенные структуры правого предсердия и межпредсердной пере-

городки. При отсутствии комплексного обследования этих зон аутопсийное исследование внезапно умершего ребенка не достигает необходимого методологического уровня и завершается вынужденной констатацией СВСМ.

Приведенные данные соответствуют имеющимся сведениям о танатогенезе внезапной смерти младенцев во время сна. В этом аспекте выделяются два механизма, которые вполне могут сочетаться между собой: нарушение дыхания (апноэ) и прекращение сердечной деятельности (аритмогенная асистолия). Первый фактор представлен обоснованной гипотезой патофизиологической взаимосвязи сна, апноэ и гипоксической аритмии, особенно вероятной у недоношенных и ослабленных детей [17, 18]. В основе кардиогенной гипотезы заложена установленная связь СВСМ с электрической нестабильностью миокарда [19, 20]. Важным фактором риска развития аритмий могут быть нарушения нейровегетативного контроля сердечной деятельности на фоне морфофункциональной незрелости головного мозга и проводящей системы сердца, чему в значительной степени способствуют последствия гипоксической кардиопатии новорожденных [2, 6].

Обобщение изложенных данных позволяет определить круг патологических процессов, определяющих высокий (если не абсолютный) риск внезапной смерти детей первого года жизни и включающих:

- постнатальные нарушения кардиогенеза, которые возникают в исходе тяжелой внутриутробной или интранатальной гипоксии и, как правило, касаются всех компонентов сердца — сократительных, проводящих, ритмогенных;
- инфекционные поражения сердца, вызывающие нарушения механизмов электроэнергетического обеспечения сократительного ритма;
- сочетанные повреждения центральных механизмов регуляции дыхательного ритма, обусловленные сходными (постгипоксическими и инфекционными) факторами с физиологической предрасположенностью к танатогенной реализации во время сна.

Заключение

СВСМ по своей патогенетической сути является своеобразной формой патологии детей первого года жизни, нередко обусловленной сочетанной (морфогенетической и инфекционной) патологией сердца, которая касается его ритмогенной зоны и нередко характеризуется скрытыми структурно-функциональными проявлениями из-за внезапного развития асистолии. В связи с этим, утверждение отдельных патологоанатомов (судебно-медицинских экспертов) об отсутствии видимых причин летального исхода в большинстве подобных случаев имеет в основе методологическое несовершенство проведенного вскрытия, что обусловлено недостатком необходимых знаний и опыта исследования соответствующей патологии. С этим положением вполне согласуется высказывание профессора Г.В. Шора: «Лучшие патологи должны были нередко складывать свое оружие в тот момент, когда секционный стол ставил им простой вопрос: «отчего же данное лицо умерло?». Если вскрываемым является лицо малокомпетентное, то ответ получается легко, но если вскрываемым является опытное лицо, суждения которого должны быть авторитетными и научно обоснованными, то дело обстоит иначе» [1].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шор Г.В. О смерти человека: введение в танатологию. — СПб.: СПбГМУ, 2002. — С. 19–24.
2. Школьников М.А., Кравцова Л.А., Калинин Л.А. Синдром внезапной смерти детей грудного возраста. В кн.: Физиология и патология сердечно-сосудистой системы детей первого года жизни / под ред. М.А. Школьниковой и Л.А. Кравцовой. — М.: Медпрактика-М, 2002. — С. 125–145.
3. Beckwith J.B. Discussion of terminology and definition of the sudden infant death syndrome. Proceedings of the Second International Conference on the causes of sudden death in infant. — Seattle: University of Washington Press, 1970. — P. 14–22.
4. Одинцов В.В., Смолицкая Г.П., Голанова Е.И., Василевская И.А. Школьный словарь иностранных слов. — М., 1983.
5. Воронцов И.М., Кельмансон И.А., Цинзерлинг А.В. Синдром внезапной смерти грудных детей. — СПб.: Изд-во специальной лит-ры, 1995. — 220 с.
6. Кравцова Л.А. Критерии риска и профилактика синдрома внезапной смерти детей первого года жизни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 24 с.
7. Глуховец Б.И. Миокардиодистрофия с точки зрения детского патологоанатома // Вопросы современной педиатрии. — 2011; 10 (1): 103–105.
8. Глуховец Б.И. Компенсаторные и патологические реакции плода при хронической фетоплацентарной недостаточности // Архив патологии. — 2008; 2: 59–62.
9. Основы перинатологии: учебник / под ред. Н.П. Шабалова, Ю.Ф. Цвелева. — М.: Медпресс-информ, 2004. — С. 327–340.
10. Котлукова Н.П., Симонова Л.И., Жданова А.А. и др. Современные представления о механизмах развития кардиоваскулярной патологии у детей раннего возраста // Рос. вест. перинат. и педиатр. — 2003; 3: 28–33.
11. Pelletier-Leroy B., Nombalais M.F., Verrielle V., Mouzard A. Heart and sudden infant death. Anatomopathological study of 100 cases // Arch. Pediatr. — 1995; 2 (10): 965–972.
12. Matturri L., Ottaviani G., Ramos S.Y., Rossi L. Sudden infant death syndrome (SIDS): a study of cardiac conduction system // Cardiovascular Pathology. — 2000; 9 (3): 137–145.
13. Справочник-путеводитель практикующего врача: 2000 болезней от А до Я / под ред. И.Н. Денисова, Э.Г. Улумбекова. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 1998. — С. 810–811.
14. Юнусова Ю.Р. Патологическая анатомия и морфогенез сердца при синдроме внезапной детской смерти: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 2010.
15. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Внутриутробная смерть жизнеспособного плода: нозология, этиология, диагностика. — СПб., 2010.
16. Willinger M. SIDS prevention // Pediatr. Annals. — 1995; 24: 358–364.
17. Кельмансон И.А. Синдром внезапной смерти грудных детей: факты, гипотезы, перспективы // Рос. вест. перинат. и педиатр. — 1996; 1: 50–55.
18. Кельмансон И.А. Сон, апноэ и риск нарушений ритма сердца у детей // Рос. вест. перинат. и педиатр. — 2000; 3: 30–34.
19. Perticone F., Ceravolo R., Maio R. et al. Heart rate variability and sudden infant death syndrome // Pacing. Clin. Electrophysiol. — 1990; 13 (12): 2096–2099.
20. Perticone F., Ceravolo R., Mattioli P.L. Prolonged QT interval; a marker of sudden infant death syndrome? // Clin. Cardiol. — 1991; 14 (5): 417–421.

А.В. Шайтарова¹, Е.Б. Храмова², Л.А. Суплотова²

¹ Тюменская областная клиническая больница

² Тюменская государственная медицинская академия

Дискуссионные вопросы влияния глюкокортикоидной терапии беременных на здоровье детей

Контактная информация:

Шайтарова Анна Владимировна, врач-детский эндокринолог Тюменской областной клинической больницы

Адрес: 625023, Тюмень, ул. Котовского, д. 55, тел.: (3452) 28-77-15, e-mail: annashaytarova@mail.ru

Статья поступила: 01.09.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Синтетические глюкокортикоиды применяются в терапии беременных женщин с угрозой преждевременных родов или высоким риском врожденной дисфункции коры надпочечников у плода. В настоящее время доказано снижение показателей смертности недоношенных детей под влиянием такой терапии, а также уменьшение вирилизации наружных гениталий и мозга у плодов женского пола с врожденной дисфункцией коры надпочечников. В последнее десятилетие безопасность применения синтетических глюкокортикоидов у беременных является предметом активных дискуссий ввиду возможных неблагоприятных последствий воздействия дексаметазона на плод и здоровье будущего ребенка. Результаты исследований на моделях животных демонстрируют, что применение синтетических глюкокортикоидов опосредованно через плаценту оказывает влияние на развитие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы плода. В результате подобного воздействия у потомства отмечена гиперактивность (гиперреактивность) гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, артериальная гипертензия, склонность к развитию метаболического синдрома, изменение поведения и снижение познавательных способностей. Исследования отдаленных последствий глюкокортикоидной терапии беременных женщин у детей немногочисленны и противоречивы.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, беременность, отдаленные последствия, поведение, дети.

Более двух десятилетий синтетические глюкокортикоиды широко используются в мировой практике акушерства. С середины 1980-х годов применяется пренатальная терапия дексаметазоном XX-плодов с классическим вариантом дефицита 21-гидроксилазы с целью предотвращения вирилизации наружных гениталий и влияния избытка андрогенов на половую дифференцировку мозга. С 1996 г. в России внедрена практика применения глюкокортикоидов у женщин на 24–34-й неделях гестации при угрозе невынашивания

для улучшения созревания системы сурфактанта у плода и предупреждения развития синдрома дыхательных расстройств у новорожденных. С начала 90-х годов на отдельных территориях РФ синтетические глюкокортикоиды применяются у женщин с подозрением на неклассическую форму дефицита 21-гидроксилазы при угрозе невынашивания беременности и измененных показателях адреналовых андрогенов на ранних сроках гестации. В частности, на территории Тюменской области за период 2002–2004 гг. супрес-

A.V. Shaytarova¹, Ye.B. Khramova², L.A. Suplotova²

¹ Tyumen Regional Clinical Hospital

² Tyumen State Medical Academy

Discussion questions of influence of corticosteroid treatment in pregnant women on children's health

Synthetic corticosteroids are used in treatment of pregnant women with threat of premature birth or high risk of inborn dysfunction of adrenal cortex (IDAC) in fetus. The treatment results in the decrease of mortality of premature children and lessening of virilization of external genitals and brain in female fetus with IDAC. The safety of synthetic corticosteroids is actively discussed during last decade because of possible unfavorable effects of dexamethasone on fetus status and health of future child. Results of studies with animal models show effect of synthetic corticosteroids influences hypothalamus-hypophysis-adrenal gland system of fetus mediately through placenta. As a result, hyperactivity of hypothalamus-hypophysis-adrenal gland system, arterial hypertension, tendency to metabolic syndrome, alteration of behavior and decrease of cognitive function in generation was shown. There are only few studies of long-term effects of treatment with corticosteroids in pregnant women, they are contradictory.

Key words: corticosteroids, pregnancy, long-term effects, behavior, children.

сивная глюкокортикоидная терапия при подозрении на неклассическую форму дефицита 21-гидроксилазы была проведена у 24,8 % беременных [1].

Отношение мировой медицинской общественности к пренатальной терапии синтетическими глюкокортикоидами неоднозначно. Предметом активных дискуссий становятся возможные побочные эффекты воздействия дексаметазона на плод в различные периоды онтогенеза, повышающие в последующем риск развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, поведенческой адаптации в течение острого стресса [2, 3], изменения поведения и познавательных способностей [4–7].

Известно, что центральная нервная система (ЦНС) высокочувствительна к влиянию различных тератогенных агентов в течение эмбрионального периода. Характер поражения ЦНС обусловлен периодом эмбрионального развития, в котором имело место неблагоприятное воздействие. Явная нейротоксичность может быть ассоциирована с глубокими нарушениями структуры и функции ЦНС. Субклиническая нейротоксичность выражается умеренной задержкой развития и снижением таких показателей, как вербальная рабочая память, когнитивные способности, визуальное и пространственное восприятие и мышление, концентрация внимания и «отвлекаемость», способность к подавлению импульсов, конструктивность мышления [8, 9]. Опасность субклинических расстройств функции ЦНС заключается в неблагоприятном влиянии на повседневную жизнь ребенка и неэффективности рутинных нейрофизиологических исследований в выявлении этих расстройств [10].

Глюкокортикоиды влияют на нормальное развитие мозга плода, воздействуя на процессы пролиферации клеток, роста и дифференцировки нейронов [11, 12]. Их влияние реализуется посредством двух типов глюкокортикоидных рецепторов: минералокортикоидных (М-Рц) и глюкокортикоидных (ГК-Рц), которые локализованы в областях мозга, связанных со стрессорной реакцией и играющих важную роль в формировании эмоций и когнитивных способностей — область CA1 гиппокампа, зубчатая извилина, ядра миндалины, медиальная префронтальная кора. Воздействие избытка глюкокортикоидов на плод обусловлено несколькими причинами: стресс у матери или лечение ее синтетическими глюкокортикоидами [13]. Пренатальное увеличение уровня стрессовых гормонов матери и/или плода ведет к необратимым неблагоприятным последствиям в последующей жизни новорожденного [14–17]. Гормональный сигнал глюкокортикоидов, оказывая влияние на развитие ЦНС плода [12], может потенцировать программирование функций мозга на длительный период времени и даже на всю последующую жизнь [2], что позволяет говорить об импринтинге. Повышение концентрации кортизола в период созревания гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы плода в последние недели беременности вызывает гиперреактивность этой системы опосредованно через перманентную десенсибилизацию глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе и последующее ослабление системы обратной отрицательной связи гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Гиперреактивность этой системы по отношению к стрессорным факторам в последующей жизни ассоциировано с расстройством активности нейротрансмиттерных систем (таких, как допаминергическая, серотонинергическая, GABA-эргическая) и предрасполагает к возникновению некоторых когнитивных нарушений, расстройствам целенаправленного поведения, депрессий и тревожных состояний [2].

Немногочисленные исследования последствий экзогенного воздействия синтетических глюкокортикоидов у детей обусловлены в большей мере этическими причинами. Цель проведенных исследований — изучение влияния синтетических глюкокортикоидов на фетальное программирование и риск развития метаболического синдрома у детей, матери которых получали синтетические глюкокортикоиды в период гестации при повышенном риске преждевременных родов или наличии врожденной дисфункции коры надпочечников у плодов женского пола. Несомненно, последствия применения синтетических глюкокортикоидов в значительной степени определяются видом препарата, дозой и длительностью курса, а также сроком гестации, в который начата терапия [11, 12, 18–21].

Данные, полученные в исследованиях, весьма противоречивы. Так, длительное исследование отдаленных последствий короткого курса лечения бетаметазоном 30-летних мужчин и женщин демонстрирует отсутствие влияния на неврологические, кардиоваскулярные, психические или когнитивные функции [18, 19]. Однако недавно опубликованные сведения свидетельствуют о случаях развития инсулинорезистентности (чаще у женщин) через 30 лет после антенатального воздействия бетаметазоном [18]. При изучении поведения и познавательных способностей у дошкольников, подвергшихся длительному антенатальному курсу лечения бетаметазоном (в сравнении с детьми, получившими бетаметазон однократно), зарегистрированы признаки гиперактивности, расстройства внимания и экстернальные проблемы. Нарушения основных интеллектуальных способностей у детей в том и другом случае не выявлено [20, 21]. У детей школьного возраста, получивших дексаметазон постнатально (в течение недели) по поводу респираторного дистресс-синдрома, выявлено скудное моторное развитие и низкие показатели IQ в сравнении с контрольной группой (плацебо) [22]. При исследовании отдаленных последствий применения дексаметазона в период внутриутробного развития у детей с повышенным риском врожденной дисфункции коры надпочечников проводили оценку показателей поведения и темперамента [23], долгосрочной памяти, познавательной деятельности и моторного развития; изменения показателей в сравнении с контрольной группой не зарегистрированы [24, 25]. Однако отмечены негативные эффекты антенатального воздействия дексаметазона на вербальную рабочую память и осознание своих схоластических способностей, а также повышенная социальная тревожность [25].

Следует заметить, что во многих исследованиях возникали определенные проблемы в проведении нейрофизиологических тестов, связанные с чувствительностью различных оценочных методов. Большинство опросников предназначено для обнаружения грубых нарушений высшей нервной деятельности и непригодно для субклинических, слабо выраженных расстройств, которые, тем не менее, влияют на развитие ребенка [13]. Кроме того, в разных возрастных группах используются различные оценочные тесты, что вызывает определенные трудности при их сравнении.

В последнее время повышенный интерес вызывают механизмы, через которые реализуются отсроченные последствия влияния глюкокортикоидов на плод. Недавние исследования у приматов и грызунов демонстрируют программирование гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы плода под влиянием глюкокортикоидов опосредованно через модуляцию глюкокортикоидных и мине-

рало кортикоидных рецепторов [26]. Комплексы глюкокортикоидов с димерами М-Рц и ГК-Рц «узнают» одни и те же гормон-чувствительные элементы в регуляторных областях компетентных генов, поэтому общая направленность действия низких и высоких концентраций глюкокортикоидов, реализуемых, соответственно, через М-Рц и ГК-Рц в качестве транскрипционных факторов, является сходной. Однако мономерный ГК-Рц в отличие от М-Рц действует еще и в качестве транспрессора. Данная функция реализуется за счет взаимодействия ГК-Рц с другими транскрипционными факторами, такими как активирующий протеин 1 (AP-1) и цитоплазматический фактор транскрипции (NF- κ B), без связывания ГК-Рц с ДНК. Преобладание транспрессорной функции ГК-Рц над его действием в качестве транскрипционного фактора служит, вероятно, одной из причин развития болезней адаптации [4]. Кроме того, механизм онтогенетического программирования, очевидно, имеет адаптивную эволюционно-генетическую основу и способен обеспечить передачу эффекта неблагоприятного воздействия, перенесенного предками в ряду поколений [27–29].

В большинстве экспериментов на животных лечение синтетическими глюкокортикоидами обуславливало созревание системы сурфактанта легких у недоношенных новорожденных. Описаны последствия применения сверхвысоких доз глюкокортикоидов у беременных мышей, среди которых встречались кортикостероид-резистентные виды, однако не известны случаи использования подобных доз у людей. У грызунов, подверженных воздействию высоких доз кортикостероидов в антенатальном периоде, отмечалась низкая масса тела при рождении и артериальная гипертензия, гиперинсулинемия, гипергликемия, гиперактивность гипоталамо-гипофизарной-адренальной оси [30], нарушение способности приобретения навыков и расстройства памяти [31]. При изучении механизмов, опосредующих эффекты пренатального влияния синтетических глюкокортикоидов, у животных выявлены изменения в развитии переднего мозга, норадренергических и холинергических нейротрансмиттеров [32], изменение размеров и организации допаминергической системы среднего мозга с феминизацией и демаскулинизацией третичной цитоархитектуры у самцов [33]. Выявлено также истощение познавательной деятельности и заторможенность у некоторых

видов грызунов, подвергшихся пренатальной терапии дексаметазоном в течение всего срока гестации, включая последние ее недели [12].

При изучении последствий применения высоких доз дексаметазона (120–200 мкг/кг) с середины гестации до родов у африканских вельветовых обезьян было выявлено чрезмерное повышение реакции кортизола на стресс у 12-месячного потомства (препубертатный возраст у животных). Уже к 8 мес жизни у животных развивалась артериальная гипертензия, изменялась толерантность к глюкозе и отмечалась гиперинсулинемия. Наблюдавшееся уменьшение массы В клеток у животных в возрасте 1 года могло быть причиной диабета у взрослых особей. Как и у людей, пренатальное использование дексаметазона у обезьян не оказывало эффекта на массу тела при рождении, но сочеталось с уменьшением длины бедренной кости, демонстрирующее замедление процессов эмбрионального роста. Доказано, что применение дексаметазона в дозе 50 мкг/кг не имеет каких-либо значимых последствий [26]. При изучении отсроченных эффектов небольших доз дексаметазона (20 мкг/кг), назначенных овцам на ранних сроках гестации, также не выявлено каких-либо неблагоприятных последствий (в т.ч. изменения артериального давления) у 2-летнего потомства [34].

Таким образом, большинство исследований на моделях животных показало, что применение синтетических глюкокортикоидов в период гестации приводит к необратимым нейроэндокринным последствиям у потомства, характеризующимся эффектами запечатления (импринтинг), программирования поведения и определенных психологических функций на длительный период времени и даже на всю последующую жизнь [2]. В то же время известно, что не только этапы эмбриогенеза [12], но и локализация глюкокортикоидных рецепторов в нейронах мозга человека и животных имеют различия [35, 36]. Поэтому экстраполирование полученных на модели животных результатов возможно с серьезной поправкой. Учитывая высокую частоту применения синтетических глюкокортикоидов в период гестации у женщин с риском преждевременных родов, значительный научно-практический интерес представляет изучение отдаленных последствий подобного воздействия на развитие детей в различные периоды онтогенеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Храмова Е.Б. Эпидемиология, скрининг, диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников в Западно-Сибирском регионе. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Тюмень, 2007. — С. 39.
2. Charmandari E., Kino T., Souvatzoglou E., Chrousos G. P. Pediatric stress: hormonal mediators and human development // *Horm. Res.* — 2003; 59 (4): 161–179.
3. Lupien S.J., Wilkinson C.W., Briere S. et al. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations // *Psychoneuroendocrinology*. — 2002; 27 (3): 401–416.
4. Kapoor A., Petropoulos S., Matthews S.G. Fetal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function and behavior by synthetic glucocorticoids // *Brain. Res. Rev.* — 2008; 57: 586–595.
5. Weinstock M. Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring // *Prog. Neurobiol.* — 2001; 65 (5): 427–451.
6. Huizink A.C., Mulder E.J., Buitelaar J.K. Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? // *Psychol. Bull.* — 2004; 130 (1): 115–142.
7. Rice F., Jones I., Thapar A. The impact of gestational stress and prenatal growth on emotional problems in offspring: a review // *Acta. Psychiatr. Scand.* — 2007; 115 (3): 171–183.
8. Dietrich K.N. Environmental neurotoxicants and psychological development. In: *Pediatric Neuropsychology: Research, Theory and Practice*. Yeates K.O., Ris M.D., Taylor H.G., Ed. — New York: The Guilford Press: 2000. — P. 206–234.
9. Belanoff J.K., Gross K., Yager A., Schatzberg A.F. Corticosteroids and cognition // *J. Psychiatr. Res.* — 2001; 35 (3): 127–145.
10. Dennis M. Childhood medical disorders and cognitive impairment: biological risk, time, development, and reserve. In: *Pediatric Neuropsychology: Research, Theory, and Practice*, Yeates K.O., Ris M.D., Taylor H.G., Ed. — New York: The Guilford Press: 2000. — P. 206–234.
11. Matthews S.G. Antenatal glucocorticoids and the developing brain mechanisms of action // *Semin. Neonatol.* — 2001; 6 (4): 309–317.
12. McEwen B., Chao H., Spencer R. et al. Corticosteroid receptors in brain: relationship of receptors to effects in stress and aging // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1987; 512: 394–401.
13. Lajic S., Wedell A., Bui T.H. et al. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998; 83 (11): 3872–3880.
14. Seckl J.R., Meaney M.J. Glucocorticoid programming // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2004; 1032: 63–84.

15. Barker D.J. In utero programming of chronic disease // Clin. Sci. (Lond). — 1998; 95 (2): 115–128.
16. Barker D.J. Intrauterine programming of adult disease // Mol. Med. Today. — 1995; 1 (9): 418–423.
17. Barker D.J., Eriksson J.G., Forsen T., Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis // Int. J. Epidemiol. — 2002; 31 (6): 1235–1239.
18. Dalziel S.R., Walker N.K., Parag V. et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial // Lancet. — 2005; 365 (9474): 1856–1862.
19. Dalziel S.R., Lim V.K., Lambert A. et al. Antenatal exposure to betamethasone: psychological functioning and health related quality of life 31 years after inclusion in randomised controlled trial // BMJ. — 2005; 331 (7518): 665.
20. French N.P., Hagan R., Evans S.F. et al. Repeated antenatal corticosteroids: effects on cerebral palsy and childhood behavior // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2004; 190 (3): 588–595.
21. Wapner R.J., Sorokin Y., Mele L. et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids // N. Engl. J. Med. — 2007; 357 (12): 1190–1198.
22. Yeh T.F., Lin Y.J., Lin H.C. et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity // N. Engl. J. Med. — 2004; 350 (13): 1304–1313.
23. Trautman P.D., Meyer-Bahlburg H.F., Postelnek J., New M.I. Effects of early prenatal dexamethasone on the cognitive and behavioral development of young children: results of a pilot study // Psychoneuroendocrinology. — 1995; 20 (4): 439–449.
24. Meyer-Bahlburg H.F., Dolezal C., Baker S.W. et al. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004; 89 (2): 610–614.
25. Hirvikoski T., Nordenstrom A., Lindholm T. et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007; 92 (2): 542–548.
26. De Vries A., Holmes M.C., Heijnis A. et al. Prenatal dexamethasone exposure induces changes in nonhuman primate offspring cardiometabolic and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function // J. Clin. Invest. — 2007; 117 (4): 1058–1067.
27. Дыгало Н.Н. Психонейроэндокринные свойства взрослого организма предопределяются особенностями экспрессии генов в раннем онтогенезе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2007; 93 (11): 1229–1235.
28. Drake A.J., Walker B.R. The intergenerational effects of fetal programming: nongenomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk // J. Endocrinol. — 2004; 180 (1): 1–16.
29. Drake A.J., Walker B.R., Seckl J.R. Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2005; 288 (1): 34–38.
30. Seckl J.R. Prenatal glucocorticoids and long-term programming // Eur. J. Endocrinol. — 2004; 151 (3): 49–62.
31. Emgard M., Paradisi M., Pirondi S. et al. Prenatal glucocorticoid exposure affects learning and vulnerability of cholinergic neurons // Neurobiol. Aging. — 2007; 28 (1): 112–121.
32. Kreider M.L., Aldridge J.E., Cousins M.M. et al. Disruption of rat forebrain development by glucocorticoids: critical perinatal periods for effects on neural cell acquisition and on cell signaling cascades 41 mediating noradrenergic and cholinergic neurotransmitter / neurotrophic responses // Neuropsychopharmacology. — 2005; 30 (10): 1841–1855.
33. Slotkin T.A., Kreider M.L., Tate C.A., Seidler F.J. Critical prenatal and postnatal periods for persistent effects of dexamethasone on serotonergic and dopaminergic systems // Neuropsychopharmacology. — 2006; 31 (5): 904–911.
34. Dodic M., Tersteeg M., Jefferies A. et al. Prolonged low-dose dexamethasone treatment, in early gestation, does not alter blood pressure or renal function in adult sheep // J. Endocrinol. — 2003; 179 (2): 275–280.
35. Patel P.D., Lopez J.F., Lyons D.M. et al. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain // J. Psychiatr. Res. — 2000; 34 (6): 383–392.
36. Sanchez M.M., Young L.J., Plotsky P.M., Insel T.R. Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation // J. Neurosci. — 2000; 20 (12): 4657–4668.

В помощь педиатру!



**Рекомендуется
приучать ребенка
к горшку в возрасте
около 18 месяцев**

Признаки готовности:

- ☐ ребенок остается сухим больше 2 часов подряд в дневное время;
- ☐ акты дефекации становятся регулярными и предсказуемыми;
- ☐ ребенок умеет ходить и в состоянии самостоятельно садиться на горшок;
- ☐ ребенок знает и понимает, для чего предназначен горшок и/или унитаз;
- ☐ у ребенка имеется фразовая речь (не менее чем из двух слов);
- ☐ ребенок начинает демонстрировать свою независимость при помощи слова «нет»;
- ☐ ребенок понимает и готов следовать инструкциям родителей;
- ☐ жестами или словами ребенок в состоянии сигнализировать о потребности в осуществлении физиологического акта;
- ☐ ребенок умеет самостоятельно снимать трусы, подгузник, колготки при попытке воспользоваться горшком;
- ☐ ребенок демонстрирует нежелание ходить в запачканном подгузнике;
- ☐ ребенок проявляет интерес к подражанию действиям других членов семьи в туалете.

**Рекомендуется
начинать приучение
ребенка к горшку
в возрасте около
18 месяцев**

www.pediatr-russia.ru

С.К. Матело¹, Т.В. Купец¹, А.И. Жардецкий², Л.Н. Полянская³

¹ Группа компаний «Диарси», Москва

² Детская стоматологическая поликлиника, Минск, Белоруссия

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Белоруссия

Медицинская эффективность детских кальций-фосфатсодержащих зубных паст и зубных паст с низкой концентрацией фтора: результаты двухлетней программы контролируемой чистки зубов

Контактная информация:

Купец Татьяна Владимировна, директор департамента науки и медицинских программ группы компаний «Диарси»

Адрес: 123592, Москва, ул. Кулакова, д. 20, стр. 1г, тел.: (495) 781-92-03, e-mail: kupets@wdsfab.ru

Статья поступила: 01.04.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Двухлетняя программа контролируемой чистки зубов, проведенная среди младших школьников, показала высокую эффективность активного применения зубной пасты, содержащей кальций-фосфатный комплекс, и паст с низкой концентрацией фтора. Отмечено улучшение индекса гигиены OHI-S на 53–57%, десневого индекса GI — на 57–73%, снижение прироста кариеса постоянных зубов — на 29–32%. Реминерализующие безфтористые зубные пасты, пасты с аминофторидом ($F^- = 500 \text{ ppm}$) и фторидом натрия ($F^- = 1000 \text{ ppm}$) одинаково эффективно улучшают здоровье полости рта школьников.

Ключевые слова: школьники, профилактика заболеваний полости рта, зубные пасты.

По результатам многочисленных исследований, во многих странах мира определена высокая эффективность фторсодержащих зубных паст в профилактике кариеса зубов [1]. Однако в ряде стран существуют так называемые зоны эндемического флюороза. Применение фторсодержащих зубных паст в таких очагах едва ли допустимо. В медицинских кругах достаточно часто

высказывается мысль о необходимости ограничивать применение фторсодержащих средств гигиены у детей дошкольного возраста, которые проглатывают до 60% зубной пасты [2, 3]. Это приводит к поступлению в организм избыточного количества фтора, что в условиях оптимального и даже пониженного содержания фтора в питьевой воде может привести к возникновению

S.K. Matelo¹, T.V. Kupets¹, A.I. Zhardetskiy², L.N. Polyanskaya³

¹ Diarsi Group, Moscow

² Children's Dental Clinic, Minsk, Byelorussia

³ Byelorussia State Medical University, Minsk

Medical efficacy of children's calcium-phosphate toothpastes and toothpastes with low fluoride concentration: results of two-year program of controlled teeth cleaning

Two-year program of controlled tooth cleaning in group of younger schoolchildren showed high efficacy of active use of toothpaste with calcium-phosphate complex and toothpaste with low fluoride concentration. Oral hygiene index (OHI) increased in 57–73%, caries increment of permanent teeth decreased in 29–32%. Remineralizing toothpastes without fluoride, pastes with aminofluoride ($F^- = 500 \text{ ppm}$) and sodium fluoride ($F^- = 1000 \text{ ppm}$) have similar effect in improvement of health of oral cavity in schoolchildren.

Key words: schoolchildren, prophylaxis of oral cavity diseases, toothpastes.

флюороза. Так, например, А. Мomeni и соавт. наблюдали флюороз созревающей эмали постоянных зубов у детей, которые использовали фторсодержащие пасты сразу же после прорезывания временных зубов [4]. Помимо флюороза избыточное поступление фтора в организм оказывает негативное влияние на организм в целом. В доступных цитируемых международных изданиях можно найти публикации, в которых отмечено, что избыток фторидов подавляет функциональную активность иммунной и эндокринной систем, повышает риск развития гипопаратиреоидизма щитовидной железы [5–7]. У маленьких детей зубная паста является более значимым источником поступления фтора в организм, чем продукты питания. Это связано с отсутствием навыка сплевывания пасты в процессе чистки зубов.

Однако стоматологи высказывают опасение, что отказ от применения фторсодержащих зубных паст приведет к ухудшению и без того непростой эпидемиологической ситуации по кариесу зубов. Поможет в решении этого разногласия только оценка клинической эффективности имеющихся на рынке гигиенических средств, не содержащих фтор или содержащих его в низких концентрациях. В соответствии с требованиями экспертов ВОЗ, для подтверждения эффективности гигиенического средства клинические наблюдения должны проводиться в течение двух лет на большой группе испытуемых с регулярным контролем гигиенического состояния полости рта и оценкой прироста кариеса зубов [1].

Несколько лет назад в России и Белоруссии были зарегистрированы новые детские зубные пасты серии R.O.C.S. (ЕвроКосМед, Россия) с низкой концентрацией фторида и комплексом минеральных веществ без фтора. Руководствуясь рекомендацией ВОЗ о том, что медицинская эффективность зубных паст определяется в конкретной ситуации [1], проведена клиническая апробация в школьной программе контролируемой чистки зубов с 2007 по 2009 гг. в Минске и Бобруйске. Установлена высокая медицинская эффективность безфтористых детских зубных паст, в составе которых имеется активный минерализирующий комплекс MINERALIN Kids (глицерофосфат кальция, хлорид магния, ксилит — 12%), и зубных паст с комплексом AMIFLUOR (аминофторид Olafuor — 500 ppm F⁻, ксилит — 10%). Отмечено улучшение гигиены полости рта и снижение интенсивности хронических гингивитов [8, 9], наблюдалась тенденция уменьшения прироста кариеса постоянных зубов [10, 11]. Длительных клинических исследований, позволяющих сравнить медицинскую эффективность безфтористых минерализирующих систем с фторсодержащими зубными пастами в профилактике кариеса зубов, в Белоруссии ранее не проводили.

Целью настоящего исследования явилось изучение медицинской эффективности безфтористых минерализирующих детских зубных паст и паст с низким содержанием фтора в виде аминофторида в улучшении стоматологического статуса младших школьников.

В начале программы приняли участие 810 учащихся 1-х классов в возрасте 6–7 лет. Полностью закончили программу 726 (90%) участников: 180 школьников, использовавших детскую зубную пасту R.O.C.S. kids без фтора с комплексом MINERALIN Kids («Фруктовый рожок»); 188 — ту же пасту с комплексом AMIFLUOR — 500 ppm F⁻ («Малина-Клубника»); 185 — зубную пасту Colgate Looney Tunes с фторидом натрия — 1000 ppm F⁻ («активный контроль») и 173 школьника, которым было обеспечено санитарное просвещение («пассивный контроль»). Реализация программы осуществлялась в 6 школах Минска и 3 школах Бобруйска. Школы с клиническими и контрольными группами детей были расположены в районах примерно с одинаковым качеством воды и пищевых продуктов.

Чистка зубов зубной щеткой и зубной пастой была организована в школе 6 дней в неделю после второго завтрака. Учителя выдавливали исследуемую зубную пасту на зубную щетку в объеме ~ 1 мл (или толщиной слоя 0,5 см) и следили за выполнением процедуры чистки зубов в течение 3 мин. Участие детей в школьной программе контролируемой гигиены полости рта было согласовано с родителями и осуществлялось в рамках действующей Национальной программы профилактики кариеса зубов и болезней пародонта, утвержденной Минздравом РБ в 1998 г.

Стоматологические осмотры проводились в школах в одинаковых условиях, в стоматологическом кресле, одной и той же бригадой стоматологов. При первом стоматологическом осмотре детей регистрировались индекс гигиены рта OHI-S (Green-Vermillion, 1964), десневой индекс GI (Loe-Silness, 1963) и индекс КПУ (К — кариозные, П — пломбированные, У — удаленные зубы), отражающие интенсивность кариеса постоянных зубов. Повторные осмотры проведены через 6, 12 и 24 мес с момента начала программы.

Оценка индекса гигиены рта OHI-S

В группе детей, использовавших для чистки зубов зубную пасту без фтора с комплексом MINERALIN Kids, исходный OHI-S составил $1,74 \pm 0,37^1$. Через 6 мес контролируемой чистки зубов показатель снизился в среднем на 35% ($p < 0,001$), через 12 мес — на 52% ($p < 0,001$), через 24 мес — на 57% ($p < 0,001$) (табл. 1). В группе детей, использовавших зубную пасту с комплексом AMIFLUOR, через указанные промежутки времени индекс гигиены OHI-S уменьшился на 34, 38 и 53%, соответственно (во всех случаях $p < 0,001$). В группе детей «активного контроля», использовавших зубную пасту с фторидом натрия — на 36, 44 и 61% (во всех случаях $p < 0,001$). В группе детей «пассивного контроля», т.е. не принявших участие в программе контролируемой чистки зубов в школе, через 6 мес также произошло снижение индекса гигиены OHI-S на 11% ($p < 0,01$), через 12 мес — на 26% ($p < 0,001$), через 24 мес — на 32% ($p < 0,001$; см. табл. 1).

¹ Здесь и далее количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение.

Таблица 1. Динамика индекса гигиены рта (ОHI-S) у 6–7-летних детей, участвовавших в 24-месячной школьной программе контролируемой чистки зубов

Группы	Количество детей	Значения индекса ОHI-S			
		исходно	через 6 мес	через 12 мес	через 24 мес
MINERALIN Kids	180	1,74 ± 0,37	1,12 ± 0,26	0,83 ± 0,20	0,75 ± 0,27
AMIFLUOR	188	1,66 ± 0,46	1,10 ± 0,27	1,03 ± 0,45	0,78 ± 0,21
Активный контроль	185	1,70 ± 0,32	1,08 ± 0,21	0,95 ± 0,46	0,66 ± 0,13
Пассивный контроль	173	1,71 ± 0,30	1,53 ± 0,38	1,26 ± 0,21	1,17 ± 0,29

При сравнении медицинской эффективности зубных паст с комплексами MINERALIN Kids и AMIFLUOR в снижении индекса гигиены рта ОHI-S у детей не установлено достоверных различий через 6 мес чистки зубов ($p > 0,50$). Через 12 мес наблюдений отмечена лучшая эффективность MINERALIN Kids по сравнению с AMIFLUOR ($p < 0,01$), однако через 24 мес это различие нивелировалось. При сравнении медицинской эффективности зубных паст R.O.C.S. kids с «активным контролем» через 6 мес чистки зубов значения индекса ОHI-S в сравниваемых группах статистически не отличались. Через 12 мес чистки зубов значения индекса ОHI-S у детей, использовавших зубную пасту с фторидом натрия, занимали среднее положение между значениями показателей в группах MINERALIN Kids и AMIFLUOR. Через 24 мес в группе «фторида натрия» снижение показателя ОHI-S не отличалось от такового в группе MINERALIN Kids и было большим, чем в группе AMIFLUOR. Однако, с клинической точки зрения, указанные различия не существенны и не дают оснований для выделения какой-либо зубной пасты в качестве лучшей по сравнению с другими. Значения ОHI-S у детей группы «пассивного контроля» были существенно ниже значений индекса у детей во всех 3-х группах активной чистки зубов. Однако, важно отметить, что и у детей группы «пассивного контроля» наблюдалось постепенное улучшение гигиены рта ($p < 0,001$). Очевидно, положительный эффект имели уроки здоровья и обучения детей правилам чистки зубов в «контрольных» школах.

Оценка десневого индекса GI

Исходные значения индекса GI через 6, 12 и 24 мес снизились в группе детей, использовавших для чистки зубов зубную пасту без фтора с комплексом MINERALIN Kids, — на 29% ($p < 0,001$), 40% ($p < 0,01$), 57% ($p < 0,001$); в группе, использовавшей зубную пасту с комплексом AMIFLUOR, — на 25% ($p < 0,01$), 34% ($p < 0,001$) и 73%

($p < 0,01$); в группе детей «активного контроля» — на 29% ($p < 0,01$), 45% ($p < 0,001$) и 51% ($p < 0,001$), соответственно. В группе детей «пассивного контроля» снижение десневого индекса GI через 6 мес не отмечено ($p > 0,25$), через 12 мес величина индекса снизилась в среднем на 14% от исходного уровня ($p < 0,05$), через 24 мес — на 32% ($p < 0,05$) (табл. 2).

Медицинская эффективность зубных паст R.O.C.S. kids в снижении десневого индекса у детей через 6 мес чистки зубов была одинаковой ($p > 0,25$). Через 12 мес наблюдений снижение десневого индекса у детей в группах MINERALIN Kids и AMIFLUOR составило 40 и 34% ($p < 0,01$); через 24 мес — 57 и 73% ($p < 0,01$), соответственно. Возможно, что аминофторид в составе зубной пасты AMIFLUOR оказывает дополнительный противовоспалительный эффект. При сравнении медицинской эффективности зубных паст R.O.C.S. kids с данными группы «активного контроля» через 6 мес чистки зубов по показателю индекса GI статистически значимых различий обнаружено не было. Через 12 мес чистки зубов уровень GI в группе детей, использовавших пасту с фторидом натрия, уменьшился более заметно, однако через 24 мес эта тенденция не сохранилась. Величина индекса GI у детей группы «пассивного контроля» также снизилась, однако это снижение было медленным и существенное уменьшение интенсивности признаков гингивита было отмечено только к концу программы.

Оценка индекса КПУ

В группе детей, использовавших для гигиены рта зубную пасту без фтора с комплексом MINERALIN Kids, исходный КПУ постоянных зубов через 24 мес увеличился на 0,66; в группе, использовавшей пасту с комплексом AMIFLUOR, — на 0,58; в группе «активного контроля» — на 0,56; в группе «пассивного контроля» — на 0,94 (табл. 3). По сравнению с группой «пассивного контроля»

Таблица 2. Динамика десневого индекса GI у 6–7-летних детей, участвовавших в 24-месячной школьной программе контролируемой чистки зубов

Группы	Количество детей	Значения индекса GI			
		исходно	через 6 мес	через 12 мес	через 24 мес
MINERALIN Kids	180	0,79 ± 0,39	0,56 ± 0,20	0,47 ± 0,11	0,34 ± 0,10
AMIFLUOR	188	0,80 ± 0,45	0,60 ± 0,27	0,53 ± 0,17	0,22 ± 0,12
Активный контроль	185	0,76 ± 0,30	0,54 ± 0,21	0,42 ± 0,18	0,37 ± 0,10
Пассивный контроль	173	0,74 ± 0,28	0,71 ± 0,26	0,64 ± 0,19	0,50 ± 0,11



R.O.C.S.
REMINERALIZING ORAL CARE SYSTEMS

Умные зубные пасты!



СИСТЕМА
БЕЗОПАСНОЙ
ЧИСТКИ ЗУБОВ

Любое дело – по зубам!

Улыбка – главный инструмент
в каждой профессии

Сохраните улыбку малыша с младенчества!

Используйте для своих детей максимально безопасные и эффективные продукты R.O.C.S.

Зубные пасты R.O.C.S.® Baby, нежная формула которых состоит из высококачественных растительных БИО-компонентов, эффективно улучшают гигиену, нормализуют состав микрофлоры полости рта, снимают воспаление десен, защищают зубы от кариеса*. Безопасны при проглатывании, т.к. не содержат фтора, антисептиков, лаурилсульфата натрия и парабенов.

Новинка! Зубные щетки R.O.C.S.® Baby для детей от 0 до 3 лет. Высококачественные материалы, экстра мягкое волокно щетины с тройной полировкой кончиков, изготовленная из безопасного пластика Terluxe® (концерн BASF, Германия) ручка-кусалка, чья форма разработана специально для детей - все вместе – система безопасной чистки зубов для вашего малыша.



На правах рекламы. Товар сертифицирован.

*Подтверждено клиническими исследованиями



www.rocs.ru



ОДОБРЕНО
Национальной Академией
эстетической стоматологии

Таблица 3. Динамика значений индекса КПУ у 6–7-летних детей, участвовавших в 24-месячной контролируемой чистке зубов

Группы	Значения индекса КПУ		Редукция прироста КПУ по сравнению с контролем
	исходно	через 24 мес	
MINERALIN Kids (n = 180)	0,29 ± 1,25	0,95 ± 1,12	-0,41 (30%)*
AMIFLUOR (n = 188)	0,35 ± 1,52	0,93 ± 1,13	-0,43 (32%)*
Активный контроль (n = 185)	0,40 ± 1,31	0,96 ± 1,24	-0,40 (29%)*
Пассивный контроль (n = 173)	0,42 ± 1,16	1,36 ± 1,28	–

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателем в группе «пассивного контроля».

у детей, участвовавших в программе контролируемой чистки зубов, редукция прироста КПУ постоянных зубов через 24 мес была выше в среднем на 29–32%.

При сравнении медицинской эффективности зубных паст с комплексами MINERALIN Kids и AMIFLUOR по показателю среднего КПУ зубов через 24 мес статистически значимых различий не установлено ($p > 0,50$). При сравнении медицинской эффективности зубных паст R.O.C.S. kids с показателем в группе «активного контроля» различий в редукции прироста КПУ постоянных зубов также не обнаружено, что указывает примерно на одинаковый противокариозный эффект апробированных зубных паст. В то же время применение зубных паст с пониженным содержанием фтора, равно как и пасты с фторидом натрия, позволило добиться более значительной редукции прироста кариеса зубов по сравнению с группой «пассивного контроля» (на 29–32%).

Заключение

Детские зубные пасты с комплексами MINERALIN Kids (без фтора) и AMIFLUOR ($F^- = 500$ ppm) в двухлетней программе контролируемой чистки зубов представля-

ют собой высокоэффективные средства гигиены рта младших школьников. Применение детских зубных паст R.O.C.S. kids позволило добиться снижения индексов гигиены рта ОНI-S, десневого GI и КПУ. Медицинская эффективность зубных паст R.O.C.S. в улучшении гигиены полости рта, состоянии десен и профилактике кариеса при длительном применении сравнима с результатами применения зубной пасты, содержащей фторид натрия ($F^- = 1000$ ppm). В целом, результаты исследования продемонстрировали тот факт, что в настоящее время для детей существует альтернатива фторсодержащим средствам гигиены полости рта. Зубные пасты без фтора могут применяться как средство выбора в регионах с эндемическим флюорозом в случае, когда родители не могут контролировать правильное применение фторсодержащих средств гигиены, а также при одновременном использовании нескольких профилактических средств. Сочетание аминофторида и ксилита снижает концентрацию активного фтора без потери клинической эффективности гигиенического средства, что повышает его безопасность при использовании детьми.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fluocarries and oral health. WHO Technical Report Series 846. — Geneva: World Health Organization, 1994. — 38 p.
2. Moraes S.M., Pessan J.P., Ramires I., Buzalaf M.A. Fluoride intake from regular and low fluoride dentifrices by 2–3-year-old children: influence of the dentifrice flavor // Braz. Oral. Res. — 2007; 21 (3): 234–240.
3. Conway D.I., MacPherson L.M., Stephen K.W. et al. Prevalence of dental fluorosis in children from non-water-fluoridated Halmstad, Sweden: fluoride toothpaste use in infancy // Acta Odontologica Scandinavica. — 2005; 1 (63): 56–63.
4. Momeni A., Neuhauser A., Renner N. et al. Prevalence of dental fluorosis in German schoolchildren in areas with different preventive programmes // Caries Res. — 2007; 41 (6): 437–444.
5. Hodge H.C. Notes on the effects of fluoride deposition on body tissues // Arch. Industr. Health. — 1960; 21 (4): 350–352.
6. Hillman D. et al. Hypothyroidism and anemia related to fluoride in dairy cattle // J. Dairy Science. — 1979; 62 (3): 416–423.
7. Сусликов В.Л. Геохимическая экология болезней. — М.: Гелиос АРВ, 2000; 2: 672.
8. Жардецкий А.И., Леус Л.И., Полянская Л.Н. и др. Динамика индексов GI и ОНI-S у младших школьников при контролируемой чистке зубов // Стоматология детского возраста и профилактика. — 2009; 1 (28): 17–19.
9. Леус П.А., Жардецкий А.И., Леус Л.И. и др. Результаты 12-месячной программы чистки зубов младших школьников под наблюдением учителей // Стоматологический журнал (Беларусь). — 2010; 11 (2): 117–120.
10. Жугина Л.Ф., Мушук Е.С., Каврига В.В. Медицинская эффективность детских зубных паст R.O.C.S. в снижении интенсивности кариеса зубов у младших школьников // Стоматологический журнал (Беларусь). — 2010; 11 (3): 223–224.
11. Полянская Л.Н., Жардецкий А.И. Оценка клинической эффективности зубных паст, содержащих минеральные вещества или аминофторид. В кн.: Стоматология Беларуси в новом тысячелетии/Материалы 9-й международной научно-практической конференции по стоматологии. — Минск: Минздрав Беларуси, 2010. — С. 180–182.

Авторы статьи благодарят врачей-стоматологов и учителей школ Минска и Бобруйска, принявших участие в реализации двухлетней программы контролируемой чистки зубов младшими школьниками, а также фирму ЕвроКосМед (Россия) за бесплатное предоставление средств гигиены детям.

Н.В. Орлова¹, О.В. Михайлова¹, Т.В. Захарова²¹ Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург² Детская городская больница № 19 им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург

Применение L-карнитина в комплексном лечении вегетососудистой дистонии гипотензивного типа у детей и подростков

Контактная информация:

Михайлова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детской кардиологии СПбМАПО, Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

Адрес: 193144, Санкт-Петербург, ул. Мытнинская, д. 25, тел.: (812) 710-32-23, e-mail: mikhailova50@yandex.ru

Статья поступила: 18.02.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В статье изложены основные этиопатогенетические факторы развития вегетососудистой дистонии (ВСД), наиболее частым проявлением которой является артериальная гипотензия. Определена роль артериальной гипотензии в развитии тканевой гипоксии как основной причины энергетического дефицита. Отражено значение L-карнитина в формировании энергетических соединений и обосновано применение препаратов L-карнитина в лечении детей и подростков с ВСД гипотензивного типа. Приведены собственные результаты применения L-карнитина у детей и подростков с ВСД гипотензивного типа. Отмечена положительная динамика со стороны субъективных проявлений заболевания, параметров функционального состояния вегетативной нервной системы и вагус-зависимых электрокардиологических показателей. Результаты работы позволяют оптимизировать лечение ВСД гипотензивного типа у детей и подростков.

Ключевые слова: дети, подростки, вегетососудистая дистония, L-карнитин, лечение.

Артериальная гипотония (гипотензия) — это состояние, характеризующееся стойким снижением уровня давления крови в артериальных сосудах ниже нормального. Распространенность артериальной гипотензии в детской популяции составляет от 3,1 до 20,9% [1]. Это несколько превышает показатель распростра-

ненности у них артериальной гипертензии (гипертензии) — 2,4–18% [2]. У детей и подростков первичная артериальная гипотензия служит проявлением вегетососудистой дистонии (ВСД).

ВСД — это патологическое состояние, вызываемое нарушением вегетативной регуляции функций сердца

N.V. Orlova¹, O.V. Mikhaylova¹, T.V. Zakharova²¹ Medical Academy of Postgraduate Education, St.-Petersburg² K.A. Raukhfus Children's City Hospital № 19, St.-Petersburg

L-carnitine in complex treatment of neurocirculatory hypotension in children and adolescents

The article describes main etiological and pathogenetic factors of neurocirculatory dystonia (NCD). The most frequent type of NCD is arterial hypotension. Arterial hypotension is main cause of energetic deficiency and, as a result, hypoxemia of tissues. L-carnitine plays significant role in formation of energetic compounds; consequently administration of L-carnitine to children and adolescents with neurocirculatory hypotension is reasonable. Treatment with L-carnitine results in beneficial effect on subjective symptoms of the disease, functional parameters of vegetative nervous system and vagus-dependent electrocardiologic parameters. The results of a work allow optimization of NCD treatment in children and adolescents.

Key words: children, adolescents, neurocirculatory dystonia, L-carnitine, treatment.

и сосудов, а также других органов и систем. Наиболее часто ВСД гипотензивного типа встречается у детей в препубертатный и пубертатный периоды развития. Главная причина заболевания — снижение адаптивных возможностей нервной системы у пациентов, перенесших функциональные и/или органические повреждения центрального и периферического отделов нервной системы в антенатальный, интранатальный или постнатальный периоды развития.

Главным повреждающим фактором, воздействующим в период внутриутробного развития ребенка на самую уязвимую структуру организма — центральную нервную систему (ЦНС), является гипоксия, развивающаяся чаще всего на фоне гипотензии и анемии у матери. Не менее значимы церебральные и спинальные травмы, которые ребенок получает в родах.

После рождения к повреждающим нервную систему факторам относят травмы черепа различной степени тяжести, врожденную и приобретенную патологию шейного отдела позвоночника (приводящие к изменению топографии вертебральных сосудов, и в итоге — нарушению кровоснабжения мозга), стресс, напряженное течение периода гормонального созревания в препубертатный и пубертатный периоды развития.

Фактором, определяющим развитие ВСД по симпатикотоническому или ваготоническому типу, является наследственная обусловленность вегетативных реакций на неспецифический стресс. Эта предрасположенность к определенному типу реакции особенно ярко прослеживается у детей с пониженным артериальным давлением, которые наследуют, преимущественно по материнской линии, парасимпатический тип вегетативных реакций [2, 3].

Патогенез артериальной гипотензии изучен недостаточно, тем не менее доказано, что изменения в ЦНС приводят к нарушению функционального равновесия между симпатическим и парасимпатическим отделом нервной системы в пользу последнего. Преобладание активности парасимпатического отдела нервной системы способствует нарушению ауторегуляции соотношения общего периферического сопротивления и сердечного выброса. Как известно, нормальный уровень артериального давления обеспечивает обратно пропорциональную зависимость между сердечным выбросом и периферическим сопротивлением сосудов. При артериальной гипотензии отмечается преобладание пониженного периферического сопротивления над неадекватно увеличенным или вовсе не увеличивающимся сердечным выбросом [2]. Замедление кровотока в периферических сосудах при артериальной гипотензии, как и неадекватное их кровенаполнение, способствует развитию циркуляторной, а затем и тканевой гипоксии. Тканевая гипоксия — одна из наиболее частых причин нарушения энергетического обеспечения тканей. Это состояние характеризуется нарушением ресинтеза аденозинтрифосфата (АТФ), транспорта энергии от места продукции к эффекторным структурам клеток, а также нарушением утилизации энергии АТФ. Основным источником синтеза АТФ являются жирные кислоты, которые транспортируются в митохондрии, где подвергаются β -окислению в цикле Кребса с обра-

зованием ацетилкоэнзима А, который в дальнейшем, при участии L-карнитина, используется для образования молекулы АТФ.

Активация процессов перекисного окисления и ацидоз, возникающие в результате нарушения процессов биологического окисления, могут приводить не только к нарушению функции главных энергетических органоидов клетки — митохондрий, но и к их гибели [4–6].

Основными клиническими признаками нарушения энергетического обеспечения тканей являются такие проявления, как слабость, повышенная утомляемость, сонливость, низкая работоспособность и толерантность к физическим нагрузкам. Эти симптомы, составляющие так называемый общевегетативный синдром, в той или иной степени выражены у каждого пациента с ВСД гипотензивного типа, нередко сочетаясь в различных комбинациях с клиническими признаками церебрального и кардиального синдромов. Церебральный синдром при артериальной гипотензии характеризуется головной болью, головокружением, обморочными состояниями, вегетативными кризами. Кардиальный синдром выражается кардиалгиями, нарушением ритма сердца, преимущественно в виде предсердного эктопического ритма или миграции водителя ритма по предсердиям, атриовентрикулярными блокадами, как правило, I степени, реже — II, наджелудочковыми, реже — желудочковыми, экстрасистолами. Изучение особенностей клинических проявлений ВСД гипотензивного типа позволило выделить нам клинические формы заболевания: общевегетативный, кардиальный, цереброваскулярный и кардиocereброваскулярный. Следует отметить, что многообразие и степень выраженности клинических симптомов при ВСД гипотензивного типа существенно ухудшают качество жизни пациентов и требуют длительного лечения.

Основным в лечении ВСД гипотензивного типа следует считать комплекс немедикаментозных мероприятий, направленных на восстановление функционального состояния баланса симпатического и парасимпатического отделов ЦНС (диетотерапия, двигательный режим, психотерапия, рефлексотерапия, массаж, гидротерапия).

Медикаментозное лечение артериальной гипотензии обычно начинается при неэффективности немедикаментозной терапии в течение 2 мес, тяжелых проявлениях ВСД или в силу каких-либо причин невозможности организовать в полной мере немедикаментозное лечение. Как правило, используются препараты из группы транквилизаторов, стимуляторов нервной системы, антидепрессантов, ноотропов, холинолитиков, препаратов, улучшающих мозговую гемодинамику. В последние годы большое значение придается использованию препаратов, улучшающих энергетический метаболизм клеток нервной системы и миокарда. В частности, оптимизация лечения ВСД гипотензивного типа может быть достигнута с помощью препарата L-карнитина (Карнитон).

Карнитин — природное соединение, относящееся к незаменимым веществам. Впервые карнитин был открыт 100 лет назад российскими учеными В. Гулевиным и Р. Кримбергом в экстракте из мышц млекопитающих

(лат. *carnis* — мясо). Основными функциями карнитина в организме являются:

- транспорт жирных кислот в митохондрии, где при их окислении происходит рефосфорилирование АДФ;
- модуляция внутриклеточного гомеостаза кофермента А в матриксе митохондрий;
- дезинтоксикация избытка уксусной и ряда других органических кислот;
- участие в процессе гликолиза, обмене кетоновых тел и холина.

Синтез карнитина происходит в печени и, в меньшей степени, почках. Это сложный биохимический процесс с участием многих компонентов (витаминов С, В₃, В₆, фолиевой кислоты, железа, ряда аминокислот и ферментов), дефицит хотя бы одного из которых может приводить к клинически значимым проявлениям карнитиновой недостаточности. Потребность в карнитине индивидуальна и во многом зависит от функционального состояния систем организма и от возраста. Так, при умственных, физических, эмоциональных нагрузках, в периоды интенсивного роста детей и подростков и при различных заболеваниях она повышается в 4–20 раз. Эндогенный синтез карнитина в среднем обеспечивает около 10% потребности организма, а в организме ребенка интенсивность его биосинтеза составляет лишь около 12% биосинтеза взрослого человека, обеспечивая менее 1% общей потребности. У детей в возрасте до 15 лет собственный

карнитин практически не синтезируется. Основным источником поступления карнитина в организм является пища, а именно продукты животного происхождения — молоко (в том числе материнское), мясо. Однако и пища не всегда может обеспечить возросшую при определенных условиях потребность организма в карнитине. Таким образом, очевидна необходимость использования дополнительных источников карнитина. Биологически активным является природный L-стереоизомер карнитина, поэтому в качестве пищевой добавки или лекарственного препарата должен применяться только L-карнитин. Прием препаратов L-карнитина может обеспечить оптимальную физиологическую потребность организма [7–9].

Ниже представлены результаты наблюдения за 30 детьми и подростками в возрасте 13–16 лет (19 девочек и 11 мальчиков) с артериальной гипотензией, проходившими обследование в амбулаторно-консультативном отделении ДГБ № 19 им. К. А. Раухфуса (Санкт-Петербург). При обследовании у пациентов была исключена вторичная артериальная гипотензия. Обследование включало анализ клинко-anamnestических данных, физикальный осмотр, проведение ЭКГ-исследования в клино- и ортоположении. Оценку функционального состояния вегетативной нервной системы осуществляли по трем параметрам: исходному вегетативному тону, вегетативной реактивности и вегетативному обеспечению деятельности. Анализ этих параметров проводили с помощью

Карнитон®

L-карнитин

Быстрое восстановление после болезни

- Сокращает период реконвалесценции.
- Устраняет признаки астении после перенесенных заболеваний.
- Эффективность клинически доказана*.
- Карнитон в форме раствора разрешен к применению у детей от 1 года.
- Удобен в применении: выпускается в форме концентрированного раствора и таблеток.

* Гелле Н.А., Эрдес С.И., Петухова Е.В., Путятю Т.Г., Мацукатова Б.О., Леоневская Н.М. Эффективность L-карнитина в реабилитации детей после перенесенных острых респираторных заболеваний // Вопросы практической педиатрии. — 2010. — Т. 5. — № 2. — С. 50–56.



клинико-anamnestического метода А.М. Вейна, кардиоинтервалографии и анализа гемодинамических показателей при проведении клиноортостатической пробы. Для определения толерантности к физическим нагрузкам был использован тест Руфье.

Средняя продолжительность заболевания составляла 3 года. Десять пациентов (33%) имели кардиальную, 12 (40%) — цереброваскулярную и 8 (27%) — кардио-цереброваскулярную форму ВСД гипотензивного типа. Средний уровень систолического артериального давления на момент начала наблюдения составил 85 ± 11 мм рт. ст., диастолического — 40 ± 9 мм рт. ст. У детей с разными клиническими вариантами ВСД гипотензивного типа различий в величине артериального давления отмечено не было. Все дети получали комплексную немедикаментозную терапию, которая сочетала соблюдение режима дня и питания, курсы массажа шейно-воротниковой зоны и волосистой части головы, гидротерапию с использованием лечебных ванн и контрастных обливаний в домашних условиях, адекватную физическую нагрузку не менее 10 ч в неделю. Медикаментозная терапия проводилась растительными адаптогенами. Продолжительность курса лечения составила 3 мес. Критериями эффективности считали степень выраженности субъективных проявлений обще-

невротического синдрома, динамику артериального давления, показателей ЭКГ и параметров вегетативного статуса. В начале наблюдения в терапию детей был включен L-карнитин — по 1 таблетке в сутки в течение 1-го мес. При этом 15 человек получали препарат с декабря по январь, а другие 15 — с мая по июнь.

На фоне терапии без использования L-карнитина, а также при включении этого препарата в комплексную терапию детей с ВСД гипотензивного типа не было отмечено статистически значимого повышения уровня артериального давления. Наиболее существенным можно признать влияние L-карнитина на субъективные проявления общевегетативного синдрома (табл. 1). Если у пациентов, получавших терапию без применения L-карнитина, процент улучшения таких субъективных симптомов, как вялость, сонливость, низкая работоспособность и толерантность к физическим нагрузкам, а также головная боль, головокружения и боли в области сердца, составил только 10%, то после применения L-карнитина — 66%.

Применение L-карнитина способствовало более эффективному воздействию на такие параметры функционального состояния вегетативной нервной системы, как вегетативная реактивность и вегетативное обеспечение деятельности (табл. 2). Так, если до использования L-карнитина нормализовать вегетативную реактивность

Таблица 1. Динамика клинических проявлений ВСД у детей на фоне лечения

Симптомы	До лечения, абс.	После лечения, абс. (%)	
		без применения L-карнитина	с применением L-карнитина
Вялость	30	26 (87)	5 (17)
Сонливость	27	20 (74)	2 (7)
Низкая работоспособность	30	30 (100)	7 (23)
Низкая толерантность к физическим нагрузкам	30	30 (100)	15 (50)
Головная боль	20	17 (85)	10 (50)
Головокружения	20	15 (75)	5 (25)
Боли в области сердца	18	16 (89)	3 (17)

Таблица 2. Изменение функционального состояния вегетативной нервной системы у детей с ВСД на фоне лечения

Параметры ВНС	До лечения, абс. (%)	После лечения, абс. (%)	
		без применения L-карнитина	с применением L-карнитина
Исходный вегетативный тонус:			
ваготония	30 (100)	30 (100)	30 (100)
эйтония	—	—	—
симпатикотония	—	—	—
Вегетативная реактивность:			
нормальная	3 (10)	11 (37)	17 (57)
асимпатикотоническая	7 (23)	4 (13)	2 (7)
гиперсимпатикотоническая	20 (67)	15 (50)	11 (37)
Вегетативное обеспечение деятельности:			
нормальное	5 (17)	12 (40)	20 (67)
избыточное	—	—	—
недостаточное	25 (83)	18 (60)	10 (33)

Таблица 3. Динамика показателей ЭКГ у детей с ВСД гипотензивного типа на фоне лечения

Показатели ЭКГ	До лечения, абс. (%)	После лечения, абс. (%)	
		без применения L-карнитина	с применением L-карнитина
Миграция водителя ритма по предсердиям	15 (50)	11 (37)	7 (23)
Эктопический предсердный ритм	10 (33)	10 (33)	4 (13)
Атриовентрикулярная блокада I степени	3 (10)	3 (10)	1 (3)
Наджелудочковая экстрасистолия	2 (7)	2 (7)	0

удавалось только у 37%, а вегетативное обеспечение деятельности — у 40% больных, то после его использования нормальная вегетативная реактивность определялась уже у 57% больных, а нормальное вегетативное обеспечение деятельности — у 67%.

Не менее значимая положительная динамика показателей ЭКГ после применения L-карнитина достигнута у пациентов с ВСД гипотензивного типа, имеющих различные вагус-зависимые аритмии (табл. 3). Так, нарушения функции автоматизма в виде миграции водителя ритма сердца после лечения без применения L-карнитина отмечены у 11 (37%) больных, в виде эктопического предсердного ритма — у 10 (33%), тогда как после использования терапии, включавшей L-карнитин, — только у 7 (23%) и 4 (13%) соответственно. Нарушение функции проведения в виде атриовентрикулярной блокады сохранялось у всех пациентов после лечения без применения

L-карнитина и только у 1 пациента после лечения с применением этого препарата.

Необходимо заметить, что ни в одном случае не зарегистрировано негативной реакции на прием L-карнитина, а также каких-либо побочных отрицательных эффектов. Карнитон улучшает энергообмен и помогает легче переносить повышенные нагрузки. Как отметили многие родители, проведение курса лечения L-карнитином в весенне-летний период помогло детям эффективно справиться с экзаменационными нагрузками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Карнитон, корректируя процессы энергообеспечения клеток, значительно улучшает функциональное состояние вегетативной нервной системы и миокарда у детей, способствует повышению качества жизни пациентов с ВСД гипотензивного типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Образцова Г.И. Факторы, способствующие возникновению первичной артериальной гипертензии у детей и подростков / Сборник материалов IV Всероссийского семинара памяти профессора Н.А. Белоконов «Артериальная гипертензия в детском возрасте». — Томск, 2005; 20: 105.
2. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста. — М.: Медпрактика-М, 2005. — С. 76–126.
3. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1987; 1: 303–337.
4. Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Нарушения клеточного энергообмена у детей. — М.: Атес Медика Софт, 2004. — С. 7–79.
5. Кушаковский М.С. Метаболические болезни сердца. — СПб.: Фолиант, 2000. — С. 5–128.
6. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рациональная фармакотерапия. — 2007; 2: 40–47.
7. Коровина Н.А., Захарова И.Н. и др. Эффективность энерготропной терапии при вегетативной дистонии с кардиальными изменениями у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2008; 6: 21–29.
8. Van Oudheusden L.J., Scholte H.R. Efficacy of carnitine in the treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder // Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. — 2002; 67 (1): 33–38.
9. Рычкова Т.И., Остроухова И.П., Ефремова И.И., Чегодаева Н.А. Некоторые аспекты проведения реабилитационной терапии у детей с сочетанной патологией сердечно-сосудистой и мочевой систем // Consilium Medicum (Педиатрия). — 2010; 3.

О.И. Ныrkova¹, Л.А. Алексеева², М.К. Бехтерева¹, Т.В. Бессонова²

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия

² НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург

Роль энтеросорбции в терапии бактериальных диарей у детей

Контактная информация:

Ныrkova Ольга Ивановна, кандидат медицинских наук, врач-инфекционист высшей категории, научный сотрудник отдела кишечных инфекций НИИ детских инфекций

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, тел.: (812) 234-52-30, e-mail: nirkova_oi@mail.ru

Статья поступила: 30.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Изучена клинико-лабораторная эффективность природного энтеросорбента Фильтрум-СТИ в терапии острых бактериальных диарей у пациентов в возрасте от 1 года до 14 лет. Установлен выраженный дезинтоксикационный эффект препарата, отражающийся динамикой общинфекционного синдрома и сроками нормализации лабораторных маркеров эндотоксикоза. Показана протективная активность энтеросорбента в отношении облигатной микрофлоры кишечника.

Ключевые слова: дети, бактериальные кишечные инфекции, эндотоксикоз, энтеросорбция.

Инфекционные диареи относятся к числу проблем, не теряющих своей актуальности. Это большая группа инфекций, распространенных повсеместно, заболеваемость которыми остается на стабильно высоком уровне. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется около 2 млрд случаев острых кишечных инфекций (ОКИ), в том числе среди населения экономически развитых стран [1, 2]. Отражением мировых тенденций является эпидемиологическая ситуация в России. Согласно статистическим данным, в РФ заболеваемость ОКИ непрерывно растет, обуславливая ежегодный прирост в структуре установленных и не установленных ОКИ на 7 и 6%, соответственно [3]. Медико-социальная значимость проблемы определяется преимущественным вовлечением в эпидемический процесс детского населения, высокой частотой регистрации осложненных форм и потенци-

альным риском развития жизнеугрожающих состояний, определяющих показатели детской смертности в развивающихся странах.

Как и в прежние годы, значительная роль в этиологии кишечных инфекций у детей принадлежит бактериальным агентам. Ведущую позицию среди них занимают возбудители инвазивных диарей. Так, по данным НИИ детских инфекций, бактериальная природа ОКИ регистрируется у 36% госпитализированных детей. При этом значительная доля принадлежит возбудителям сальмонеллеза, кампилобактериоза и шигеллеза.

Современное течение ОКИ характеризуется преобладанием среднетяжелых и тяжелых форм заболевания [4]. Утяжеление характера инфекционного процесса, в первую очередь, наблюдается при бактериальной этиологии заболевания и обусловлено как измене-

O.I. Nyrkova¹, L.A. Alekseyeva², M.K. Bekhtereva¹, T.V. Bessonova²

¹ St. Petersburg State Pediatric Academy

² Scientific Institute of Children's Infections, St. Petersburg

The role of enterosorbption in treatment of bacterial diarrhea in children

Authors studied clinical and laboratory efficacy of natural enterosorbate Filtrum-STI in treatment of acute bacterial diarrhea in patients 1–14 years old. The drug has significant detoxication effect resulting in the dynamics of infection syndrome and terms of endotoxemia laboratory markers normalization. This sorbate has protective effect on obligatory micro flora of intestine.

Key words: children, bacterial intestinal infections, endotoxemia, enterosorption.

нием генно-фенотипических свойств возбудителя, так и возрастающей микробной антибиотикорезистентностью. Кроме того, течение основного процесса нередко усугубляет лекарственная ятрогения, возникающая в результате недостаточно обоснованного (этиологией заболевания, формой тяжести, возрастом и состоянием преморбидного фона ребенка) использования антибактериальных препаратов, что нередко ведет к развитию нежелательных реакций и серьезных осложнений. В связи с этим в последние годы меняется точка зрения на антибактериальную терапию ОКИ у детей, вырабатываются строгие показания к ее использованию, с другой стороны — целенаправленно совершенствуются принципы патогенетической терапии.

Один из ведущих синдромов, развивающийся в дебюте бактериальной диареи, — интоксикационный. Иницирующая роль в развитии интоксикации принадлежит возбудителю инфекции, продуктам его жизнедеятельности и лизиса, в частности эндотоксину липополисахаридной природы [5]. Биологические эффекты липополисахарида определяют развитие воспалительных реакций с выделением медиаторов воспаления, биологически активных веществ, эндогенных метаболитов, обуславливающих тканевые и внутрисосудистые повреждения. Эндотоксиновая агрессия и последующий каскад иммунопатологических реакций ведет к избыточному накоплению токсинов и метаболитов в жидких средах организма и развитию синдрома эндогенной интоксикации [6, 7]. В условиях эндотоксикоза резко возрастает нагрузка на печень, почки, кишечник, легкие, кожу. Учитывая, что желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является входными воротами и основным местом локализации инфекционного процесса, роль его как системы детоксикации значительно возрастает.

Особая роль в патогенезе инфекционных поражений ЖКТ принадлежит нарушению состава микробиоты кишечника. При бактериальных кишечных инфекциях создаются условия для микрoэкологических нарушений, активации условно-патогенной флоры, развития сопутствующего бактериального процесса. Именно эти причины наряду с неоправданным назначением антибиотиков играют определяющую роль в формировании реконвалесцентного бактериовыделения, распространенность которого в последние годы значительно возросла.

Принципы терапии острых кишечных инфекций у детей постоянно совершенствуются. Среди существующих методов патогенетической терапии приоритетное значение в острый период ОКИ принадлежит дезинтоксикационным мероприятиям. Наряду с обязательной регидратацией оправдано использование энтеросорбентов в связи с их способностью связывать патологические продукты обмена непосредственно в очаге воспаления, обеспечивая тем самым дезинтоксикационный эффект. Кроме того, некоторые энтеросорбенты оказывают цитопротективный эффект, положительно влияют на состояние микробиоценоза кишечника.

Целью настоящего исследования стало изучение клинической эффективности энтеросорбента Фильтрум-СТИ в терапии бактериальных кишечных инфекций у детей и его влияния на лабораторные маркеры эндотоксикоза и микробиоценоза кишечника.

Под наблюдением в отделении кишечных инфекций НИИ детских инфекций (Санкт-Петербург) находилось 50 детей в возрасте от 1 года до 14 лет с бактериальной природой ОКИ. Верификация возбудителей проводилась стандартными бактериологическими методами: посев испражнений на селективные среды, серологические методы (РНГА с эритроцитарным сальмонеллезным и дизентерийным диагностикумами производства Государственного унитарного предприятия по производству бактериальных препаратов им. Г. Н. Габричевского, Москва). Оценка качественного и количественного состава аэробной и анаэробной микрофлоры толстого кишечника в динамике заболевания проводилась по методу В. Н. Красноголовца (1989).

Клиническая эффективность терапии оценивалась по темпу обратного развития основных синдромов острого периода ОКИ (продолжительность лихорадки, интоксикации, местных проявлений бактериальной диареи).

Лабораторный мониторинг проводился в динамике исследования и включал:

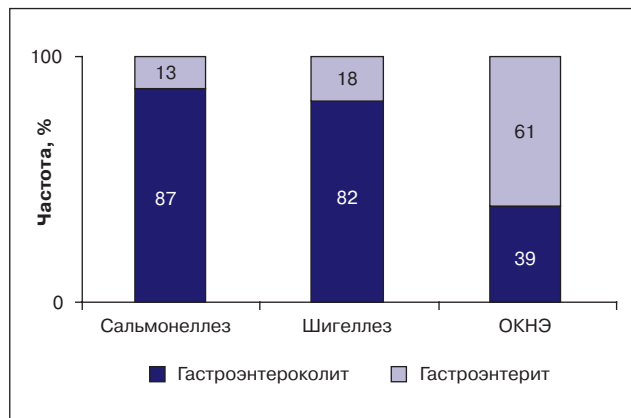
- определение концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме крови и эритроцитах по методу, предложенному М. Я. Малаховой, с предварительным осаждением крупномолекулярных веществ плазмы крови и эритроцитов раствором трихлоруксусной кислоты и регистрацией спектральной характеристики водного раствора супернатанта при различных длинах волн на спектрофотометре [8];
- расчет коэффициента распределения по соотношению ВНСММ плазмы крови и ВНСММ эритроцитов;
- исследование уровня сывороточного альбумина с помощью сертифицированных наборов «Клини Тест-Ал» (Эко-Сервис, Россия).

В качестве нормальных значений ВНСММ плазмы, ВНСММ эритроцитов, индекса распределения были приняты средние показатели здоровых детей, не имеющих острой соматической или инфекционной патологии, а также хронических заболеваний или их обострений в течение 3 месяцев до проводимого обследования [9].

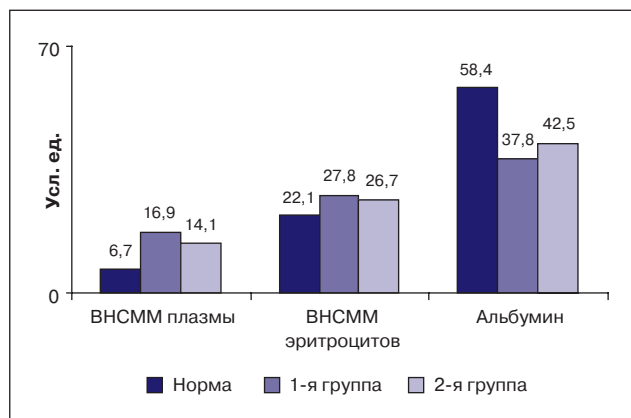
Все пациенты получали комплексное лечение, включающее антибактериальную и патогенетическую терапию. Антибактериальная терапия назначалась с учетом чувствительности циркулирующих возбудителей кишечных инфекций: цефалоспорины III генерации (цефотаксим) или аминогликозиды II–III генерации (нетромицин, амикацин). Курс этиотропного лечения составил 7 дней. Патогенетические мероприятия включали диетическую коррекцию, регидратационную терапию, заместительную ферментотерапию, пробиотики.

В соответствии с задачами исследования методом случайной выборки сформировано 2 группы детей, сопоставимых по возрасту, этиологии и тяжести заболевания: в 1-й группе ($n = 30$) детям был назначен энтеросорбент Фильтрум-СТИ (ОАО «АВВА РУС», Россия) в составе комплексной терапии, во 2-й ($n = 20$) — без его назначения.

В качестве активного вещества 1 таблетка препарата содержит 0,4 г лигнина гидролизного (в пересчете на 100% вещество). Энтеросорбент назначали с момента поступления ребенка в стационар из расчета 0,07 г

Рис. 1. Характеристика поражения ЖКТ у обследованных детей

Примечание. ОКНЭ — острые кишечные инфекции неустановленной этиологии.

Рис. 2. Исходные показатели эндогенной интоксикации в сравниваемых группах

Примечание. ВНСММ — вещества низкой и средней молекулярной массы.

на 1 кг массы в сутки через 1–1,5 ч после приема пищи:

- в возрасте от 1 до 3 лет — по 1/2–1 таблетке 3 раза в день;
 - в возрасте от 4 до 7 лет — по 1–1,5 таблетки 3 раза в день;
 - детям старше 7 лет — по 2 таблетки 3–4 раза в день.
- Курс лечения составил 5 дней.

Этиология заболевания установлена у 62% пациентов. В структуре верифицированных кишечных инфекций преобладали сальмонеллез (49%) и бактериальная дизентерия (35%). В равных долях регистрировались кампилобактериоз, кишечный иерсиниоз, эшерихиоз (по 3%). Условно-патогенная этиология ОКИ наблюдалась в 7% случаев.

У подавляющего большинства детей (80%) зафиксирована среднетяжелая форма ОКИ, у 14% — тяжелая, у 6% — легкая форма инфекции.

Все пациенты поступали на стационарное лечение в первые трое суток от начала заболевания с общинфекционным синдромом и симптомами поражения

ЖКТ. Лихорадка зарегистрирована у 100% детей и лишь у 38% — не выше 38,5°C. Интоксикационный синдром характеризовался вялостью, гиподинамией (92%), анорексией (94%), упорной рвотой (88%); более половины детей жаловались на головную боль (52%). У 38% при первичном осмотре зарегистрированы проявления токсикоза с эксикозом, 2 (4%) ребенка поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии с признаками инфекционно-токсического шока.

Клиническая оценка местных симптомов включала анализ характера и частоты стула, наличие в испражнениях патологических примесей (слизи, зелени, крови), интенсивность болевого синдрома, выраженность метеоризма и явлений дистального колита. Изменения характера испражнений наблюдались у всех пациентов и характеризовались жидким (84%) или разжиженным (16%) стулом с визуализацией патологических примесей в 68% случаев. У 8 (16%) детей с момента поступления в стационар регистрировался гемоколит. Частота стула у 46% детей не превышала 3 раз в сутки, и лишь у 30% — более 5 раз в сутки. Ведущий клинический синдром среди обследованных детей — гастроэнтероколит (70%). Наибольшая частота указанного синдрома наблюдалась у детей с сальмонеллезом и бактериальной дизентерией (рис. 1).

Абдоминальная симптоматика характеризовалась выраженным болевым синдромом (72%), метеоризмом (70%), болезненностью при пальпации по ходу кишечника (80%). Показатели гемограммы у подавляющего большинства больных отражали бактериальную природу инфекции и характеризовались лейкоцитозом (44%), нейтрофилизом с палочкоядерным сдвигом (92%), ускоренным СОЭ (38%).

Исследование биохимических маркеров эндотоксикоза показало исходное (при поступлении) повышение показателей ВНСММ в плазме в обеих группах детей, превышающее нормальные значения в 1,5–2 раза (рис. 2). При этом уровень ВНСММ в эритроцитах оставался на верхней границе нормы, что свидетельствовало о компенсированном характере эндотоксикоза за счет адекватной сорбционной способности эритроцитов.

Лишь у одного ребенка с проявлениями инфекционно-токсического шока показатели ВНСММ отражали декомпенсированный характер эндотоксикоза, составляя концентрацию в плазме крови 36,1 условных единиц (УЕ), в эритроцитах — 36,5 УЕ, при коэффициенте распределения 0,99 (норма до 0,4) [9].

Сниженный уровень альбумина, регистрируемый в острый период диарей, отражал катаболическую направленность обменных процессов, являясь, по сути, дополнительным субстратом эндогенных метаболитов в генезе эндотоксикоза.

Кроме того, наблюдалась прямая зависимость уровня маркеров эндотоксикоза от тяжести течения инфекционного процесса. При тяжелых формах ОКИ показатели ВНСММ плазмы превышали нормальные значения в 3,5 раза ($23,2 \pm 3,0$ УЕ), при среднетяжелом — в 2,3 раза по сравнению с нормой ($15,3 \pm 2,6$ УЕ). Это соотносится и с клиническими данными выраженности интоксикационного синдрома при данной этиологии заболевания.

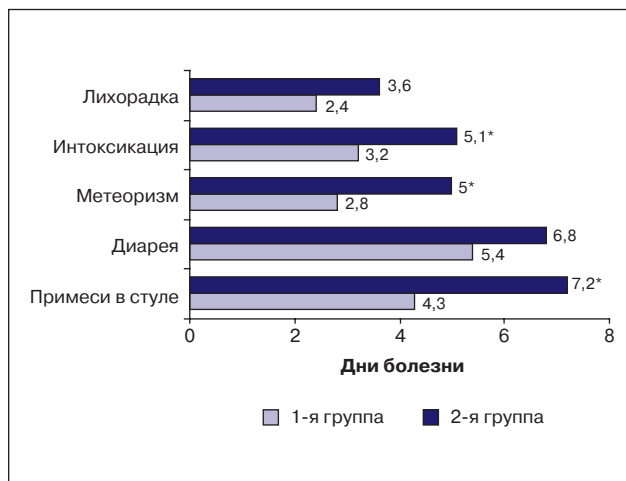
Коэффициент распределения, составляющий при тяжелом течении бактериальной диареи $0,8 \pm 0,8$, свидетельствовал о субкомпенсированном состоянии систем детоксикации.

При сравнительном анализе течения бактериальных ОКИ выявлена зависимость продолжительности основных проявлений заболевания от варианта патогенетической терапии. Включение в комплексную терапию лигнина гидролизного способствовало достоверному сокращению длительности интоксикационного синдрома и отчетливой тенденции к сокращению длительности лихорадочного периода (рис. 3).

Отмечено положительное влияние препарата на продолжительность местного синдрома, что характеризовалось быстрым купированием метеоризма и диарейного синдрома, тогда как при отсутствии энтеросорбции данные симптомы регистрировались дольше. Визуализация патологических примесей в стуле на фоне энтеросорбционной терапии значимо сокращалась.

Динамика копроцитограммы отражала положительный эффект энтеросорбента на течение колитного синдрома. Так, после курса терапии лигнином гидролизным купирование местных воспалительных явлений толстой кишки наблюдалось у 80% больных с синдромом гастроэнтероколита, тогда как в группе сравнения в эти же сроки положительная динамика колитного синдрома отмечалась лишь в 40% случаев.

Рис. 3. Динамика клинических проявлений бактериальных диарей в зависимости от проводимой терапии



Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателем в 1-й группе.

Исследование показателей, характеризующих синдром эндогенной интоксикации, показало, что назначение энтеросорбента в комплексном лечении ОКИ способствует нормализации ВНСММ в плазме и коэффициента распределения уже к 5-му дню терапии, составляя в среднем

ОТРАВЛЕНИЕ? СКРУТИЛО ЖИВОТ?

со вкусом Сафари всё быстро пройдет!



Фильтрум®-Сафари

жевательные пастилки для детей
со вкусом лесной ягоды

все лучшее от Фильтрума®!

Энтеросорбент Фильтрум® выводит патогенную микрофлору и токсины

- Отравления различной этиологии
- Диарея путешественника
- Острые вирусные и бактериальные кишечные инфекции
- Ротавирусная инфекция

ABBA РУС

www.filtrum.ru

Таблица 1. Динамика маркеров эндогенной интоксикации у детей с бактериальной диареей

Показатели эндотоксикоза	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 20)	
	исходно	после терапии	исходно	после терапии
ВНСММ плазмы (УЕ)	16,9 ± 2,1	9,0 ± 1,9	14,5 ± 2,0	13,6 ± 1,1
ВНСММ эритроцитов (УЕ)	27,8 ± 1,6	25,7 ± 1,5	26,7 ± 1,3	26,8 ± 0,6
Коэффициент распределения	0,60 ± 0,81	0,35 ± 0,63	0,53 ± 0,74	0,50 ± 0,42
Сывороточный альбумин, г/л	37,8 ± 3,5	43,4 ± 2,9	42,5 ± 3,7	42,5 ± 3,2

Примечание. ВНСММ — вещества низкой и средней молекулярной массы.

9,01 ± 1,9 УЕ и 0,35 ± 0,6, соответственно (табл. 1). В то же время количество связанных с эритроцитами ВНСММ снижается значительно в меньшей степени, в отдельных случаях наблюдается возрастание их уровня, что указывает на продолжающийся процесс дезинтоксикации. Индивидуальная оценка маркеров эндотоксикоза установила, что полная лабораторная эффективность достигнута у 77% детей, получавших энтеросорбент, у 23% — наблюдалось существенное снижение уровня ВНСММ плазмы в эти сроки исследования.

При отсутствии энтеросорбции в сравниваемой группе пациентов содержание ВНСММ плазмы остается повышенным (см. табл. 1), в ряде случаев продолжается его дальнейший рост, что свидетельствует о поступлении из кишечника токсичных продуктов. Лишь у 15% детей с исходно умеренным повышением ВНСММ в плазме наблюдалась нормализация значений в эти сроки исследования.

Изучение состояния просветной микрофлоры толстой кишки показало, что в острый период заболевания у всех обследованных имели место микробиологические нарушения толстой кишки.

У подавляющего большинства детей (68%) выявлялся дисбиоз II степени, показатели которого характеризовались, в основном, угнетением роста нормальной кишечной палочки и активацией *Escherichia coli* с измененными свойствами. При этом состояние анаэробной флоры было достаточно скомпенсированным и характеризова-

лось умеренно сниженным количеством бифидо- и лактобактерий относительно здоровых детей (рис. 4). Кроме того, у 36% больных регистрировался рост грибов рода *Candida* (10^5 – 10^6 /г), превышая допустимые значения в 1,5–2 раза.

Декомпенсированные изменения микробиоценоза толстой кишки (III степень) зарегистрированы только у 4 (8%) пациентов, когда наряду с этиологически значимым агентом выявлялись другие условно-патогенные микроорганизмы в ассоциации или монокультуре (*Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter*, *Candida albicans*, *Proteus vulgaris*). В этой группе больных изменения облигатной флоры кишечника характеризовались резким снижением или дефицитом бифидо- и лактобактерий и подавлением роста нормальной кишечной палочки.

Как показали исследования, при использовании энтеросорбента ни в одном случае не наблюдалось усугубления дисбиотических нарушений, напротив, выявлена тенденция к более быстрому восстановлению облигатной микрофлоры толстой кишки (табл. 2). Так, характеристика количественного состава представителей анаэробного и аэробного звеньев микробиоценоза показала нарастание микробного числа бифидобактерий и процентного содержания нормальной кишечной палочки после курса терапии с включением энтеросорбента. В то же время содержание лактофлоры к периоду ранней реконвалесценции не изменялось по сравнению с исходным значением.

При оценке качественного состава микробного пейзажа толстой кишки установлено значительное сокращение роста кишечной палочки с измененными ферментативными свойствами, а также представителей резидентной микрофлоры — *P. vulgaris*, *C. albicans*.

В группе сравнения количественные показатели облигатной флоры толстой кишки к периоду реконвалесценции не приближались к величинам здоровых детей, а в ряде случаев, напротив, имели тенденцию к стойкому снижению. Вместе с тем, сохранялся достоверно повышенный уровень гемолитической кишечной палочки и грибов рода *Candida*, что, вероятно, обусловлено отсутствием конкурентного влияния со стороны представителей анаэробной микрофлоры и более продолжительной персистенцией возбудителя.

В целом, динамика клинических проявлений заболевания и лабораторных показателей эндогенной интоксикации позволяет оценить эффективность энтеросорбента

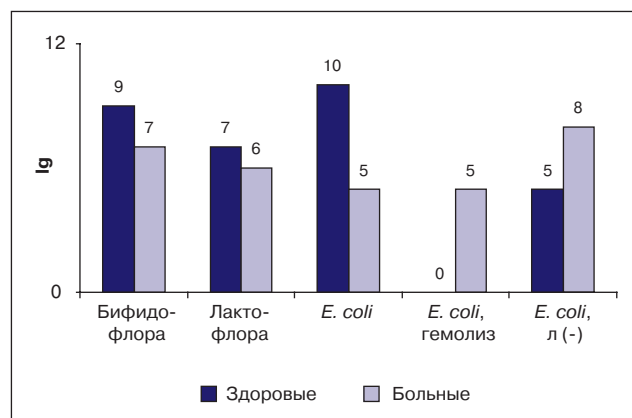
Рис. 4. Состояние микробиоценоза толстой кишки в острый период заболевания у обследованных детей

Таблица 2. Характеристика состояния микрофлоры в просвете толстой кишки у детей с ОКИ на фоне терапии Фильтрум-СТИ и в группе сравнения

Состав кишечной микрофлоры	Норма	1-я группа		2-я группа	
		исходно	после терапии	исходно	после терапии
<i>E. coli</i> , %	< 10	5	7	5	5
<i>E. coli</i> , гемолиз (+), %	0	5	2	5	7*
<i>E. coli</i> , лактоза (–), %	до 5	8	6	7	10*
Бифидобактерии, lg	> 8	< 6	< 7	< 6	< 6
Лактобактерии, lg	> 6	< 5	< 5	< 6	< 5
Грибы рода <i>Candida</i> , lg	< 3	> 5	> 3	> 5	> 5

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателем в 1-й группе.

в терапии бактериальных ОКИ как «очень хорошую» у 63% детей, как «хорошую» — у 37%, когда при отсутствии жалоб и ненарушенном самочувствии наблюдались копроцитологические изменения, и лабораторные показатели не достигали нормальных значений. Ни в одном случае не отмечалось отрицательных эффектов терапии.

У пациентов группы сравнения, не получавших при комплексном лечении энтеросорбента, к периоду ранней реконвалесценции «очень хороший» и «хороший» результат терапии наблюдался только у 15 и 25% детей, соответственно. В большинстве случаев (60%) сохранялись клинические проявления основного заболевания за счет течения кишечного синдрома (боли в животе, метеоризм, неустойчивый характер стула), воспалительных изменений копроцитограммы (40%). Несмотря на отсутствие клинических признаков интоксикации, лабораторные пока-

затели эндотоксикоза превышали нормальные значения у 90% реконвалесцентов группы сравнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение энтеросорбента Фильтрум-СТИ в лечении бактериальных диарей у детей существенно повышает эффективность их терапии, сокращая длительность клинических проявлений заболевания, обеспечивает высокий дезинтоксикационный эффект, снижает колонизационную активность условно-патогенных возбудителей просветной микрофлоры кишечника у реконвалесцентов ОКИ. Это позволяет рассматривать энтеросорбент как средство неспецифического этиопатогенетического воздействия, что обосновывает необходимость его раннего включения в схему комплексной терапии инфекционных диарей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Speelman P. Acute diarrheal illness — a global perspective the management of acute diarrhea: current controversies and best practice / Materials of satellite symposium. 9 United European Gastroenterology Week. — Amsterdam, 2001.
2. Wingate D. Introduction: dogma, doubt and diarrhea the management of acute diarrhea: current controversies and best practice / Materials of satellite symposium. 9 United European Gastroenterology Week. — Amsterdam, 2001.
3. Онищенко Г.Г. Проект постановления «О профилактике острых кишечных инфекций», 2010. — URL: <http://www.rosпотребнадзор.ru>
4. Покровский В.И., Малеев В.В. Актуальные вопросы терапии и профилактики в условиях эволюции инфекционных заболеваний // Инфекционные болезни. — 2003; 1 (1): 6–8.
5. Рябиченко Е.В., Веткова Л.Г., Бондаренко В.М. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липопо-

лисахаридов // Микробиология, эпидемиология и иммунология. — 2004; 3: 98–105.

6. Голазян Н.М. Клинико-патогенетическое значение бактериальных токсинов в развитии особенностей течения острых кишечных инфекций. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2009. — 45 с.

7. Маржохова М.Ю., Башиева М.А. Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови, эритроцитах и моче у больных острой дизентерией Флекснера // Инфекционные болезни. — 2008; 6 (2): 33–36.

8. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: Пособие для врачей. — СПб., 1995. — 28 с.

9. Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Тихомирова О.В. и др. Лабораторная оценка тяжести интоксикационного синдрома при бактериальных инфекциях у детей // Клиническая лабораторная диагностика. — 2006; 6: 35–40.

К.Д. Горелик, Ю.В. Горелик

Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

Опыт применения жидкой, готовой к употреблению смеси у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в отделении реанимации и интенсивной терапии

Контактная информация:

Горелик Константин Давидович, врач реаниматолог-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга

Адрес: 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14, тел.: (812) 735-00-57, e-mail: gorelikd@mail.ru

Статья поступила: 05.04.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

102

В статье проанализирован опыт применения в качестве смеси для стартового энтерального питания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела ($n = 31$, масса тела — от 800 до 1600 г) жидкой, готовой к употреблению, смеси Similac Special Care. Дети начали получать смесь в среднем на 4-й день жизни с постепенным увеличением ее объема до 100% общего энтерального питания. Ежедневно регистрировались фактическая дотация энергии и белка, объем питания, масса тела. Показано, что энтеральное питание готовой к употреблению смесью у всех пациентов проходило без осложнений. После перехода на полное энтеральное питание у детей отмечалась стойкая прибавка массы тела. Стерильность жидкой смеси обеспечивает безопасность с точки зрения возможной бактериальной контаминации смеси и исключает «человеческий фактор» при ее приготовлении.

Ключевые слова: дети, экстремально низкая и очень низкая масса тела, энтеральное питание, жидкая смесь.

Лечение детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела (ЭНМТ, ОНМТ), связано с решением большого количества проблем: подбор респираторной терапии, восполнение дефицита сурфактанта, коррекция метаболических нарушений, стабилизация гемодинамических показателей, антибактериальная терапия, создание комфортного температурного режима. Одним из ключевых аспектов

адекватного лечения и последующего развития недоношенного ребенка является раннее парентеральное и энтеральное питание.

Эволюция парентерального и энтерального питания прошла путь от использования «голодной паузы» до назначения парентерального питания в дозировках 3–4 г/кг в сутки аминокислот с первых часов жизни недоношенного ребенка.

K.D. Gorelik, Yu.V. Gorelik

Children's Clinical Hospital № 1, St-Petersburg

Experience of feeding with liquid ready milk formula in infants with low and extremely low body weight in resuscitation intensive care department

The article analyzes an experience of feeding with liquid ready formula Similac Special Care as a product for initial enteral feeding in children with extremely low and very low body weight ($n = 31$, body weight — 800–1600 g). Children started nutrition with the formula on an average at 4th day of life with progressive increase of its volume up to 100% of common enteral feeding. The registration of actual intake of energy and protein, volume of food and body weight was performed daily. Enteral feeding with ready formula didn't show any complication in all patients. Stable increase of body weight was shown after transition to complete enteral feeding. Sterility of liquid formula provides additional protection from possible bacterial contamination of food and excludes «human factor» at the time of its preparation.

Key words: children, extremely low and very low body weight, enteral nutrition, liquid formula.

Прежде начало нутритивной поддержки детей с ОНМТ откладывали, сомневаясь в безопасности раннего введения нутриентов [1]. Концепция ограничения питания недоношенных детей была опубликована в 1978 г. и в течение последующих 20 лет имела широкое распространение во всем мире.

Основные положения концепции:

- недоношенные дети не должны получать энтеральное питание первые 5–7 дней жизни;
- частые эпизоды апноэ и брадикардии — показание к отмене питания, которое следует возобновить через 1 неделю после последнего эпизода апноэ;
- наличие регулярного остаточного объема — показание к прекращению энтерального питания на одну неделю [2, 3].

Однако сейчас уже не вызывает сомнения, что неадекватное (поздно начатое или недостаточное) питание на ранних этапах развития приводит к перманентным нарушениям роста и развития ребенка и отрицательно влияет на состояние здоровья взрослого человека.

Последствия неадекватного поступления нутриентов, особенно белка, проявляются уже на первых этапах лечения недоношенного ребенка. Недостаточное поступление в организм белка и прекращение плацентарного кровообращения после рождения ребенка может привести к отрицательному азотистому балансу и потере белка [4]. Это выражается снижением активности клеточного иммунитета и защитной функции эпителия; уменьшением выработки инсулина, приводящим к внутриклеточному дефициту энергии; распадом собственных белков, что может способствовать усилению синдрома дыхательных расстройств — одного из самых частых состояний недоношенного ребенка.

Непоступление белка в первую неделю жизни приводит к потере 90–120 мг/кг в сутки азота, что, в свою очередь, определяет потерю массы тела на первой неделе на 10–20%. Таким образом, вместо максимальной прибавки массы тела, которая должна происходить в третьем триместре беременности, происходит ее потеря, что ухудшает прогноз для этого ребенка.

Тактика «отсроченного питания» способствует также нарушению нейрокогнитивного развития этих детей, что, как доказано, обязательно проявится в дальнейшем. Уже в 90-х годах было установлено, что прибавка массы тела в течение первого месяца жизни может служить предиктором интеллектуального развития в будущем (табл. 1) [5].

Современные рекомендации предлагают раннее форсированное начало нутритивной терапии недоношенных младенцев, в том числе родившихся с ОНМТ. Нутритивная поддержка должна начинаться с рождения младенца. Вследствие незрелости пищеварительного тракта нутритивную поддержку осуществляют преимущественно за счет парентерального питания с постепенным переходом на энтеральное [1].

К трофическому питанию (способ питания, при котором вводят малые объемы смеси: 0,1–20,0 мл/кг массы тела) необходимо приступать как можно раньше с постепенным наращиванием кратности введения и объема питания [6]. В это время основная часть пищевых

Таблица 1. Прибавка массы тела в 1-й месяц жизни и уровень IQ (коэффициент интеллекта) в возрасте 7–8 лет

Прибавка массы тел (г/кг в сутки)	Общий IQ	Речевой IQ
< 12,3	96,5	94,1
12,3–14,6	99,7	99,4
14,7–17,1	101,3	100,3
> 17,1	101,7*	100,5**

Примечание. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,003$ — по сравнению с показателем у детей с низкой прибавкой массы тела в 1-й месяц жизни.

Таблица 2. Объем желудка у детей с массой тела при рождении от 2,0 до 4,0 кг в различные сроки жизни [8]

Сутки жизни	Вместимость желудка на 1 кг массы тела, мл
1	2
2	4
3	10
4	16
5	19
6	19
7	21
8	23
9	25
10	27

потребностей восполняется за счет парентерального питания. Применение трофического (или минимального энтерального) питания способствует повышению активности ферментов ЖКТ, выработке гормонов, оптимизации кровообращения, моторики кишечника, а также улучшению кишечной микрофлоры. Помимо этого снижается вероятность развития системного сепсиса и повышается скорость перехода на полное энтеральное питание, что, в свою очередь, обеспечивает лучшее физическое развитие [7].

Способ кормления также зависит от множества факторов:

- возможности вскармливания ребенка грудным молоком;
- гестационного возраста, наличия патологии;
- слабости глотательного и сосательного рефлекса (у большинства новорожденных с гестационным возрастом менее 32–33 нед);

Известно, что недоношенный ребенок легче переносит постоянное кормление с помощью инфузатора, чем дробное кормление (важно следить за сменой шприца со смесью каждые 3–4 ч). Кроме того, необходимо учитывать и факторы, которые ограничивают переносимость энтерального питания и сдерживают быстрое наращивание его объемов: например, малый объем желудка (табл. 2).

У недоношенных детей затруднено всасывание жиров вследствие сниженного содержания желчных кислот, они не способны переносить высокую осмотическую нагрузку. Белковый компонент питания не должен содержать значительное количество казеина, так как в этом случае повышается нагрузка фенилаланином и тирозином. Недостаточность лактазы обуславливает наличие сниженного уровня лактозы в смеси.

Таким образом, состав питания для недоношенных детей призван учитывать всю совокупность особенностей их пищеварения, метаболизма и пищевые потребности.

Грудное молоко неоспоримо является лучшей пищей для ребенка. Однако при вскармливании недоношенных детей питательная плотность грудного молока может быть недостаточной для восполнения его пищевых потребностей. В этом случае можно прибегнуть к использованию фортфикаторов грудного молока. В ситуации, когда полноценное грудное вскармливание невозможно, применяют специализированные смеси для недоношенных детей. Эти смеси отличаются от «стандартных» повышенным содержанием пищевых веществ в соотношениях, специально подобранных для недоношенных детей.

Клинические исследования продемонстрировали выраженную зависимость между адекватной дотацией нутриентов недоношенным детям и уровнем их интеллектуального и физического развития в дальнейшем [9]. Было подтверждено, что не только сроки начала энтерального питания, но и количество вводимых нутриентов оказывают влияние на развитие ребенка. В том числе было убедительно доказано, что вскармливание недоношенных детей специализированными смесями с повышенным содержанием пищевых веществ оказывает в дальнейшем положительное влияние на величину коэффициента интеллекта (IQ) [5].

Современные требования к составу смесей для недоношенных детей включают не только определение необходимого количества макронутриентов в смеси, но также регламентируют концентрацию микронутриентов. Обязательным является включение в состав длинноцепочечных жирных кислот и нуклеотидов.

Одновременно с регуляцией состава смесей определены количества нутриентов с учетом суточной потребности. Значимым отличием современных рекомендаций является увеличение суточного количества белков: для детей с массой тела при рождении менее 1 кг — 4,0–4,5 г/кг массы тела в сутки, с массой тела 1,0–1,8 кг — 3,5–4,0 г/кг массы тела в сутки [10].

Введение в состав смесей длинноцепочечных жирных кислот обусловлено незрелостью ферментных систем у недоношенных детей, что приводит к нарушению синтеза этих кислот в организме из их предшественников: линолевой и линоленовой кислот. Результаты крупных исследований продемонстрировали положительное влияние этих нутриентов как на когнитивное развитие, так и функциональное состояние зрительного анализатора [11]. Употребление специализированных смесей, обогащенных ДЦПНЖК, приводило к увеличению безжировой массы тела по сравнению с детьми, потреблявшими небогащенную смесь [12].

Одним из спорных остается вопрос о необходимом количестве нуклеотидов в смесях. Европейские страны продолжают придерживаться значения ≤ 5 мг/100 ккал смеси (что при калорийности смеси, например, 83 ккал/100 мл составляет 4,15 мг/100 мл), но уже в 90-х годах прошлого века при помощи достаточно совершенных аналитических методов было установлено, что истинное содержание нуклеотидов в грудном молоке (TPAN — total potentially available nucleotides) практически в 2 раза превышает это значение [13, 14]. В ряде стран, включая США, успешно применяют смеси именно с таким повышенным содержанием нуклеотидов не только для недоношенных, но и здоровых доношенных младенцев.

Помимо тщательно подобранного состава для вскармливания недоношенных детей важна безопасность смеси с точки зрения возможной бактериальной контаминации. Современные технологии не позволяют проводить стерилизацию сухих смесей. В литературе описаны случаи развития сепсиса и менингита у недоношенных детей, связанные с применением сухих смесей, изначально контаминированных *Enterobacter sakazakii*. Именно поэтому на современном этапе наиболее безопасными в применении считаются жидкие, готовые к употреблению, смеси. Американская академия педиатрии (AAP) и Food and Drug Administration (FDA) призывают применять именно готовые к применению жидкие смеси для вскармливания недоношенных младенцев на госпитальном этапе [15–17]. С одной стороны, они стерильны, что исключает возможность развития внутрибольничной инфекции за счет бактерий, изначально загрязнявших продукт; с другой — минимизируется число манипуляций с продуктом и, соответственно, риск попадания в него микроорганизмов извне.

В отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных Детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга в качестве смеси для энтерального питания была апробирована жидкая, готовая к употреблению, смесь Similac Special Care производства Abbott Laboratories (табл. 3). Апробация смеси проводилась в период с августа по октябрь 2010 г.

Смесь использовали в качестве стартовой энтеральной поддержки у 31 ребенка с ЭНМТ и ОНМТ (масса тела от 800 до 1600 г). Дети начали получать смесь на 4–6-й дни жизни (с первых суток у всех новорожденных — парентеральное питание; доза аминокислот — 2,5–3 г/кг в сутки).

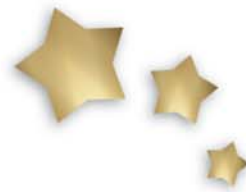
Для введения энтерального питания необходимо отсутствие:

- жестких параметров ИВЛ (высокое внутригрудное давление, MAP > 6 см вод. ст., потребность в кислороде > 40%);
- артериальной гипотензии, требующей введения инотропных препаратов в дозах не более 5 мкг/кг в минуту (дофамин);
- патологических примесей в желудочном содержимом (обилие слизи, «старой» крови, желчи).

Смесь назначали с помощью инфузатора или дробно в дозировке 1,0 мл каждые 3 ч, т.е. 8 раз в сутки.



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



Меньше лактозы*

I. **Similac Special Care** — жидкая, готовая к употреблению смесь для вскармливания недоношенных и маловесных детей **в стационарах**

- ★ Стерильная смесь
- ★ Легко дозировать
- ★ Комплекс нуклеотидов **TPAN** способствует поддержанию иммунитета

II. **Similac NeoSure** — переходная смесь, специально разработанная для питания недоношенных и маловесных детей в течение 6–12 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 Лабораториз»: 115114, г. Москва, Дербеневская наб., д. 11, корп. А, оф. 409
Тел.: (495) 258-42-70. Факс: (495) 258-42-71
www.abbottmama.ru

* По сравнению с аналогичными смесями для вскармливания недоношенных и маловесных детей других производителей

PR-RL-ABB-SSC-05(01/11)

Таблица 3. Состав специализированной смеси Similac Special Care для вскармливания недоношенных и маловесных детей с первых дней жизни (ключевые субстраты)

Состав	На 100 мл смеси
Энергетическая ценность, ккал	83
Белки, г	2,2
Жиры, г	4,41
Докозагексаеновая к-та, мг	12
Арахидоновая к-та, мг	18
Углеводы, г	8,61
Мальтодекстрин, г	4,2
Лактоза, г	4,4
Кальций, мг	146
Фосфор, мг	73
Железо, мг	1,5
Цинк, мг	1,2
Нуклеотиды, мг	7,2
Осмолярность, мОсм/л	261

Последующее увеличение объема кормлений проводили ежедневно на 1,0 мл с постепенным снижением объема парентерального питания, до достижения 100% объема энтерального питания. Ежедневно регистрировались фактическая дотация энергии и белка, объем энтерального питания, масса тела, а также характер

и кратность стула, остаточный объем желудка, наличие патологических примесей в желудочном содержимом. Динамика прибавки массы тела: после перехода на полное энтеральное питание у детей отмечалась стойкая прибавка массы тела от 10 до 25 г в сутки.

Заключение

До сих пор остаются нерешенными ряд вопросов, связанных со вскармливанием недоношенных детей. Отсутствие единых стандартов, а зачастую и наличие противоречащих друг другу рекомендаций по питанию таких детей не только в нашей стране, но и во всем мире обуславливает необходимость дальнейшего поиска наиболее оптимальных решений данного вопроса. Примером может являться отсутствие четких показаний к применению смесей с гидролизированным белком, что приводит к бесконтрольному и необоснованному их использованию у недоношенных детей, причем существует ряд исследований, демонстрирующих неудовлетворительные результаты применения таких смесей. С другой стороны, многие исследования и наш личный опыт показывают хорошую переносимость смесей с цельным белком, в том числе при вскармливании младенцев, родившихся с ЭНМТ. А введение в рутинную практику применения жидких, готовых к употреблению специализированных смесей для вскармливания недоношенных детей, является новым шагом к повышению уровня безопасности младенцев, в том числе родившихся с экстремально низкой массой тела.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ziegler E., Carlson S. Early nutrition of very low birth weight infants // J. Maternal-Fetal Neonatal Medicine. — 2009; 22 (3): 191–197.
2. Пруткин М. Е. Роль смесей на основе гидролизата белка для профилактики и лечения язвенно-некротического энтероколита у недоношенных новорожденных // ПМЖ. — 2005; 13 (3): 170–172.
3. Brown E. G., Sweet A. Y. Preventing necrotizing enterocolitis in neonates // JAMA. — 1978; 240: 2452–2454.
4. Пруткин М. Е. Протокол парентерального питания в практике отделения интенсивной терапии новорожденных // Вестник интенсивной терапии. — 2004; 3: 56–61.
5. Lucas A., Morley R., Cole T. J. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient // BMJ. — 1998; 317: 1481–1487.
6. Riskin A., Bader D. Premature infant's nutrition-feeding strategies // Harefuah. — 2004; 143 (1): 60–66, 83–84.
7. McClure R. J. Trophic feeding of the preterm infant // Acta Paediatr. — 2001; 90 (436): 19–21.
8. Scammon R., Doyle L. Observations on the capacity of the stomach in the first ten days of postnatal life // Am. J. Dis. Child. — 1920; 20: 516–538.
9. Hay W. W. Strategies for feeding the preterm infants // Neonatology. — 2008; 94 (4): 245–254.
10. Agostony C. et al. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2010; 50 (1): 1–9.
11. O' Connor D. L. 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.
12. Groh-Wargo S. 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.
13. Leach J. L. et al. Total potentially available nucleosides of human milk by stage of lactation // Am. J. Clin. Nutr. — 1995; 61: 1224–1230.
14. Tressler R. L., Ramstack M. B., White N. R. et al. Determination of total potentially available nucleosides in human milk from Asian women // Nutrition. — 2003; 19 (1): 16–20.
15. Kleinman R. E. Pediatric Nutrition Handbook. 5th ed. — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2004. — P. 46.
16. FDA: Health Professionals Letter on Enterobacter sakazakii Infections Associated With Use of Powdered (Dry) Infant Formulas in Neonatal Intensive Care Units / U.S. Department of Health and Human Services. U.S. Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition, 2002. — 3 p. URL: <http://www.fda.gov>
17. AAP-CON 2008: American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition/Pediatric Nutrition Handbook, 6th ed, 2008. — P. 1245–1246.

Е.А. Азова^{1, 2}, В.А. Воробьева^{1, 2}, Н.А. Азов^{1, 2}, Л.А. Митрошина^{1, 2}¹ Нижегородская государственная медицинская академия² Институт последипломного образования, факультет усовершенствования врачей, Нижний Новгород

Опыт применения сухой адаптированной молочной смеси в питании детей первых трех месяцев жизни

Контактная информация:

Азова Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии НижГМА

Адрес: 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 211, тел.: (831) 467-14-58, e-mail: 2701elena55@mail.ru

Статья поступила: 22.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В работе анализируются клиническая эффективность, переносимость и становление микробиологического «пейзажа» кишечника у детей первых трех месяцев жизни, находящихся на вскармливании сухой, пресной, с добавлением пре- и пробиотиков, адаптированной молочной смеси «Агуша Gold 1». Результаты исследования показали хорошую переносимость смеси, сохранение физиологических закономерностей роста и развития, присущих детям на естественном вскармливании. Сухая адаптированная смесь «Агуша Gold» с синбиотическими свойствами может быть рекомендована для питания детей с рождения в качестве рационального оптимизированного заменителя грудного молока.

Ключевые слова: дети, питание, адаптированная смесь.

Ключевая роль питания заключается в обеспечении гармоничного роста и развития детей, поддержании их устойчивости к воздействию инфекций и других неблагоприятных внешних факторов [1]. Однако, несмотря на значительную работу по поддержке грудного вскармливания в Российской Федерации и определенные успехи в этом направлении, значительное число детей уже в первые три месяца жизни переводят на смешанное или искусственное вскармливание [2]. Именно поэтому остается актуальным вопрос об обеспечении детей оптимальным искусственным питанием, основу которого должны составлять адаптированные молочные сме-

си — заменители женского молока [3]. Особенно важно это для первых дней и месяцев жизни ребенка, когда идет активное становление микробиоценоза кишечника и высок риск колонизации патогенной микрофлорой [4]. В течение многих лет усилия специалистов-медиков и технологов в России и за рубежом направлены на создание детских молочных смесей, максимально приближенных по своему составу к женскому молоку. Современные заменители женского молока представляют собой сложный, тонко сбалансированный продукт, все ингредиенты которого соответствуют современным представлениям о потребностях грудных детей в пище-

Ye.A. Azova^{1, 2}, V.A. Vorobyeva^{1, 2}, N.A. Azov^{1, 2}, L.A. Mitroshina^{1, 2}¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy² Institute of Postgraduate Education, Faculty of Advanced Medical Studies, Nizhny Novgorod

Experience of feeding with powdered adopted milk formula in infants 0–3 months old

Authors analyzed clinical efficacy, tolerability and formation of microbiological status of intestine in infants 0–3 months old who were fed by powdered unflavored adopted milk formula with pre- and probiotics «Agusha Gold 1». The formula was well tolerated, children remained physiological consistency of growth and development with children who had breastfeeding. Powdered adopted formula «Agusha Gold» with synbiotic effect can be recommended for nutrition of infants as rational optimized substitute of breast milk.

Key words: children, nutrition, adopted formula.

вых веществах и энергии, что обеспечивает рациональное и сбалансированное питание детей этой возрастной группы [5].

Кишечная микрофлора представляет собой сложную экосистему, которая насчитывает более 500 видов микроорганизмов и имеет жизненно важное значение для поддержания нормального функционирования кишечника и здоровья человека в целом. Функции микрофлоры в обеспечении процессов пищеварения включают синтез микронутриентов, ферментацию трудно усваиваемых веществ, а также метаболизм белков, пептидов и желчных кислот. Колонизация бактериями начинается сразу после рождения ребенка.

У детей, находящихся на грудном вскармливании, в ЖКТ доминируют бифидобактерии. Состав кишечной микрофлоры изменяется с возрастом, а также в результате воздействия некоторых факторов (диеты, приема антибиотиков, изменений окружающей среды). Поддержание естественного баланса микрофлоры в ЖКТ способствует снижению количества условно-патогенных микроорганизмов и ограничению их негативного воздействия на организм ребенка. Посредством различных механизмов сбалансированная кишечная микрофлора помогает обеспечить нормальный иммунный ответ организма. Эти механизмы включают улучшение гуморального иммунитета (повышение секреции иммуноглобулина А, необходимого для защиты от патогенных микроорганизмов) и модуляцию Т-клеточного звена иммунитета за счет уменьшения активности противовоспалительных цитокинов, которые могут привести к аллергической патологии и воспалению.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости сухой адаптированной молочной смеси «Агуша Gold 1» и ее влияния на становление микробного «пейзажа» кишечника у детей первых трех месяцев жизни.

Простое сравнительное проспективное исследование было проведено на базе родильного дома № 7 с последующим динамическим наблюдением в условиях детской поликлиники № 8 Нижнего Новгорода (клинические базы кафедры педиатрии и неонатологии ФПКВ НижГМА).

Под наблюдением находилось 40 детей, которых в зависимости от типа питания разделили на 2 группы: основную ($n = 18$) — полностью на искусственном вскармливании и группу сравнения ($n = 22$) — на грудном вскармливании. Критериями включения детей в основную группу стали: невозможность матери в родильном доме кормить грудью; сроки гестации 38–40 нед; оценка ребенка по шкале Апгар 7–10 баллов. Среднее пребывание в родильном доме составило $8,0 \pm 1,5$ дней.

В качестве питания детей основной группы использовали адаптированную молочную смесь «Агуша Gold 1». Эта смесь отвечает современным международным требованиям, которые предъявляются к заменителям грудного молока для детей в возрасте от 0 до 6 мес [6]: имеет инновационный состав, содержит большинство функциональных компонентов женского грудного молока — нуклеотиды, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, пребиотики (галакто- и фруктоолигосахариды) и пробиотические культуры (бифидобактерии BB12).

Оценка состояния здоровья детей проводилась по совокупности данных о состоянии кожи и слизистых оболочек, результатов физикальных исследований:

- по субъективному отношению и переносимости смеси;
- наличию кожных и иных аллергических проявлений при введении в рацион смеси (появление или усиление);
- появлению или усилению диспепсических нарушений (срыгивания, колики, метеоризм);
- кратности стула, консистенции, наличию или отсутствию патологических примесей в кале;
- динамике массо-ростовых показателей.

Длительность наблюдения составила $88 \pm 4,3$ дней. Состояние микробиоценоза кишечника исследовали на 4 и 80-й дни жизни.

Исследуемую смесь вводили в рацион в объемах, соответствующих возрасту и массе тела ребенка.

Состояние детей за весь период наблюдения расценивалось как удовлетворительное. Период адаптации к молочной смеси у всех детей протекал без особенностей. Дети употребляли продукт охотно, спокойно выдерживали промежутки между кормлениями. Аллергических проявлений не зарегистрировано. Период адаптации новорожденных к внеутробной жизни протекал физиологически. У всех детей физиологическая убыль массы тела не превышала 350 г (не более 9% массы тела при рождении). Конъюгационная желтуха регистрировалась у 12 (65%) новорожденных основной группы и 13 (59%) — в группе сравнения. Расстройство стула на 3–4 сут (водянистый характер, присутствие слизи, непереваренных комочков) отмечалось у всех детей в обеих группах. Это расценивалось как физиологическое переходное состояние — «транзиторный катар кишечника», который связан с заселением микрофлорой ЖКТ новорожденного ребенка и встречается у каждого независимо от вида вскармливания [7].

Массу тела к моменту выписки из родильного дома восстановили 16 (88%) детей основной группы и 20 (89%) — группы сравнения.

Состояние микрофлоры кишечника у детей обеих групп первоначально характеризовалось практически одинаковым микробным «пейзажем». В частности, наличием бифидобактерий на уровне $< 10^6$ – 10^7 КОЕ/г, лактобактерий — $< 10^6$ КОЕ/г, общим количеством *Escherichia coli* — $< 10^6$ КОЕ/г. У 28 (70%) детей на 4-е сут жизни происходила контаминация кишечника условно-патогенной микрофлорой, отмечался ее избыточный рост: *Enterococcus spp.* — у 22 (55%) детей, *Staphylococcus spp.* — у 4 (10%), *Klebsiella spp.* — у 2 (5%) новорожденных.

При повторном исследовании количество бифидобактерий у детей в анализируемых группах претерпело существенное изменение: наиболее заметное увеличение количества бифидобактерий отмечено у детей группы сравнения, у 17 (77%) из которых в 3 мес жизни количество микроорганизмов составило 10^7 – 10^8 КОЕ/г. У детей основной группы показатель высеваемости 10^7 – 10^8 КОЕ/г был достигнут в 14 (78%) случаях.

В динамике количественного роста лактобактерий были зафиксированы следующие особенности: в основ-



Забота о здоровье и развитии малыша со всех сторон



Молочные смеси Агуша
Известных функциональных
компонентов здоровья и развития.

Не вызывает аллергии
Развитие головного мозга
Развитие органов зрения



Укрепление иммунитета
Комфортное пищеварение
Способствует росту

Научно доказано, что Агуша Gold содержит большинство известных функциональных компонентов женского молока, которые отвечают за 6 слагаемых здоровья и развития.

Не является полноценным заменителем грудного молока. Имеются возрастные ограничения. Необходимо проконсультироваться со специалистом.



Реклама. Товар сертифицирован

Таблица. Клиническая эффективность адаптированной смеси «Агуша Gold 1»

Показатель	Основная группа (n = 18), абс. (%)	Группа сравнения (n = 22), абс. (%)
Кожные проявления пищевой непереносимости	–	–
Срыгивания	6 (30)	8 (36)
Стул • без особенностей • запор • диарея, примесь слизи, комочки	15 (83) 3 (17) 1 (6)	18 (82) 2 (9) 2 (9)
Колики	2 (11)	2 (9)
Метеоризм	3 (16)	2 (9)

ной группе число детей с количеством лактобактерий на уровне 10^6 – 10^7 КОЕ/г увеличилось в 2,5, в группе сравнения — в 2,6 раза. В ходе исследования были отмечены высокие темпы прироста количества условно-патогенной микрофлоры и, главным образом, *E. coli*. Высеваемость микроорганизма в основной группе увеличилась почти в 4 раза, в группе сравнения — в 3,9. Важно, что во всех случаях наблюдения количество высеваемой *E. coli* не выходило за пределы нормативных значений. Высеваемость *Enterococcus spp.* у детей основной группы увеличилась в 1,2 раза, в группе сравнения — в 0,8. Кроме того, в обеих группах было отмечено двукратное увеличение частоты высеваемости *Staphylococcus spp.* Пост *Klebsiella spp.* к концу исследования был обнаружен у 15 и 16% детей обеих групп, соответственно.

При динамическом наблюдении патологических изменений характеристик и частоты стула не отмечено (на первом месяце жизни частота стула составляла от 4 до 9 раз в сут, на 2–3 мес наблюдения — до 2–5). Рвота, срыгивания, метеоризм встречались во всех группах исследования в начале наблюдения не чаще 1–2 раз. В последующие 3 мес диспепсий не отмечено. Анализ клинических признаков эффективности питания детей в первые 3 мес жизни при использовании сухой адаптированной смеси

и грудного молока не выявил достоверных различий (табл.). Лишь у одного ребенка основной группы и 2 детей группы сравнения сохранялся учащенный стул до 5–8 раз в сут. Все эти дети получали антибактериальную терапию по поводу воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Состояние детей за весь период наблюдения было удовлетворительным. За время наблюдения развитие аллергических реакций у детей в сравниваемых группах не отмечено.

Средняя прибавка массы (2260 ± 90 г — в основной группе и 2270 ± 85 г — в группе сравнения) и длины тела ($59,0 \pm 1,5$ и $60,0 \pm 1,3$ см, соответственно) в течение первых 3 мес жизни у детей обеих групп соответствовали показателям возрастной нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости смеси, сохранении физиологических закономерностей роста и развития, присущих детям на естественном вскармливании. При ограничении или невозможности грудного вскармливания сухая адаптированная смесь «Агуша Gold 1» с синбиотическими свойствами может быть рекомендована для питания детей с рождения в качестве рационально оптимизированного заменителя грудного молока.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Физиологическое значение функциональных компонентов молочных смесей для вскармливания детей раннего возраста: Методическое пособие для врачей-педиатров. — М., 2010. — 19 с.
2. Ладодо К.С. Рациональное питание детей раннего возраста. — М: Миклош, 2008. — 282 с.
3. Национальная программа по оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М.: НЦЗД РАМН, 2008. — 63 с.
4. Основы рационального питания ребенка первого года жизни, заболевания органов пищеварения и органов дыха-

- ния у детей: Учебно-методическое пособие для врачей / под ред. Т.Г. Маланичевой. — Казань: Медицина, 2009. — С. 3–52.
5. Тутельян В.А., Конь И.Я. Руководство по детскому питанию. — М.: Медицинское информационное агентство, 2009. — 662 с.
6. Тутельян В.А., Конь И.Я. Научные основы разработки принципов питания здорового и больного ребенка // Вопросы диетологии. — 2005; 3 (3): 5–8.
7. Володин Н.Н. Неонатология: Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 76.

Р.Ш. Якупова¹, М.А. Скачкова², С.Б. Чолоян¹

¹ Детская городская клиническая больница, Оренбург

² Оренбургская государственная медицинская академия

Оценка эффективности комбинированного препарата от кашля в лечении острых респираторных заболеваний у детей

Контактная информация:

Якупова Ризид Шамильевна, врач-педиатр Детской городской клинической больницы Оренбурга

Адрес: 460024, Оренбург, ул. Терешковой, д. 5, тел.: (905) 819-07-73, e-mail: riziday@yandex.ru

Статья поступила: 04.04.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В исследовании проведено сравнительное исследование клинической эффективности препаратов Коделак Бронхо и амброксол при лечении кашля у детей с острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Установлено, что эффективность препаратов сопоставима. Отмечен хороший профиль безопасности комбинированного препарата от кашля и его совместимость с другими лекарственными средствами для лечения ОРИ.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, лечение, Коделак Бронхо.

111

Кашель — частый симптом острых заболеваний нижних дыхательных путей. С физиологической точки зрения, кашель — это защитная реакция организма, способствующая восстановлению проходимости дыхательных путей [1]. Однако при острых респираторных инфекциях (ОРИ) он приобретает патологический характер. Это объясняется нарушением механизма мукоцилиарного транспорта вследствие избыточного образования и повышения вязкости бронхиального секрета. При этом перистальтические движения мелких бронхов и «мерцание» реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи не в состоянии обеспечить необходимый дренаж бронхиального дерева [2–4].

Характер кашля и его интенсивность находятся в зависимости от этиологического фактора, периода респираторного заболевания и индивидуальных особенностей организма. В начале респираторного заболевания кашель, как правило, сухой, непродуктивный или малопродуктивный, не приводит к эффективному отхождению мокроты и характеризуется как мучительный и навязчивый. Он не приводит к эвакуации скопившегося в дыхательных путях секрета и не освобождает рецепторы слизистой оболочки респираторного тракта от раздражающего воздействия, поэтому не происходит полноценного очищения дыхательных путей, что значительно утяжеляет течение заболевания [3–7]. Основной

R.S. Yakupova¹, M.A. Skachkova², S.B. Choloyan¹

¹ Children's City Clinical Hospital, Orenburg

² Orenburg State medical Academy

Evaluation of efficacy of combined anti-cough drug in treatment of acute respiratory diseases in children

Clinical efficacy of Codelac Broncho and ambroxol in treatment of cough in children with acute respiratory infections was compared in this trial. The result showed comparable efficacy of both drugs. Authors pay attention to favorable safety profile of combined anti-cough drug and its compatibility with other cough and cold medications.

Key words: children, acute respiratory infections, treatment, Codelac Broncho.

задачей терапии является перевод сухого непродуктивного кашля во влажный, продуктивный.

Среди современных медикаментозных средств, используемых для лечения кашля, предпочтение отдается комбинированным препаратам, влияющим одновременно на несколько звеньев патологического процесса. Одним из таких препаратов является Коделак Бронхо (Фармстандарт, Россия), содержащий амброксол, натрия глицирризинат, экстракт термопсиса и натрия гидрокарбонат. Препарат обладает муколитическим, отхаркивающим и противовоспалительным действием. Амброксол оказывает секретолитическое и отхаркивающее влияние, нормализует нарушенное соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты, увеличивает секрецию сурфактанта в альвеолах, что приводит к уменьшению вязкости мокроты и способствует ее отхождению. Натрия глицирризинат обладает противовоспалительным, противоаллергическим и противовирусным действием, что способствует купированию воспалительного процесса в дыхательных путях. Глицирризиновая кислота, подвергаясь в организме метаболическим преобразованиям, оказывает противовоспалительное, подобное глюкокортикоидам, действие. Экстракт термопсиса обладает отхаркивающим влиянием, а натрия гидрокарбонат снижает вязкость мокроты и стимулирует моторную функцию мерцательного эпителия бронхов [8].

Для оценки клинической эффективности, переносимости и безопасности нового комбинированного препарата от кашля у детей при лечении ОРВИ было проведено открытое контролируемое исследование. Кроме того, была проведена сравнительная оценка эффективности растительного сиропа с синтетическим муколитиком амброксолом. Клиническую эффективность лечения оценивали на основании анализа динамики интенсивности дневного и ночного кашля, продуктивности и продолжительности кашлевого периода, изменения объективного клинического статуса, субъективной оценки эффективности лечения пациентом.

В исследование включены дети в возрасте от 12 до 18 лет при наличии заболевания нижних дыхательных путей (острый трахеит, острый бронхит, острый трахеобронхит или острая пневмония). Критериями исключения служили тяжелые сопутствующие заболевания (бронхиальная астма, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, туберкулез, почечная и/или печеночная недостаточность, онкологические заболевания в любой стадии, ВИЧ), отказ родителей или самого пациента от участия в программе, а также наличие аллер-

гических реакций и индивидуальной непереносимости компонентов, входящих в состав комбинированного препарата от кашля.

Учет основных клинических симптомов и синдромов проводили в течение 10 дней наблюдения в условиях стационара: определяли температуру тела, общее состояние больного, частоту, болезненность и характер кашля, вязкость мокроты, аускультативные данные, сроки выздоровления. Болезненность кашля и аускультативная картина (с покашливанием и без) оценивались в форме ответов «да» или «нет». Оценку общего состояния, характер, частоту кашля днем и ночью определяли по трехступенчатой шкале: без улучшения, улучшение и выздоровление. Все сведения о пациентах и получаемых клинических и фармакологических эффектах заносили в индивидуальные регистрационные карты.

Всего в исследование было включено 60 детей, из них 40 пациентов основной группы получали при комплексном лечении респираторных заболеваний препарат Коделак Бронхо, 20 больных из группы сравнения — амброксол. У 17 (28%) больных, включенных в исследование, имелись в анамнезе атопический дерматит и аллергический ринит. Хронические очаги инфекции (тонзиллит, аденоидные вегетации) отмечались у 13 (22%) детей, у 21 (35%) — выраженная лимфаденопатия. У 9 (12%) пациентов выявлена анемия легкой степени тяжести, у 3 (5%) — функциональные нарушения кишечника. Кардиопатия, кардиалгия, вегето-сосудистая дистония отмечались в анамнезе у 16 (27%) больных, заболевания мочевыделительной системы — у 7 (12%). Распределение пациентов с учетом основного заболевания представлено в табл. 1.

Пациенты в сравниваемых группах были сопоставимы по срокам развития, степени тяжести и клиническим проявлениям респираторного заболевания. При анализе клинических проявлений у больных обеих групп отмечалось острое начало с повышением температуры тела от 38°C, симптомы интоксикации, катаральные явления в носоглотке и развитие респираторного синдрома. Всем детям проводилось комплексное лечение, соответствующее тяжести заболевания (обильное питье, антипиретики, противовирусные средства, антибиотики по показаниям). Пациенты первой группы получали исследуемый препарат по 1 таблетке 3 раза в день во время приема пищи, пациенты второй группы — амброксол в возрастной дозировке, согласно инструкции.

У всех участников исследования в клинической картине в первые дни заболевания наблюдался сухой

Таблица 1. Распределение детей из групп наблюдения по нозологическим формам

Нозологическая форма	Коделак Бронхо (n = 40)	Амброксол (n = 20)
Острый трахеит	10 (25)	5 (25)
Острый трахеобронхит	10 (25)	5 (25)
Острый простой бронхит	15 (37,5)	8 (40)
Острая пневмония	5 (12,5)	2 (5)

Сухой Влажный кашель?



эликсир



Препарат для лечения сухого кашля при любом ОРВИ у взрослых и детей с 2-х лет.

Сухой кашель — это кашель без мокроты.

Эликсир «Коделак Фито» разработан для быстрого облегчения приступов сухого кашля у детей и взрослых.



www.pharmstd.ru

ОАО «Фармстандарт», тел.: (495) 970-00-30

Производитель: ОАО «Фармстандарт «Лексредства»

таблетки



Препараты для лечения кашля с затрудненным отхождением мокроты у взрослых и детей с 2-х летнего возраста.

Влажный кашель — это кашель с мокротой, возникающий из-за воспалительного процесса в легких.

Благодаря уникальной комбинации амброксола и глицирризиновой кислоты в составе, препараты «Коделак Бронхо» (таблетки) и «Коделак Бронхо с чабрецом» (эликсир) оказывают тройное действие: отхаркивающее, муколитическое и противовоспалительное.

«Коделак Бронхо» снижает интенсивность влажного кашля уже на 3 день приема*, очищает бронхи и уменьшает воспаление.

*«Сравнительное изучение эффективности и безопасности применения препаратов Коделак Бронхо в составе комплексной терапии пациентов с обострением хронического бронхита» РГМУ, д.м.н., профессор А.С. Белевский

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ВНИМАТЕЛЬНО
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ОБРАТИТЕСЬ К ВРАЧУ.**

Таблица 2. Продолжительность клинических симптомов у пациентов групп наблюдения

Клинические симптомы	Коделак Бронхо (n = 40)	Амброксол (n = 20)
Период ночного кашля	3,7 ± 0,6	4,2 ± 0,4*
Период сухого кашля	2,6 ± 0,6	3,3 ± 0,9*
Период дневного частого продуктивного кашля	2,6 ± 0,6	2,7 ± 0,4
Период дневного редкого продуктивного кашля	3,4 ± 1,3	3,7 ± 0,9
Купирование респираторного синдрома	8,5 ± 0,6	9,4 ± 0,4 *

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателем в группе детей, получавших препарат Коделак Бронхо.

навязчивый кашель. Комплексная терапия ОРИ у детей из группы наблюдения способствовала быстрой положительной динамике в изменении характера кашля. У 33 (83%) пациентов основной группы на 3-й день от начала терапии кашель стал продуктивным, что свидетельствовало об улучшении реологических свойств мокроты. Длительность периода сухого кашля в основной группе составила $2,6 \pm 0,6$ дней, в группе сравнения — $3,3 \pm 0,9$. У детей основной группы отмечалось быстрое исчезновение ночного кашля, что положительно влияло на самочувствие ребенка. Уже в первые сутки ослабление кашля ночью наблюдалось у 14 (35%) пациентов, продолжительность кашля составляла в среднем $3,7 \pm 0,6$ дня. В группе сравнения длительность ночного кашля равнялась $4,2 \pm 0,4$ сут. Продолжительность периода частого продуктивного кашля у детей в сравниваемых группах существенно не различалась и была равна $2,6 \pm 0,6$ и $2,7 \pm 0,4$ дням, соответственно.

Снижение интенсивности продуктивного дневного кашля также не имело статистически значимых различий. Длительность клинических симптомов в группах наблюдения представлена в табл. 2. При лечении у пациентов не отмечено побочных реакций и нежелательных эффектов, в том числе — при atopических заболеваниях в анамнезе.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о терапевтической эффективности и хорошей переносимости препарата Коделак Бронхо. Оно способствует более быстрой ликвидации симптомов респираторных заболеваний и облегчает состояние детей. Наблюдается существенное снижение длительности и интенсивности ночного сухого навязчивого кашля, что приводит к улучшению самочувствия пациентов. Препарат может применяться как в стационаре, так и домашних условиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волков И.К. Место муколитической терапии в лечении хронических заболеваний легких у детей // Consilium medicum. — 2005; 1: 33–36.
2. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра. — М., 2002. — С. 17–19.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Руководство для практикующих врачей / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Литтерра, 2005. — С. 89.
4. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия: Пособие для врачей. — М., 1999. — 36 с.
5. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста. — М., 2001. — С. 12–36.
6. Bellanti J.A. Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients // Drugs. — 1997; 54 (Suppl 1): 1–4.
7. Mansfeld H.J., Hohre H., Repges R. Erlernen simpatomimetics effektes folium hederæ helices // MMW. — 1998; 140 (3): 26–30.
8. Государственный реестр лекарственных средств. — М.: МЗ и СР РФ, 2007 (интернет-версия: www.drugreg.ru).

А.В. Макарова, С.П. Кокорева, Л.М. Илунина, В.Б. Котлова, А.В. Доценко

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

Использование фузафунгина в комплексной терапии острых тонзиллитов у детей

Контактная информация:

Макарова Алла Вячеславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко

Адрес: 394000, Воронеж, ул. 45-й Стрелковой Дивизии, д. 64, тел.: (4732) 252-65-69

Статья поступила: 28.02.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Проведен анализ эффективности препарата фузафунгин (Биопарокс) в комплексной терапии острых тонзиллитов у 74 пациентов в возрасте от 1 года до 16 лет. Показано, что включение препарата в комплексную терапию острых тонзиллитов у детей способствует сокращению продолжительности местных воспалительных изменений в ротоглотке и более эффективной санации от патогенных микроорганизмов.

Ключевые слова: дети, острый тонзиллит, фузафунгин, лечение.

115

Острые гнойные тонзиллиты — распространенные заболевания в педиатрической практике. В большинстве случаев эти заболевания имеют бактериальную природу, но нередко причиной заболевания являются вирусно-бактериальные ассоциации [1, 2]. Слизистая оболочка ротоглотки является защитным барьером, предохраняющим от воздействия различных инфекционных агентов. Однако снижение тканевой резистентности вследствие, например, общего или местного переохлаждения, инфицирования вирусами, подавляющими иммунный ответ, способствует развитию бактериальной инфекции и, соответственно, возникновению локального воспаления. Перенесенная ангина, особенно при неадекватной терапии, является предрасполагающим фактором к формированию хронического воспалительного процесса в миндалинах. О хроническом тонзиллите говорят в тех случаях,

когда ангины повторяются чаще 2 раз в год [2–4]. Это, в свою очередь, повышает риск развития тяжелых осложнений.

В настоящее время лечение острых тонзиллитов бактериальной этиологии у детей заключается в применении системных антибактериальных препаратов. Несмотря на широкий спектр бактерицидных средств системного действия и активное использование их в педиатрической практике, число детей с хронической патологией ЛОР-органов не уменьшается [3, 4]. Согласно нашим наблюдениям, около 20% детей дошкольного возраста, посещающих детские организованные коллективы, страдают от хронических заболеваний уха, горла и носа, а в группе с частыми респираторными инфекциями в анамнезе — каждый третий ребенок. При этом у всех пациентов обнаруживается носительство патогенных стрептококков и/или стафило-

A.V. Makarova, S.P. Kokoreva, L.M. Ilunina, V.B. Kotlova, A.V. Dotsenko

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy

Fusafungine in complex treatment of acute tonsillitis in children

The study of effectiveness of fusafungine (Bioparox) in complex treatment of acute tonsillitis in children included 74 patients 1–16 years old. Treatment with this drug in complex therapy of acute tonsillitis in children results in reduction of topical inflammatory symptoms in throat and effective sanitization from pathogens.

Key words: children, acute tonsillitis, fusafungine, treatment.

кокков в области лимфоглоточного кольца, а у 18%, кроме того, — грибов рода *Candida* [4–6]. Повторное использование антибиотиков у таких детей нередко приводит к дисбиотическим нарушениям, атопическим состояниям, развитию иммуносупрессии и формированию антибиотикорезистентности микроорганизмов [1–3]. Именно поэтому особый интерес у педиатров вызывает поиск антибактериальных препаратов для местного применения, способных воздействовать непосредственно на очаг воспаления без риска развития системных побочных реакций и подавления местного иммунного ответа.

К основным требованиям, предъявляемым к местным антибактериальным средствам в педиатрической практике, относят: широкий спектр антимикробного действия, отсутствие абсорбции с поверхности слизистой оболочки, низкая аллергенность, приятный мягкий вкус [1, 4]. Оптимальным сочетанием перечисленных требований наделен аэрозольный антибактериальный препарат для местного применения — фузафунгин (Биопарокс, Лаборатория Сервье, Франция). Он обладает комбинированным механизмом действия: бактериостатическим и противовоспалительным эффектами против большинства бактериальных возбудителей (стрептококк, стафилококк, пневмококк и др.) [6–9]. Следует отметить также антигрибковый эффект фузафунгина в отношении *Candida albicans* [7–9]. Доказано, что фузафунгин в терапевтических дозах способствует снижению генерации свободных радикалов кислорода, экспрессии молекул межклеточной адгезии и секреции фактора некроза опухоли α , не затрагивая при этом процессы фагоцитоза [10–12].

Фузафунгин — антибиотик растительного происхождения, который получают из грибов рода *Fusarium lateritium* WR (штамм 437), имеющий выраженное сходство по структуре и механизму действия с энзимами — естественными защитными факторами иммунной системы человека [5, 8, 10]. Благодаря комбинации терапевтических эффектов фузафунгин препятствует агрессивному воздействию болезнетворных микроорганизмов на слизистую оболочку ротоглотки, а также снижает выраженность процессов воспаления. В результате уменьшаются гиперемия и отек слизистых оболочек ротоглотки, восстанавливается функциональная активность эпителия, что приводит к быстрому купированию таких симптомов, как першение и боль в горле [5, 8, 10]. В педиатрической практике препарат наиболее часто применяют для лечения пациентов с ринофарингитами, тонзиллитами, аденоидитами и синуситами [2, 3].

Эффективность использования фузафунгина в комплексной терапии острых тонзиллитов у детей была изучена нами у 74 пациентов в возрасте от 1 года до 16 лет, лечившихся на базе профильного отделения ОДКБ № 2 (Воронеж) в 2009–2010 гг. У всех детей при поступлении был диагностирован острый тонзиллит. Диагноз ставился при наличии характерного гнойно-воспалительного поражения ротоглотки.

Распределение детей по возрастным группам было следующим: в возрасте от 1 года до 3 лет — 34 ребенка,

от 3 до 7 лет — 21, от 7 до 14 лет — 10, старше 14 лет — 9 пациентов. Мальчиков было 45 (61%). По характеру поражения небных миндалин преобладала лакунарная ангина; гнойные фолликулы и признаки язвенно-некротического воспаления обнаружены у 3 (4%) и 2 (3%) пациентов, соответственно. Более половины детей (57%) при поступлении помимо клинических проявлений острого тонзиллита имели выраженные катаральные проявления, у 7% диагностирован острый бронхит. У 6 (8%) детей наряду с клиническими симптомами острого тонзиллита выявлены поражения других ЛОР-органов: отиты, синуситы, аденоидиты. Выраженный региональный лимфаденит наблюдался у 3 (4%) пациентов, пиодермия — у 1, активация персистирующей герпетической инфекции (герпетические высыпания в области красной каймы губ) — у 2. Отягощенный преморбидный фон отмечен у 25 пациентов (34%), из них: частые острые респираторные инфекции в анамнезе — у 18 (72%), атопический дерматит — у 4 (16%), анемия — у 3 (12%) и др.

Обследование детей, помимо общеклинических методов (клинические анализы крови и мочи), включало бактериологическое исследование мазков из ротоглотки на патогенную микрофлору и токсогенные коринебактерии до назначения антибактериальной терапии и через 3 дня после ее отмены.

Диагноз герпесвирусных инфекций подтверждался определением ДНК вирусов методом полимеразной цепной реакции в сыворотке крови и наличием IgM и IgG к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна–Барр (ЭБВ) с определением avidности IgG VCA, IgG к раннему антигену вируса (EA), IgG к ядерному антигену вируса (EBNA), IgM и G к цитомегаловирусу (ЦМВ) с определением avidности антител.

Для уточнения этиологии респираторных поражений проводились исследования смывов со слизистой носоглотки на вирусы с помощью иммунофлуоресценции и определение уровня антител в динамике с интервалом 10 дней. Кроме того, по показаниям проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки, придаточных пазух носа, биохимическое исследование крови. Все дети осматривались отоларингологом.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное значение и относительная величина в процентах. Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение. Сравнения количественных показателей в независимых выборках проведены с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

У всех обследуемых заболевание начиналось с ухудшения самочувствия, снижения аппетита и повышения температуры. Острое начало заболевания отмечено у 64 (87%) детей, при этом резко нарастали симптомы интоксикации, повышалась температура тела, появлялась боль в горле, часто — головная боль. Практически

у всех детей развитие острого тонзиллита сопровождалось фебрильной лихорадкой, но у 4 (5%) пациентов заболевание протекало на фоне субфебрилитета и умеренной интоксикации. У 6 (8%) детей в первые сутки заболевания из-за повышения температуры отмечалась рвота, у 2 — боли в животе, при этом одному ребенку потребовалась консультация хирурга для исключения острой хирургической патологии. У 2 детей раннего возраста в начале болезни отмечалось кратковременное разжижение стула, которое, возможно, было связано с проявлением респираторной вирусной инфекции. Гнойно-воспалительные изменения в ротоглотке развивались в первые дни заболевания, только у 4 детей — после третьего дня. Реакция регионарных лимфатических узлов регистрировалась у большинства больных и характеризовалась их увеличением в пределах 2–2,5 см и умеренной болезненностью при пальпации. Гепатомегалия при поступлении в стационар регистрировалась у 15 (20%) пациентов.

В ходе обследования у 9 (12%) детей был диагностирован инфекционный мононуклеоз Эпштейна–Барр и симптомы острого тонзиллита расценены как проявления этого заболевания. У 4 детей подтверждена аденовирусная инфекция, у 1 ребенка — грипп, у остальных пациентов (38%) с клиническими проявлениями вирусно-бактериального поражения уточнить этиологию

респираторного синдрома не удалось из-за поздних сроков поступления в стационар. Острый бактериальный тонзиллит диагностирован у 32 (44%) детей.

При исследовании клинического анализа крови практически у всех пациентов отмечался лейкоцитоз, только у 7 (9%) детей, начавших антибактериальную терапию до поступления в стационар, число лейкоцитов периферической крови оставалось в норме ($6,3 \pm 2,7 \times 10^6 \text{ мм}^3$). Нормальные показатели СОЭ в начале болезни встречались чаще — у 16 (22%) детей, при этом у половины из них не отмечалось ее повышения и при повторном исследовании. У большинства пациентов (78%) с первых дней болезни СОЭ варьировала от 16 до 50 мм/ч. Выраженный лимфоцитоз ($56,9 \pm 5,0\%$), часто с моноцитозом ($9,6 \pm 2,4\%$), регистрировался у 10 (14%) пациентов. Почти у всех в последующем лабораторно подтвердилась вирусная инфекция Эпштейна–Барр, хотя атипичные мононуклеары при этом выявлялись не у всех пациентов.

При оценке результатов бактериологических исследований, проводимых до начала терапии, у 70% детей в мазках из ротоглотки обнаружены стрептококки; у 19 (26%) — стрептококки в сочетании с золотистым стафилококком и/или грибами рода *Candida*. Золотистый стафилококк в виде монокультуры высевался только у 9 (12%) детей.

НОВЫЙ Биопарокс®



с 2,5 до 14 лет

По 2 ингаляции через рот
и/или
по 1 ингаляции
в каждый носовой ход
4 раза в день

Взрослые

По 4 ингаляции через рот
и/или
по 2 ингаляции
в каждый носовой ход
4 раза в день

✓ НОВЫЙ УДОБНЫЙ
РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

+ ДЕТСКАЯ НАСАДКА
ДЛЯ НОСА!!!

III ЭФФЕКТИВНОСТЬ
III 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)

В зависимости от характера проводимой терапии больных разделили на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и основным клиническим проявлениям заболевания: основную ($n = 30$) и группу сравнения ($n = 30$) (табл. 1). Пациенты основной группы, кроме традиционной комплексной терапии, получали препарат фузафунгин. Больным группы сравнения проводили традиционную комплексную терапию без использования местных антибактериальных средств (системный антибиотик, полоскание горла). Фузафунгин назначали по 4 ингаляции через рот и по 4 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день. Курс лечения составил 10 дней. В качестве антибактериального препарата назначался пенициллин внутримышечно в возрастной дозировке 3 раза в день в течение 10 дней.

Оценку эффективности лечения в обеих группах проводили на основании продолжительности клинических проявлений острого тонзиллита и анализа результатов бактериологических исследований мазков из зева через 3 дня после завершения курса лечения. Средняя продолжительность наличия клинических симптомов

острого тонзиллита в зависимости от проводимой терапии представлена в табл. 2. Показано, что в сравниваемых группах при дополнительном назначении фузафунгина отмечалось достоверно более быстрое угасание местных воспалительных изменений в ротоглотке.

Результаты бактериологического исследования мазков из ротоглотки представлены в табл. 3. Отмечено, что через 3 дня после завершения лечения в основной группе мазки из ротоглотки были стерильными в 100% случаев, в то время как в группе сравнения полная санация наблюдалась только у 25 (83%) пациентов. У 3 (10%) пациентов группы сравнения продолжала выделяться сапрофитная флора, у 2 (6%) — обнаружен рост грибковой флоры, что, возможно, связано с дисбиотическими нарушениями микрофлоры ротоглотки у этих пациентов (в анамнезе они получали антибактериальную терапию еще на догоспитальном этапе).

Применение Биопарокса не вызывало побочных явлений, у всех пациентов отмечена хорошая переносимость препарата.

Таблица 1. Характеристика детей в сравниваемых группах

Показатели	Основная группа ($n = 30$), абс. (%)	Группа сравнения ($n = 30$), абс. (%)
Возраст:		
• старше 7 лет	24 (80)	25 (83)
• младше 7 лет	6 (20)	5 (17)
Пол:		
• мальчики	17 (57)	16 (53)
• девочки	13 (43)	14 (47)
Клинические симптомы:		
• Лихорадка ($> 38,5^{\circ}\text{C}$)	26 (86)	27 (90)
• Интоксикация	26 (86)	27 (90)
• Гиперемия слизистой ротоглотки	30 (100)	30 (100)
• Налеты на миндалинах	30 (100)	30 (100)
• Боль при глотании	24 (80)	26 (86)
• Гипертрофия миндалин	27 (90)	28 (93)
• Увеличение регионарных лимфоузлов	24 (80)	24 (80)
• Болезненность лимфоузлов	10 (33)	11 (36)
• Затруднение носового дыхания	13 (43)	15 (50)

Таблица 2. Средняя продолжительность наличия клинических симптомов острого тонзиллита у детей в зависимости от проводимой терапии

Показатели	Продолжительность, дни	
	основная группа ($n = 30$)	Группа сравнения ($n = 30$)
Лихорадка ($> 38,5^{\circ}\text{C}$)	$2,6 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,5$
Интоксикация	$2,3 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,8$
Гиперемия слизистой ротоглотки	$4,9 \pm 0,5$	$6,0 \pm 0,7^*$
Налеты на миндалинах	$2,7 \pm 0,8$	$3,7 \pm 0,7^*$
Боль при глотании	$1,8 \pm 0,8$	$2,5 \pm 0,9^*$
Гипертрофия миндалин	$4,3 \pm 0,7$	$5,8 \pm 1,0^*$
Увеличение регионарных лимфоузлов	$4,5 \pm 0,8$	$4,5 \pm 0,9$
Болезненность лимфоузлов	$2,6 \pm 2,3$	$2,8 \pm 0,7$
Затруднение носового дыхания	$3,6 \pm 0,7$	$3,8 \pm 1,4$

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателем в основной группе.

Таблица 3. Результаты бактериологического исследования мазков из ротоглотки в сравниваемых группах до начала лечения и после завершения терапии

Возбудители	Основная группа (n = 30), абс. (%)		Группа сравнения (n = 30), абс. (%)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Streptococcus pyogenes</i>	16 (53)	0	15 (50)	0
<i>Streptococcus spp.</i>	12 (40)	0	8 (27)	3 (10)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 (33)	0	9 (30)	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (17)	0	4 (13)	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (3)	0	1 (3)	0
<i>Candida albicans</i>	3 (10)	0	1 (3)	2 (6)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более чем у половины детей острые тонзиллиты протекают как микст-инфекции вирусно-бактериальной этиологии, что может изменить клиническую картину острого тонзиллита и в начале заболевания привести к диагностической ошибке. Наиболее частыми возбудителями острых тонзиллитов остаются стрептококки и их

сочетания с золотистым стафилококком и грибами рода *Candida*. Включение препарата Биопарокс в комплексную терапию острых тонзиллитов у детей способствует сокращению сроков местных воспалительных изменений в ротоглотке, более эффективной санации от патогенных микроорганизмов, не вызывая роста грибковой флоры.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А. Часто болеющие дети. — Н. Новгород, 2003. — 174 с.

2. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте: Национальное руководство / под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистяковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 736 с.

3. Гаращенко Т.И., Володарская В.Г. Профилактика и лечение хронического тонзиллита у часто и длительно болеющих детей // Детские инфекции. — 2007; 1: 56–60.

4. Государственный реестр лекарственных средств. — М.: МЗ РФ, 2009.

5. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации. — М.: Контимед, 2001. — 68 с.

6. Овчинников Ю.М., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н. Рациональное местное лечение при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей // Инфекции и антимикробная терапия. — 2000; 6: 3–6.

7. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии // Лечащий врач. — 2009; 1: 10–15.

8. Таточенко В.К. Антибиотики при бактериальных заболеваниях дыхательных путей у детей // Респираторные инфекции. — 2000; 1: 3–5.

9. German-Fattal M. Actualites sur le spectre antimicrobien de la fusafungine // Annales d'Otolaryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale. — 1994; 111: 43–46.

10. Newman S. R. Scintigraphic assessment of the orofaryngeal and nasal depositions of fusafungine from pressurized inhaler and from a novel pump spray device // J. Pharm. Pharmacol. — 1995; 47: 818–821.

11. Westrin K. M. The anti-inflammatory effect of fusafungine, during experimentally induced rhinosinusitis in rabbits // Eur. Arch. Otorhino-laryngol. — 1998; 255: 195–201.

12. White R. R., Mattenberger L., Giessinger N., Clauser P. Fusafungine and inflammation // Rhinology. — 1988; 5: 55–62.

Информация для педиатров



МАММОЛОГИЯ ДЛЯ ВСЕХ
(от детей и подростков до их родителей)

- Весь спектр маммологических услуг:**
диагностика и лечение. Прием ведут врачи-маммологи (рентгенолог-онколог) к.м.н. Травина Марина Львовна (зав. отделением) к.м.н. Горшков Виктор Владиславович
- Техника экспертного класса**
 - Маммография (цифровая)** (Siemens MAMMOMAT Inspiration)
 - УЗИ м/ж** (Voluson 730 Expert)
 - МРТ молочных желез** (GE 1.5 TI Signa HDx)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62 (вход с улицы Вавилова)
Тел.: 8 (495) 967-14-20 *6-25

М.Л. Лазарев

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Система медицинского, психологического и педагогического сопровождения развития ребенка до и после рождения

Контактная информация:

Лазарев Михаил Львович, кандидат психологических наук, заведующий отделением пре- и перинатального здоровья детей НЦЗД РАМН, действительный член Академии психологических и социальных наук

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-30-83 (доб. 7-66), e-mail: mlazarev@mail.ru

Статья поступила: 18.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Одним из объяснений роста детской заболеваемости в мире является возникновение процесса рассогласования в развитии когнитивных и соматических функций как у человечества в целом (эволюционный адаптоз — термин автора), так и у детей в результате их погружения в образовательный социум, в частности (детский адаптоз — термин автора). Полученные в исследовании данные свидетельствуют, что при организации специализированных занятий по методу согласованного когнитивно-соматического тренинга на разных стадиях детского онтогенеза (авторский метод когносомной онтосанации — КОС) удастся повысить адаптационные резервы детского организма. В исследовании показано, что применение метода КОС уже в пренатальном возрасте оказывает многофакторное положительное влияние на последующие периоды жизни ребенка, значительно повышая его нейрофизиологический статус, помогая быстрее адаптироваться к биологическим и социальным условиям внешней среды. Наиболее эффективным оказалось применение метода КОС в виде системы медико-психолого-педагогического сопровождения развития ребенка, организованной в Набережных Челнах Республики Татарстан.

Ключевые слова: дети, развитие, тренинг.

Современная медицинская статистика, описывающая заболеваемость детей в последние десятилетия, убедительно свидетельствует о ее росте [1]. Наряду с уже хорошо известными причинами, вызвавшими данное явление (ухудшение экологии, несбалансированность питания, гиподинамия, ранняя наркотизация и алкоголизация и т.д.), по-видимому, существуют и другие, менее изученные.

Наблюдая за изменениями, происходящими с человеком, начиная с вида *Homo erectus*, жившего 1,8 млн лет назад, до *Homo sapiens*, прошедшего за 500 тыс. лет множественную трансформацию, мы видим, как длительно протекали эволюционные процессы (сотни тысяч лет). Что же произошло или происходит с современным человеком? Что резко отличает условия его существования от условий, в которых жили наши предки? Помимо

120

M.L. Lazarev

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

System of medical, psychological and educational management of child's development before and after birth

One of theories of children's morbidity increase worldwide is the beginning of miscoordination of cognitive and somatic functions both in all humanity (evolutional adaptosis — author's term) and in children particularly as a result of their inclusion in educational society (children's adaptosis — author's term). The study showed increase of adaptation reserves of child following special work according to the method of coordinated cognitive-somatic training at different stages of child's ontogenesis (author's method of cognosomic ontosanation — KOS). The use of KOS in prenatal age has multiple-factor beneficial effect on subsequent periods of child's life, it increases child's neurophysiologic status, improves adaptation to biologic and social terms of external environment. The most effective system of medical-psychological-educational management of child's development was organized in Naberezhnye Chelny, Tatarstan Republic.

Key words: children, development, training.

изменения экологии и образа жизни можно отметить, по крайней мере, два явления: информационную «атаку» на когнитивные функции и резкое снижение нагрузок на двигательную сферу. Одновременно отмечается увеличение психических и соматических заболеваний. При этом период адаптационных (а вернее — дезадаптационных) изменений становится в тысячу раз короче (всего лишь сотни лет).

Данный результат (увеличение распространенности психических и соматических заболеваний), рассматриваемый как следствие рассогласования в развитии психической (когнитивной) и соматической сфер организма современного человека, условно можно было бы назвать «эволюционным адаптозом» (от лат. *adapto* — приспособляю, *osis*) — патологический процесс невоспалительного характера), сворачиванием адаптивных резервов организма человека в процессе его эволюционного развития.

Как же на таком эволюционном фоне (*эволюционный фактор риска*) происходит реальный процесс развития ребенка? Следует признать, что современная педагогическая практика, сопровождающая развитие ребенка от 0 до 18 лет, строит свои программы в основном на методологической базе психологии, которая практически не изучает развитие соматических функций. Более того, авторы многочисленных теорий личности (К. Юнг, К. Левин, Г. Олпорт, К. Роджерс, А. Адлер, А. Маслоу, Э. Фром, Д. Мид, Г. Салливан, Уильям и Марта Сирс, Д. Келли, Р. Лэнг, Б. Скиннер, Г. Айзенк, А. Бандура, А. Леонтьев, С. Рубинштейн и др.) так или иначе обосновывают независимость психических процессов от телесных функций. Исключение составляет З. Фрейд, но по его теории вектор развития личности предопределяет процесс становления половой сферы. Таким образом, методология современной педагогической науки определяет еще большее рассогласование психической и соматической сфер жизнедеятельности ребенка. Именно этим можно объяснить феномен почти 90% заболеваемости детей в России к окончанию школы. Здесь влору говорить о правовой защите гармоничного развития ребенка в современном обществе, которое нарушается с момента зачатия. Именно в этой связи предложено использовать понятие «пренатальное право», чтобы попытаться обеспечить защиту ребенку уже в период внутриутробного развития [2].

Угасание адаптивных резервов организма ребенка в результате его погружения в образовательный социум с учетом теории «функциональных систем» [3] было названо нами «детским адаптозом», синдромом, комплекс которого включает: снижение показателей иммунитета и функции внешнего дыхания, двигательной выносливости, ухудшение памяти, задержку речевого развития, поведенческие девиации.

Целью настоящего исследования явилась разработка системы повышения адаптационных резервов организма ребенка в процессе осуществления им образовательной деятельности на всех этапах детского онтогенеза, включая пренатальный возраст.

Для достижения данной цели была поставлена задача по разработке метода сопряженного когнитивно-соматического тренинга в процессе осуществления ребенком образовательной деятельности на разных этапах детского онтогенеза.

Исследование проводилось поэтапно (с 1983 по 2011 гг.), в различных учреждениях Москвы и других городов России (Набережные Челны, Казань, Тюмень, Соликамск, Комсомольск-на-Амуре, Владивосток, Хабаровск).

Всего обследовано 4390 человек, из них беременных женщин — 2200 (основная группа — 1200, группа контроля — 1000 человек), здоровых детей в возрасте от 0 до 3 лет жизни — 750 (400 и 350, соответственно), здоровых детей в возрасте 3–7 лет — 800 (по 400 человек в каждой группе), детей в возрасте 7–10 лет — 620 (320 и 300, соответственно); детей, страдающих бронхиальной астмой.

В рамках решения задач исследования был разработан методологический принцип взаимовлияния или сопряженности когнитивных и соматических функций, названный «когнитивно-соматическим принципом развития», или «*принципом когносомности развития*» (авторское сокращение). Для оценки уровня сопряженности, или когносомности, тех или иных психофизиологических процессов и видов деятельности ребенка была предложена формула расчета индекса когнитивно-соматической сопряженности, или индекса когносомности (авторский термин):

$$ИК = T_c / T_k + N / 10 + A / 10,$$

где T_c — длительность включения соматических функций, действующих одновременно с когнитивными (в минутах); T_k — длительность включения когнитивных функций (в минутах); N — количество соматических функций и процессов, сопровождающих воздействие на когнитивную сферу (кардиореспираторные процессы, двигательная функция, пищеварение, терморегуляция, тактильно-массажное воздействие, двигательный компонент экспрессивной речи, вибро-акустическое воздействие); A — средний уровень активности всех используемых в данном процессе соматических функций (оценивался по 3-балльной шкале).

В формуле введено ограничение: длительность активности соматических функций может быть больше, но не может быть меньше когнитивной активности. Как видно из формулы, индекс когносомности может быть подсчитан только при задействовании когнитивных функций (деление на ноль невозможно) и возрастает при увеличении времени функционирования соматических функций, их количества и уровня активности.

Оказалось, что высший индекс когносомности отмечается в пренатальном возрасте. Механизм когносомности развития плода полностью обеспечивает голос мамы, сопровождаемый ее тактильными прикосновениями и движениями, когда происходит активация кардиореспираторной системы единого организма «мать–плод» в определенное время суток и в определенные периоды физиологических циклов.

В рамках решения задач исследования феномен пренатальной когносомности был рассмотрен как основа особой деятельности ребенка, направленной на укрепление своего здоровья и названной «*здоровьеобразующей деятельностью*». При этом сам процесс формирования здоровья ребенка в ходе онтогенеза был назван в исследовании «*онтосаногенезом*», а метод оздоровления ребенка в процессе онтогенеза, основанного на принципе когносомности развития — «методом когносомной онтогенетической санации», или «*методом когносомной онтосанации*» (КОС). Задача метода заключалась в том, чтобы в процессе становления когнитивных функций повышались функциональные резервы организма ребенка на всех этапах детского онтогенеза, начиная с пренатального возраста. Методологической основой метода КОС являлось пение и речь сначала беременной женщины, затем гуление и лепет грудного ребенка, и далее — его

собственное пение и речь по мере созревания вокально-речевой сферы.

Вокально-речевой процесс в методе выступает в качестве *когностомной программы*, позволяющей подключать и регулировать нагрузки на все произвольные сферы: двигательную, эмоциональную, познавательную, пищеварительную и биоритмическую, дыхательную, защитно-адаптационную (исполнение песен в воздушной и водной среде).

Предложенный метод КОС предполагал осуществление сопряженного когнитивно-соматического тренинга непрерывно на всех стадиях детского онтогенеза с учетом особенностей развития ребенка на каждой из этих стадий. Так, в пренатальном онтогенезе, метод, названный Сонатал (от лат. *sonus* — звук, *natal* — рожденный, музыка рождения), предусматривал ежедневную голосовую гимнастику беременной мамы, сопровождаемую прикосновениями ее рук к передней брюшной стенке и движениями. В раннем возрасте за основу когностомного тренинга был взят голос самого ребенка. С этой целью все новые голосовые проявления ребенка (звуки, звуко сочетания, слоги, слогосочетания, слова, словосочетания, фразы) визуализировались на бумаге в виде речевых сенсорных карт (у части детей данные голосовые проявления записывались на диктофон) и сопровождалась соответствующими звуко-речевым образам движениями. В дошкольном возрасте когностомный тренинг был организован в виде вокально-рече-двигательной гимнастики, выполняемой ребенком в процессе изучения семи тем здорового образа жизни (движение, взаимоотношения, познавательная деятельность, рациональное питание, школа дыхания, закаливание, пение и речь) в течение всего учебного года. В младшем школьном возрасте тренинг осуществлялся в процессе образовательной деятельности ребенка в школе, с усилением на каждом уроке речевого, визуального и двигательного компонента. В летнее время использовался климатический фактор в условиях морского курорта (Артек, Албена, Анапа, Сочи).

Дополнительно для реализации метода КОС были разработаны пособия (когностомные тренажеры: маматоник, цветные нотки, песенные и речевые сенсорные карты, аудиофон, звукодыхательный тренажер беременной, музыкальная соска, детские духовые инструменты, дыхательный корсет, воздушная стрельба, аудиотека детского голоса).

Когностомный тренинг, организованный по семи основным функциональным сферам жизнедеятельности ребенка (двигательной, эмоциональной, познавательной, соматобиоритмической, дыхательной, защитно-адаптационной, вокально-речевой), был представлен в виде 7-функциональной модели, названной «цветком здоровья». Для контроля за эффективностью оздоровительно-развивающего когностомного тренинга по данной модели была разработана программа медико-психолого-педагогического мониторинга, включающего в том числе комплекс экспресс-тестирования (онтотест), параметры которого выполняли роль своеобразных маркеров развития семи произвольных функциональных сфер организма, участвующих в тренинге: двигательный, цветотональный, ростовесовой, звукодыхательный, интонационный тесты, тест на здоровьеустойчивость, самооценка, мнемотест).

Онтотест был разработан таким образом, что его можно было применять до (Сонатал-тест) и после рождения (тест Здравик). В дошкольном возрасте тест Здравик проводился как в виде традиционного тестирования, так и в виде Детских игр здоровья — Здравиады. Отличие онтотеста от традиционных способов тестирования заключалась в том, что он, во-первых, применялся на всех

этапах онтогенеза, включая пренатальный; во-вторых, был доступен для выполнения и анализа не только специалистам, но родителям с детьми; в-третьих, все показатели теста визуализировались, играя роль своеобразной биологически обратной связи, контролируемой самим ребенком.

Помимо метода КОС в исследовании применялись различные методы ручной и аппаратной диагностики: пульсометрия, пневмометрия, тонометрия, звукометрия, пикфлоуметрия, спирография (прибор «CSA-800», Фукуда, Япония), кардиоинтервалография (аппарат «Варикард — ВК 1.4», Россия), кардиотокография, лазерная доплеровская флоуметрия (аппарат «ЛАКК-01», НПП «Лазма», Россия), психологический тест Люшера, цветоэмоциональное экспресс-тестирование, психолого-медико-педагогическое тестирование.

При исследовании беременных женщин было отмечено, что кривая кардиотокографии матери напрямую связана не только с уровнем ее активности при исполнении программы, но и динамикой кривой кардиотокограммы у ребенка: в момент вокально-дыхательной нагрузки и момент паузы; при пении (с предусмотренным различным темпом, эмоциональной окраской, громкостью, количеством вдохов в минуту и т.д.); выявлен феномен увеличения амплитуды кривой сердцебиения плода и ее большей ритмичности при пении мамой маршевой песни по отношению к колыбельной, а также зависимость уровня страдания плода и динамики кривой кардиотокограммы.

Были выявлены корреляционные связи между длиной вдоха и выдоха и показателем активности регуляторных систем (ПАРС). Оказалось, что состояние, наиболее близкое к оптимальному напряжению регуляторных систем, возникает при соотношении вдоха и выдоха 1:4 (ПАРС = 4,6 при норме 1–2 балла); наименее оптимальное состояние возникает при соотношении вдоха 1:3 (ПАРС = 6 баллов); темпом пения и ЧСС (при темпе пения 120 ударов в минуту ЧСС равнялось 94 уд/мин, при темпе пения 60 ударов в минуту — ЧСС равнялось 85 уд/мин). Исследования показали, что сеансы по методу Сонатал снижают ЧСС у беременных женщин (в начале сеансов средние показатели ЧСС равнялись 91 уд/мин, после проведения сеанса — 84 уд/мин); повышают показатели функции внешнего дыхания (до сеансов звукометрический тест в среднем был равен 21 усл. ед., после занятий — 24 усл. ед.); улучшают психоэмоциональное состояние (по позиции основных цветов теста М. Люшера у 61% беременных женщин отмечалось улучшение, у 14% — ухудшение показателей; в 25% состояние оставалось без изменений).

По целому ряду параметров развития и здоровья «сонатальные» дети (группа «С») рождались психически и физически более зрелыми и в развитии опережали своих сверстников (группа «К»). Так, существенная разница выявлена в показателях крика новорожденных (сильный крик при рождении отмечен у 48% детей группы «С» и 32% — у детей группы «К»). На первом месяце жизни детей с диагнозом «здоров» оказалось значительно больше в группе «С» (82%), чем в группе «К» (68%).

На первом месяце дети группы «С» показали более высокие результаты по таким параметрам, как уверенное внимание к звукам (67 и 60%), поворот к источнику звука (83 и 68%), устойчивая реакция на звук голоса (87,5 и 77%, соответственно).

Кроме того, дети группы «С» раньше начинали попытки удерживать голову (уже в конце первой недели жизни это делали 17,6% новорожденных группы «С» и 14,7% ново-

рожденных группы «К»), с 3,7 мес жизни начинали переворачиваться со спины на живот (группа «К» — с 3,8 мес), сидеть с поддержкой с 5,0 мес и самостоятельно — с 6,1 мес (дети группы «К» — с 5,1 и 6,3 мес, соответственно).

Несколько раньше у детей, чьи матери занимались по методу Сонатал, возникали и активные двигательные реакции. Так, ползать дети группы «С» начинали с 6,0 мес, стоять с поддержкой — с 6,4 мес, стоять самостоятельно — с 7,6 мес (в группе «К» с 6,7; 7,1 и 8,3 мес, соответственно). Ходить «сонатальные» дети начинали в 10,8 мес, а дети контрольной группы — в 11,1 мес.

Особый интерес представляла динамика развития коммуникативных рефлексов и коммуникативных навыков у новорожденных и грудных детей. Так, неосознанная улыбка появлялась в течение первой недели после рождения у 55,8% детей группы «С» и только у 44% детей группы «К». К концу второго месяца жизни у всех «сонатальных» детей отмечалась вполне осознанная улыбка, тогда как 8,8% детей группы «К» продолжали улыбаться еще неосознанно. У грудных детей группы «С» несколько раньше, чем в группе «К» появлялся комплекс оживления при появлении лица (с 5,6 и 6,8 нед, соответственно).

С начала 4-го месяца практически все дети в обеих группах узнавали близких людей. При этом чужих людей уверенно дифференцировали дети группы «С» уже на 5,9 мес жизни, а дети группы «К» — на 6,2 мес.

«Сонатальные» дети начинали на 2 нед раньше детей контрольной группы брать предложенную игрушку (в 4,3 и 5,1 мес), на 1 мес раньше выполняли простые поручения (с 9,1 и 10,0 мес), на 1,5 мес раньше знали названия предметов (с 9,7 и 11,1 мес, соответственно).

Кроме того, «сонатальные» дети демонстрировали значительно более высокие показатели в развитии речи. Так, гулить дети группы «С» начинали в среднем в 2,2 мес, лепет у них появлялся в 4,7 мес (в группе «К» — в 2,5 и 6,4 мес, соответственно). Первые слоги произносились «сонатальными» детьми с опережением на 1,5 мес (в 7,1 и 8,5 мес, соответственно). Наибольшая разница была выявлена в появлении первой речи. У детей группы «С» она формировалась на 3,5 мес раньше, чем у детей группы «К» (в 11,7 и 15,2 мес, соответственно).

В исследовании ставилась задача по изучению влияния метода КОС на развитие и состояние здоровья не только тех детей, которые прошли пренатальный курс по методу Сонатал, но и детей, не прошедших данный курс. Так, изучалось влияние данного метода на функцию внешнего дыхания здоровых детей, а также детей, страдающих бронхиальной астмой.

При исследовании функции внешнего дыхания детей в возрасте 6–12 лет, страдающих бронхиальной астмой, удалось установить, что стабильное достоверное улучшение показателей отмечается у детей через 6 мес после начала занятий. Так, показатели пикфлоуметрии у детей в возрасте 5–8 лет возросли со $132 \pm 4,0$ до $182 \pm 5,1$ л/мин, а у детей в возрасте 9–12 лет с $232 \pm 21,1$ до $335 \pm 35 \pm 25,7$ л/мин. При исследовании влияния метода КОС на данную категорию пациентов в условиях детского стационара оказалось, что даже после недельного курса звукодыхательного тренинга (в рамках метода КОС), наблюдалась положительная динамика показателей легочной вентиляции: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) увеличилась в среднем на 5,4%; форсированная ЖЕЛ — на 7,6%; $V_{\text{пик}}$ — на 15,6–24,6%. Показатели звукометрического теста (длительность озвученного выдоха, измеряемая в секундах) также значительно отличались у экспериментальной группы по отношению к группе контроля (25 и 8 с, соответственно).

В программу исследования также входило изучение влияния метода КОС на состояние микроциркуляторного русла здоровых детей в возрасте 5–7 лет. Исследование микроциркуляции проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии. Интегративный показатель, характеризующий эффективность регуляции микроциркуляции, — индекс флаксометрии (ИФМ) — рассчитывался как отношение $ALF/ANF + ACF$ (ALF — низкочастотные колебания; ANF — дыхательные ритмы; ACF — высокочастотные колебания; PM — показатель микроциркуляции). Оказалось, что у детей в возрасте 5–7 лет из группы «С», с которыми в течение 5 мес проводились дополнительные занятия по методу КОС (в модификации для дошкольного возраста), наблюдалась большая стабильность показателей кожной микроциркуляции как в состоянии покоя (ИФМ до курса — 4,9 усл. ед, после курса — 4,3 усл. ед), так и при выполнении физической нагрузки умеренной мощности ($ALF/ЗСКО$ до курса — 5,2%, после курса — 10%) по сравнению с детьми контрольной группы (соответственно: ИФМ до курса — 5 усл. ед, после курса — 4,2 усл. ед; $ALF/ЗСКО$ до курса — 7,8%, после курса — 27%). Данный результат свидетельствовал о более зрелых механизмах регуляции микроциркуляции у детей экспериментальной группы и косвенно отражал более устойчивое состояние их вегетативного статуса.

В процессе исследования влияния метода КОС на состояние здоровья и развития детей в возрасте 3–10 лет был выявлен ряд общих тенденций и у мальчиков и у девочек (табл.). Как видно из приведенных данных:

Таблица. Городская экспериментальная площадка Департамента образования г. Москвы «Здоровое образование», 2007/2008 учебные годы (800 детей из 12 дошкольных учреждений и 1 школы)

Параметры	Возраст, годы							
	3	4	5	6	7	8	9	10
Девочки								
Звуковая проба, с	8,6	8,9	10,6	11,7	13,4	13,7	13,3	13,3
Самооценка, усл. ед.	5,5	5,2	5,4	5,5	6,5	6,1	5,7	5,9
Память, усл. ед.	17,6	32,5	55,7	65,4	43,8	36,6	24,0	12,3
Мальчики								
Звуковая проба, с	9,0	8,5	10,2	11,9	14,6	15,2	14,5	12,8
Самооценка, усл. ед.	5,7	5,3	5,7	5,9	6,2	6,5	6,1	5,6
Память, усл. ед.	14,3	29,0	50,9	73,2	34,5	33,9	22,9	12,3

- а) самооценка в возрасте от 3 до 7 лет колеблется между 5 и 6 баллами (шкала Дембо–Рубинштейн), а к 9–10 годам незначительно снижается;
- б) показатели функции внешнего дыхания (звукодыхательный тест) постепенно возрастают к 7–8 годам, и далее незначительно снижаются;
- в) показатели памяти (число строчек стихов или песен, выученных наизусть в течение прошедшего месяца) резко повышаются к началу обучения в школе, и далее так же резко снижаются.

Выявленные закономерности подтвердили выдвинутую в начале статьи гипотезу исследования о возникновении феномена «детского адаптоза» в процессе осуществления ребенком образовательной деятельности.

Особый интерес в исследовании вызвали результаты взаимовлияния когнитивных и соматических функций:

- показатели когнитивной сферы (память) значительно возрастают не только при организации поведенческого акта (в алгоритме: звук-образ-движение), но также после выполнения физических нагрузок (тест на скоростную выносливость);
- визуализация данных тестирования значительно усиливает мотивацию здорового поведения у дошкольников и младших школьников, что сказывается на увеличении показателей;
- уровень самооценки у детей коррелирует с состоянием иммунной сферы (повышение уровня самооценки соответствует снижению заболеваемости и, наоборот, снижение — к повышению);
- показатели состояния соматической сферы (сила, определенная с помощью динамометрии, и скоростная выносливость — по числу приседаний) значительно возрастают (от 10 до 30%) при проведении тестирования в виде детских игр здоровья — Здравиады (социальная мотивация здоровья) и создании определенного психоэмоционального настроя (ролевая игра, предварительное пропевание соответствующей песни или прослушивание музыки);
- при одинаковом соотношении длины вдоха и выдоха показатели функции внешнего дыхания и вегетативного гомеостаза ближе к норме при дыхании во время пения, чем просто дыхания;
- выявление в процессе ежегодного проведения экспресс-тестирования в группах и на Здравиаде «функционального профиля» ребенка (музыкального, художественного, театрального, рационально-мыслительного, двигательного) способствует формированию мотивации оздоровительно-развивающей деятельности.

Представленные выше данные были получены в процессе исследований, сделанных на различных выборках детского и взрослого населения.

Более многочисленное (популяционное) исследование было организовано в городе Набережные Челны (Республика Татарстан), где метод КОС (в виде Сонатал-педагогики) получил наибольшее распространение [4]. Начало работы в Набережных Челнах было положено

приказом Управления здравоохранения (№ 21 от января 1995 г.) по организации кабинетов пренатального воспитания методами пренатального развития Сонатал в лечебно-профилактических учреждениях. В 1997 г. Управлением здравоохранения был издан приказ о выделении индивидуального штатного расписания для кабинетов пренатального воспитания (врач, медицинская сестра, музыкальный работник-аккомпаниатор). В дальнейшем работа в кабинетах пренатального воспитания с применением метода Сонатал строилась с учетом «Методических рекомендаций по пренатальной педиатрии для участковых сестер» [5], подготовленных на основе городской программы «Пренатальная педиатрия», утвержденной Управлением здравоохранения города Набережные Челны МЗ Республики Татарстан. За 15 лет работы через кабинеты пренатального воспитания прошло более 31 тыс. беременных женщин.

Исследования, проведенные в городе, показали, что вовлечение большого контингента беременных женщин и детей в оздоровительную работу кардинально влияет на улучшение их здоровья. Так, показатели грудного вскармливания в группе «сонатальных» детей к одному году в среднем составили 84%, тогда как контрольной — 58%. К одному году жизни детей основной группы с 1-й группой здоровья было в 4 раза больше, чем в контрольной.

После рождения с детьми, прошедших Сонатал-школу, продолжали заниматься в специально созданных при детских поликлиниках и некоторых детских садах группах раннего развития (программа «Интоника»). После 3 лет дети могли продолжить оздоровительные занятия в рамках Сонатал-педагогики в большинстве дошкольных учреждений города (программа «Здравствуй!»).

В настоящее время при Набережно-Челнинском государственном педагогическом институте создана лаборатория Сонатал-педагогики, основным направлением которой является обобщения полученного в городе опыта и распространение его по всей территории Республики Татарстан.

Заключение

Исследования показали, что сеансы пренатальной санации по методу Сонатал активизируют жизнедеятельность плода, что приводит к улучшению процессов пренатального системогенеза, благополучному протеканию родов, успешному развитию ребенка после рождения. Когносомное развитие ребенка по программам Сонатал-педагогики дает возможность на каждом отрезке онтогенеза определять функциональный профиль личности, позволяя решать стратегические задачи по организации наиболее успешного маршрута развития личности. Опыт работы города Набережные Челны в области применения метода КОС на разных этапах детского онтогенеза показал, что наиболее эффективным является его применение в виде модели непрерывной системы сопровождения развития ребенка, начиная с внутриутробного развития и до 7 лет жизни в большинстве детских лечебно-профилактических и образовательных учреждений города.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дети в России. 2009: Стат. сб. / ЮНИСЕФ, Росстат. — М.: ИИЦ «Статистика России», 2009. — С. 24–29.
2. Лазарев М.Л., Лазарев И.М. Пренатальное право // Права ребенка. — 2011; 66–67.
3. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. — М.: Медицина, 1975. — 448 с.
4. Сонатал-педагогика в Набережных Челнах / под ред. Ф.Г. Ахмерова и др. — Набережные Челны, 2007. — 239 с.
5. Кашаева Т.В., Зотова Л.Н., Хенвен В.Б. Методические рекомендации по пренатальной педиатрии для участковых сестер. — Набережные Челны, 2004. — С. 5–7.

Н.И. Урсова

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Младенческие кишечные колики. Современные данные

Контактная информация:

Урсова Наталья Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии ФУВ

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 5, тел.: (495) 681-25-98, e-mail: ursovan@mail.ru

Статья поступила: 02.02.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В статье анализируются современные воззрения на проблему младенческих кишечных колик, свойственных детям раннего возраста. Обсуждаются особенности пищеварения, кишечного микробиоценоза у здоровых младенцев. Рассмотрены пути коррекции кишечных колик; сформулированы принципы выбора пробиотиков, клиническая эффективность которых доказана у детей, находящихся на ранних этапах постнатального развития. Изложены преимущества адаптированной молочной смеси «NAN Комфорт» в профилактике и лечении функциональных нарушений пищеварительной системы у детей.

Ключевые слова: дети раннего возраста, желудочно-кишечный тракт, анатомия, физиология, кишечные колики, вскармливание, пробиотики.

125

Сложность решения проблемы функциональных расстройств пищеварения у детей раннего возраста обусловлена многообразием этиологических факторов, невозможностью проведения экспериментальных и клинических исследований у детей, находящихся на ранних этапах постнатального развития (новорожденные, дети грудного возраста), и эмпиризмом начальной терапии. Младенческие кишечные колики (МКК) относятся к наиболее сложным проблемам педиатрии с множеством нерешенных вопросов. С 2006 г. международным консенсусом (Римские критерии III) МКК впервые стали рассматриваться как один из многочисленных вариантов функциональных расстройств ЖКТ у детей раннего возраста. Патогномичным признаком для МКК определены эпизоды беспокойства и плача ребенка, которые продолжаются более 3 ч в день и повторя-

ются до 3 и более дней в неделю. Плач, безусловно, важный симптом МКК, имеет следующие особенности: манифестация с 2-недельного возраста с максимальной отчетливой симптоматикой на втором месяце жизни младенца с постепенным его уменьшением и исчезновением к 4 мес. Типично появление плача в вечернее время. Его приступы возникают и заканчиваются внезапно, без каких-либо видимых провоцирующих причин. Дополнительным аргументом для подтверждения боли в животе при МКК можно считать информативные признаки поведения ребенка: он прижимает ручки к телу, сжимает кулачки, сучит ножками, выгибает спину, его лицо краснеет, принимает страдальческое выражение. При этом объективно обнаруживается вздутие и напряжение живота, отхождение газов, срыгивание, заметное облегчение сразу после дефекации. Эпизодические

N.I. Ursova

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Scientific Clinical Institute

Infants' intestinal colics. Modern data

The article analyzes modern data on infants' intestinal colics. Peculiarities of nutrition, intestinal microbiocenose in healthy infants, methods of colics' correction are discussed. Author describes the principles of probiotics choice based on their clinical effectiveness in infants. Milk formula «Nan Comfort» can be useful in prophylaxis and treatment of functional disorders of gastrointestinal tract in children.

Key words: infants, gastrointestinal tract, anatomy, physiology, intestinal colics, nutrition, probiotics.

симптомы не нарушают общее соматическое состояние младенца; в межприступный период ребенок спокоен, нормально прибавляет в массе, у него хороший аппетит. Таким образом, диагноз МКК обычно основывается на жалобах родителей, данных осмотра и типичных симптомах, указывающих на наличие абдоминальной боли.

Патофизиология МКК

В соответствии с современными понятиями, кишечная колика — это кратковременная острая абдоминальная боль. Причины развития абдоминальной боли у детей интенсивно дискутируются в литературе. Считается, что боль представляет собой субъективную реакцию человека на восприятие раздражителя [1]. Последний ощущается периферическим рецептором, болевой сигнал передается через афферентные волокна в спинной мозг, где через восходящие нервные пути попадает в синапсы особых зон среднего мозга, варолиева моста и промежуточного мозга. Из этих нижних отделов ЦНС ноцицептивная (болезненная) информация может передаваться в лимбические и соматосенсорные зоны коры головного мозга, где происходит субъективное осознание переживания боли [2].

Значительную роль в ноцицептивном пути играют две категории сенсорных рецепторов. Следует иметь в виду, что существуют четкие различия между ними. Первая группа, которая специфически реагирует на вредные раздражители, локализуется преимущественно в ободочной кишке, тонкой кишке, мочеточнике, мочевом пузыре, желчных путях и сердце [3]. Другая часть афферентных висцеральных рецепторов неспецифична в отношении к боли и реагирует только на высокий разряд импульсов. Когда уровень раздражения нормальный, эти рецепторы передают физиологическую информацию об органе (механическую, химическую, термальную или осмолярную). В ответ на чрезмерную висцеральную стимуляцию происходит повышенная активация данных рецепторов, которая реализуется болью.

Нейрофизиологические механизмы развития кратковременной острой боли базируются в специфических ноцицептивных рецепторах. В последующем, если имеет место рецидивирующее стрессовое воздействие, подключаются дополнительные неспецифические рецепторы и абдоминальная боль усиливается, становится более длительной. При этом в ЦНС образуются прочные взаимосвязи, и со временем боль становится хронической [3]. Эти сведения являются принципиально важными в клиническом отношении, так как объясняют, почему хроническую боль лечить значительно труднее, чем острую, и обосновывают необходимость как можно раннего назначения препаратов, устраняющих абдоминальный синдром.

В последнее время появляется все больше информации о том, что моторика толстой кишки регулируется с участием системы эндогенных опиатов. Основанием для высказывания гипотезы о наличии нарушения центрального высвобождения биогенных аминов в ответ на висцеральную стимуляцию являются исследования физиологической роли холецистокинина, пептида CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide), гистамина, мотилина, серотонина и др. [4]. Большинство из вышеперечислен-

ных нейромедиаторов обнаруживают как в кишечнике, так и головном мозге, что создает потенциал для интегрированных результатов болевой модуляции. В настоящее время известно, что у детей с МКК повышена концентрация мотилина, уровень же гастрин и вазоактивного кишечного пептида не отличается от нормы. Более того, в течение первых месяцев жизни уровень серотонина в крови младенцев высокий, а холецистокинина — низкий. Эти биологически активные вещества выступают как нейротрансмиттеры. Холецистокинин, кроме того, участвует в восприятии боли и чувства насыщения. Предполагается, что возрастные и индивидуальные колебания уровня вышеперечисленных гормонов имеют значение в возникновении МКК. Кроме того, к патофизиологическим факторам развития МКК относят наличие не окончательно зрелых ганглий энтеральной нервной системы; доказано, что к моменту рождения ребенка их количество в десятки раз меньше, чем у взрослых. Все эти особенности объясняют неупорядоченность нейрогуморальных механизмов регуляции моторики ЖКТ у детей раннего возраста и возникновение острой кишечной боли.

Многочисленные данные, демонстрирующие определенные различия в физиологии между детьми разных возрастных групп, подтверждают неоспоримый факт активного функционирования системы передачи боли уже при рождении ребенка. Установлено, что к 20-й нед беременности у плода насчитывается около 10 млрд корковых нейронов, к 29-й нед заканчивается формирование взаимосвязей между гипоталамусом и корой головного мозга. Миелинизация, включающая таламокортикальные соединения, завершается к последним неделям беременности [5].

Ранее ошибочно считалось, что у новорожденных из-за недостаточной пластичности нейронов проведение болевой импульсации в структурах ЦНС заторможено. Более того, из-за незрелости ассоциативных областей коры головного мозга дети раннего постнатального периода лишены высшей психической функции — памяти, в связи с чем не обладают способностью запоминать боль. Из этого вытекает представление о том, что новорожденные и младенцы не испытывают боль в том смысле, как воспринимают ее взрослые [6]. С учетом этого, несколько десятилетий тому назад существовала клиническая практика, при которой все оперативные вмешательства младенцам проводили без назначения традиционных на сегодняшний день схем обезболивания. Контраргументом этому могут служить объективные факты, свидетельствующие о частоте тяжелых послеоперационных осложнений у оперированных новорожденных при отсутствии оптимального алгоритма аналгезии [7].

Доказательством вышеизложенных суждений служат также результаты исследований, в которых изучались нейрофизиологические механизмы, ответственные за реакцию новорожденного в условиях острого стресса. Установлено, что у младенцев, как и у взрослых, имеется типичный гуморальный ответ на стресс, реализующийся через гипоталамо-гипофизарную и пептидергическую системы. Образуются и высвобождаются эндогенные субстанции: катехоламины, β -эндорфин, кортикотропин-рилизинг

гормон, тиреотропин-рилизинг гормон, глюкагон, альдостерон и другие кортикостероиды, запускающие каскад биохимических реакций. При этом увеличивается частота сердечных сокращений, повышается артериальное давление, изменяется метаболизм углеводов и жиров, то есть возникают гемодинамические и гормональные нарушения с синдромом гиперметаболизма, которые купируются или минимизируются адекватным обезболиванием [8].

Учитывая имеющиеся данные о том, что у детей грудного возраста значительно больше синаптических соединений и более короткие расстояния для прохождения сигналов, чем у взрослых, рецидивирующая или хроническая боль может способствовать образованию в ЦНС прочных взаимосвязей. Это приведет, в свою очередь, к значительно более тяжелым и долговременным сердечно-сосудистым, гормональным и метаболическим нарушениям. Обсуждая вопросы боли у младенцев, следует остановиться на таком факторе, как родительские стимулы поведения ребенка. Бесспорно, плачущий младенец — это большая психоэмоциональная нагрузка для окружающих, которая, в конечном итоге, психофизически выражается в снижении настроения, ощущении раздражения, присутствии чувства беспомощности и вины. Была изучена зависимость возникновения функциональной абдоминальной боли у детей и родительского поведения. Установлено, что абдоминальный синдром может быть сопряженным с показателями душевного здоровья и характерологическими особенностями матерей. Отмечено наличие ранимости, подозрительности, самообвинения, имеющиеся более высокие показатели нейротизма, депрессии, ситуативной и личностной тревожности [9].

Таким образом, многие детали процесса восприятия боли у детей раннего возраста подверглись переосмыслению и должны использоваться для точной верификации и своевременной коррекции этого клинического симптома.

В многочисленных исследованиях достаточно подробно и убедительно описаны функциональные взаимосвязи нарушения микрофлоры с целым рядом патологических состояний, в том числе МКК. В настоящее время не вызывает сомнения, что дисбактериоз толстой кишки (как у кормящей женщины, так и у ребенка) является фактором высокого риска развития повышенного газообразования.

Кишечный газ формируется за счет кислорода, азота, углекислого газа, водорода, метана, на долю которых приходится почти 99% общего объема газов в кишечнике [10]. Меньше 1% составляют газы с запахом: сероводород, метантиол, диметилсульфид [11]. Кислород и азот поступают в кишечник в результате заглатывания атмосферного воздуха и диффузии из крови; углекислый газ — вследствие реакции соляной кислоты с бикарбонатами, бактериального метаболизма и диффузии; водород и метан — бактериальной ферментации углеводов и белков в толстой кишке. Элиминация кишечного газа осуществляется посредством отрыжки, диффузии в кровь, бактериального поглощения и выделения *per rectum* [10].

При нарушении соотношения между образованием, всасыванием и удалением газов возникают условия для их избыточного скопления в каждом из сегментов

ЖКТ. У детей раннего возраста одновременно действуют несколько механизмов, обуславливающих избыточное накопление газов в кишечнике. С одной стороны, это динамический (детский) метеоризм, который возникает вследствие нарушения двигательной функции ЖКТ. С другой — дисбиотический метеоризм, при котором первостепенное значение имеет физиологический дисбаланс между газопroduцирующими и газопотребляющими бактериями (микрофлоры тонкой и толстой кишки) [12].

Следует напомнить, что в фекальной микрофлоре здоровых грудных детей, питающихся материнским молоком, доминируют бифидобактерии, тогда как у детей на искусственном вскармливании определяется большое количество клостридий, бактероидов, вейлонелл и относительно невысокое — бифидобактерий. В поисках причин, лежащих в основе этих различий, исследователи сосредоточили свое внимание на выявлении принципиальных особенностей грудного и коровьего молока. Существенным преимуществом грудного молока является содержание в нем компонентов, которые могут быть классифицированы как «защитные факторы» (олигосахариды, нуклеотиды, антиоксиданты, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, витамины, цинк и др.). Действие этих нутриентов определяется разными механизмами, включающими рост бифидобактерий и лактобацилл, активизацию местного иммунного ответа, благоприятным влиянием на эпителий ЖКТ и др. [13]. Обнаружено, что женское молоко содержит больше лактозы, меньше белка и фосфатов, обладает меньшей буферной емкостью. Доказано, что именно эти компоненты способствуют снижению pH содержимого толстой кишки до ~5, за счет чего обеспечивается рост бифидобактерий.

Известно, что вскармливание детей альбумин-содержащими смесями обеспечивает утилизацию белка, приближенную к таковой при естественном вскармливании. Это закономерно, поскольку у детей первого года жизни происходит формирование морфосубстрата поджелудочной железы и становление ее физиологических функций, а также развитие микробиоценоза кишечника, что в свою очередь отражается на недостаточной функциональной активности кишечных пептидаз и, в конечном итоге, на биоусвояемости белка. Современные высокотехнологические приемы позволили в настоящее время удалить из молочной смеси казеин-гликомакропептид и обогатить ее α -лактальбумином, благодаря чему появилась возможность снизить количество белка в молочной смеси и приблизить его состав к фракционному составу грудного молока (например, «NAN 1, 2», Нестле, Швейцария). Эта ситуация, без сомнения, весьма существенна, так как приносит пользу в стимуляции роста и метаболической активности кишечных комменсалов.

Другой продукт бактериальной ферментации — короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК): C2 — уксусная, C3 — пропионовая, C4 — масляная/изомасляная, C5 — валериановая/изовалериановая, C6 — капроновая/изокапроновая. На их долю приходится большое число физиологических функций, включая регуляцию моторики кишечника. Известно, что уменьшение уровня КЦЖК достоверно снижает перистальтическую активность кишечника [13]. В ряде работ показано, что

регуляция транзита в проксимальных отделах толстой кишки органическими кислотами определяется стимуляцией КЦЖК рецепторов L клеток, которые в свою очередь образуют пептид PYY. Имеются указания на то, что последний замедляет моторику как толстой, так и тонкой кишки. В дистальных отделах толстой кишки эффект противоположный. КЦЖК активизируют рецепторы ECL клеток, выделяющих гистамин, который влияет на 5-HT₄-рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва и инициирует рефлекторное ускорение моторики [14, 15].

За счет продукции анаэробными микроорганизмами КЦЖК и регуляции содержания бикарбоната поддерживается оптимальное значение pH толстой кишки. Доказано, что на поверхности слизистой оболочки рО₂ величина практически постоянная, составляющая 85–100 мм рт. ст. Эта стабильность достигается за счет того, что наибольшая часть КЦЖК, вырабатываемых микрофлорой, адсорбируется в комплексе с кислородом, а также поддерживается разнообразными процессами анаэробного дыхания [15].

При дисбактериозе кишечника с участием амилотической (сахаролитической) кишечной микрофлоры может нарушаться абсорбция углеводов. В структуре бродильной микрофлоры преобладают различные виды *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus faecalis*. С участием бактериальных амилаз и дисахаридаз происходит гидролиз неперевариваемых в тонкой кишке углеводов до органических кислот и газов. Не всосавшиеся углеводы подвергаются кислому брожению и метановому гниению с образованием огромного количества дрожжевых грибов в полости кишки, что способствует бродильным процессам. Кроме того, в результате длительного употребления молочных смесей, содержащих высокое нефизиологичное количество белка, происходит избыточный рост протеолитической толстокишечной микрофлоры (*Bacteroides*, *Proteus*, *Clostridium*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Ristella*). Благодаря гидролитическим ферментам эти бактерии расщепляют пищевой белок до токсичных аминов, фенолов, индолов, аммиака и других продуктов, которые всасываются и метаболизируются в печени, превращаясь в нетоксичные соединения (например, мочевины) [16]. Клинически бродильные и гнилостные эффекты проявляются метеоризмом, воздушными отрыжками, вздутием, громким урчанием в животе и спастической болью в дистальном отделе толстой кишки.

Анализируя механизмы развития МКК следует подчеркнуть, что адаптационные механизмы у детей раннего возраста значительно ограничены, хотя ЖКТ здорового младенца способен поддерживать гомеостаз. Функциональная незрелость органов пищеварения и ограниченность их резервных возможностей проявляется прежде всего на фоне неправильного вскармливания, а также при функциональных нарушениях. Вопросы коррекции питания при невозможности грудного вскармливания, наличии функциональных расстройств пищеварительной системы, с целью коррекции дисбактериоза толстой кишки, профилактики для поддержания оптимального состава кишечной микрофлоры весьма актуальны и имеют большое клиническое значение.

Подходы к лечению

Оптимальной стратегией терапии с точки зрения доказательной медицины является уход и питание. В ряде случаев только этих мер может оказаться достаточно, чтобы значительно уменьшить частоту, длительность и силу проявлений МКК. Обязательным компонентом лечения считается создание партнерских отношений между врачом и родителями, членами семьи младенца. Повышают эффективность действий врача образовательные программы. Большое значение имеет психокоррекция — поведенческая, семейная и индивидуальная. Этот подход представляется очень перспективным, так как функциональные абдоминальные боли у детей имели достоверные корреляционные связи с частотой эмоциональных и поведенческих нервно-психических расстройств их родителей [9].

С точки зрения педиатра, к настоящему времени назрела необходимость пересмотра существующих диетических рекомендаций, имеющих важное терапевтическое значение для кормящих женщин. Известно, что с помощью специальных наборов продуктов и характера диеты можно влиять не только на функциональное состояние ЖКТ, но и его микрофлору (это касается и матери, и ребенка). Именно поэтому на сегодняшний день в комплексе мероприятий по коррекции дисбиотических нарушений микробиотоза кишечника кормящей женщины все шире используется нутриционная поддержка, предусматривающая назначение специальных питательных смесей и модулей, пре- и пробиотиков, биологически активных добавок к пище. Если у кормящей матери сформирован патологический пищевой стереотип, то начинать нужно с критического рассмотрения употребляемых в пищу продуктов. Помимо черного хлеба, бобовых (горох, фасоль, бобы), капусты, шпината, щавеля, винограда, сладких сортов яблок, малины, крыжовника, изюма и фиников из рациона необходимо исключить газированные и повышающие бродильные процессы напитки (квас, пиво, молодое вино). Овощи лучше употреблять в отварном виде, приготовленные на пару, в виде пюре (например, из свеклы и моркови). Рекомендуется рассыпчатая каша из гречневой и пшеничной крупы; мясо, птицу, рыбу лучше готовить в вареном или запеченном виде, куском. Учитывая факт преобладания в ЖКТ ферментирующих бактерий, необходимо создавать такие пищевые рационы, которые характеризуются более высокой долей нутриентов растительного происхождения, причем достигающих толстой кишки в неизменном состоянии: это фрукты, овощи, клубневые, молочнокислые продукты [14]. Доказано, что в толстой кишке сложные пищевые субстраты разрушаются с образованием КЦЖК, аминокислот, пептидов, витаминов, антиоксидантов, ростовых факторов, цитокинов, окиси азота и др., считающихся материальными носителями сигнальной регуляторной системы.

Во время эпизода колики маленького ребенка необходимо взять на руки, прижать к себе, поносить его, ласково поговорить с ним. В подобных случаях это приносит пользу, так как визуальные, тактильные и слуховые стимулы способны оказывать успокаивающее воздействие. Результаты клинических испытаний показали, что физи-



Тройная Защита от КОЛИК

Лактобактерии L_R comfortis

- Эффективность у 95% детей, страдающих коликами¹
- Уменьшение запоров²

Сниженное количество лактозы

- Уменьшение длительности плача у детей на 40%³

Умеренно гидролизованный белок ОЛТИПРО® НА

- Уменьшение проявления колик у младенцев⁴
- Облегчение пищеварения⁴



1) Savino et al. Pediatrics, 2007; 119: e124-e130. 2) Indrio F., Riezzo G., Raimondi F. et al., J. Pediatr, 2008; 152: 801-6. 3) Kanabar D. et al., J. Hum. Nutr. Diet., 2001; 14 (5): 259-63. 4) Savino et al. Eur J. Clin. Nutr., 2006; 60: 1304-10.

Информация только для медицинских работников.

Идеальной пищей для грудного ребёнка является молоко матери.

Перед применением смеси необходима консультация специалиста.

ООО «Нестле Россия». Бесплатная Горячая линия: 8-800-200-20-55.

E-mail: contact@ru.nestle.com, www.nestlebaby.ru, www.nan-nestle.ru

Товар сертифицирован. Реклама.

**140 ЛЕТ ОПЫТА
В ДЕТСКОМ ПИТАНИИ**



ческий комфорт младенцев восстанавливался в два раза быстрее в тех случаях, когда ребенка носили на руках и чаще кормили. При этом широко применяемый в быту массаж живота не продемонстрировал эффективности. Небольшое число исследований подтверждают наличие определенного клинического эффекта при частом порционном кормлении ребенка [17]. Такая техника кормления способствует лучшему перевариванию и усвоению нутриентов, оказывает более равномерное стимулирующее воздействие на уровень гастроинтестинальных гормонов, в частности холецистокинина.

Следует также иметь в виду, что большинство детей с МКК имеют признаки лактазного дефицита: например, по данным водородного теста, концентрация водорода в выдыхаемом воздухе у них повышена, что свидетельствует о неполном усвоении лактозы [18–20]. Среди этих детей высока частота сенсibilизации к белку коровьего молока, поэтому в ряде случаев считается оправданным использование диетологического подхода [21]. Если ребенок находится на естественном вскармливании, то матери следует рекомендовать ограниченное потребление коровьего молока, или вовсе безмолочную диету, но при этом сохранить грудное вскармливание в полном объеме. Для искусственного питания наиболее оправданным является применение смесей на основе умеренно гидролизованного молочного белка, а при транзиторной лактазной недостаточности — низколактозные смеси. Все компоненты этих смесей адаптированы в соответствии со структурно-функциональными особенностями ЖКТ ребенка раннего возраста и являются полноценным питанием для младенцев с МКК. При этом каждому пациенту продукт для искусственного вскармливания должен подбираться индивидуально, что позволит уменьшить количество функциональных нарушений без применения других лекарственных средств.

Помимо диетологического подхода существует метод экзогенного восполнения лактазы для купирования синдрома мальабсорбции и МКК. В связи с этим особый интерес представляют препараты на основе фермента лактазы. В настоящее время энзимотерапия является неотъемлемым (предпочтительным) и весьма эффективным компонентом комплексного лечения пациентов с гастроинтестинальными расстройствами, позволяет купировать основные проявления лактазной недостаточности, сохранив при этом грудное вскармливание. Указанный метод также может применяться в лечении детей, получающих адаптированные смеси, содержащие лактозу. В этом случае необходимое количество фермента добавляют в полный объем молочного питания.

В последние годы в качестве приоритетных исследовательских направлений функциональных расстройств ЖКТ у детей раннего возраста выдвигается стратегия использования известных и клинически апробированных пробиотиков. Это терапевтическое направление, оптимизируя микробиоценоз, одновременно корректирует другие звенья кишечного гомеостаза: процессы экологии и физиологии микрофлоры, повышенную проницаемость и воспаление слизистой оболочки кишечника, снижение защитного кишечного барьера, нарушение моторики. Известные к настоящему времени пробиотики, оказыва-

ют многочисленные, и в то же время штаммоспецифичные, биологические эффекты. В связи с этим большой научно-практический интерес представляет штамм *Lactobacillus reuteri*, имеющий доказанное положительное влияние на основные звенья патогенеза МКК.

L. reuteri — нормальный представитель микрофлоры человека; культивирован из женского молока; соответствует всем требованиям безопасности, предъявляемым к пробиотикам. *L. reuteri* проявил максимальный клинический эффект у детей грудного возраста при запорах, диарее, профилактике острых кишечных инфекций [22–24]. Опубликованы данные о лечебном действии *L. reuteri* при МКК. В клиническом исследовании F. Savino и соавт. 90 детей в возрасте от 3 нед до 3 мес с симптомами МКК были рандомизированы на 2 группы [25]. В 1-й группе дети получали *L. reuteri*, во 2-й — симетикон по 60 мг в день, общий курс лечения составил 28 дней. Все младенцы находились на грудном вскармливании, матери соблюдали безмолочную диету и вели дневник четких клинических проявлений, врачебное обследование проводилось на 1, 7, 14 и 28-й дни. Мониторинг обследования позволил установить регрессию клинических симптомов МКК: у 95% детей 1-й группы, и только у 7% в группе сравнения. Полученные данные позволяют сделать вывод о высокой эффективности пробиотика *L. reuteri* в лечении МКК по сравнению с симетиконом.

Теоретической основой пробиотической терапии является многообразие эффектов, включающих их свойство снижать проницаемость слизистой оболочки кишечника, а также иммуномодулирующий и противовоспалительный. Противовоспалительные свойства *L. reuteri* выражаются в снижении синтеза интерлейкина 8, одного из главных эпителиальных стимуляторов миграции нейтрофилов, а также увеличении концентрации короткоцепочечных жирных кислот, в частности бутирата. *L. reuteri* оказывает отчетливое корригирующее влияние на энтеральную нервную систему и нарушенную моторику. Экспериментальными исследованиями на животных было доказано модулирующее воздействие *L. reuteri* на рецепторные комплексы спинного мозга, доказано прямое воздействие штамма на энтеральные ганглии, афферентные и эфферентные пути передачи сигнала. Таким образом, лечебный эффект *L. reuteri* при МКК обусловлен сочетанием противовоспалительного действия и влияния как на чувствительность и восприятие боли, так и на регуляцию двигательного ответа.

Учитывая достижения нутрициологии, в научно-исследовательском центре компании Nestle разработана адаптированная молочная смесь «NAN Комфорт», специально предназначенная для лечения детей раннего возраста с МКК. В состав формулы этой смеси введен частично гидролизированный белок, что снижает риск аллергии к белкам коровьего молока. Аминокислотный состав продукта максимально приближен к составу грудного молока. Оптимальный аминокислотный состав смеси и более полное усвоение фракционированного сывороточного белка позволяют полностью обеспечить потребности ребенка и уменьшить метаболическую нагрузку на незрелые органы и системы. Использование белка, обогащенного α -альбумином, способствует образованию пептидов

с антибактериальными и иммунорегулирующими свойствами. В углеводном компоненте смеси снижено количество лактозы, при этом она оказывает пребиотический эффект и поддерживает активность фермента лактазы. В отличие от существующих детских формул, новая смесь «NAN Комфорт» содержит в качестве пробиотической культуры новый штамм *L. reuteri*, обладающий прекрасной устойчивостью к желудочной кислоте и отличными позитивными свойствами, описанными выше.

Таким образом, остается добавить, что исследование особенностей течения кишечных колик, анализ данных литературы, посвященных изучению проблемы функциональных расстройств ЖКТ, позволяют выявить различные патофизиологические факторы сложных изменений гастроинтестинальной физиологии у младенцев. Тем не менее, до настоящего времени существует неопределенность в вопросе создания единой, понятной патофизиологической модели МКК. Вполне вероятно, что многочисленные индивидуальные (генетические) особенности определяют предрасположенность и развитие

МКК. Одной из наиболее патогенетически оправданных групп препаратов для профилактики и лечения данной формы функциональных расстройств ЖКТ у детей раннего возраста являются пробиотики. Уникальная роль грудного вскармливания для ранних этапов развития ребенка не вызывает никаких сомнений. Существуют объективные доказательства того, что женское молоко, обладая особой нутритивной ценностью, сложнейшим комплексом защитных факторов, способностью формировать микробиоценоз и модулировать незрелую иммунную систему, служит «естественной» профилактикой МКК у новорожденных и грудных детей. При невозможности грудного вскармливания выбор молочной смеси требует особого подхода. Современная смесь «NAN Комфорт» обеспечивает не только физиологические потребности доношенного ребенка в основных нутриентах и энергии, но и способствует нормальному становлению микробиоценоза кишечника, укреплению естественного иммунитета, а также восстановлению нарушенных функций пищеварительной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Al-Chaer E., Feng Y., Willis W.D. Visceral pain: A disturbance in the sensorimotor continuum? // *Pain Forum*. — 1998; 3: 117–125.
2. Zeltzer L.K., Arnoult S., Hamilton A., DeLaura S. In: Human P.E. ed. *Pediatric gastrointestinal motility disorders*. — New York, NY: Academy Professional Information Services, 1994; 155–176.
3. Cervero F. Mechanisms of visceral pain: past and present. In: Gebhart G.F. eds. *Visceral Pain: Progress in Pain Research and Management*. — Seattle, WA: IASP Press, 1995; 25–40.
4. Irving G.A., Wallace M.S. *Pain management for the practicing physician*. — New York, NY: Churchill Livingstone, 1997.
5. Fitzgerald M. Development of pain pathways and mechanisms. In: Anand K.J.S., McGrath P.J. eds. *Pain in Neonates*. — Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 1993; 19–37.
6. Berde C.B., Sethna N.F., Anand K.S. Pediatric pain management. In: Gregory G.A. ed. *Pediatric Anesthesia*. — New York, NY: Churchill Livingstone, 1989; 2: 679–727.
7. Anand K.J.S., Hickey P.R. Pain and its effects in the human neonate and fetus // *N. Engl. J. Med*. — 1997; 317: 1321–1326.
8. Bregman B.S. Development of serotonin immunoreactivity in the rat spinal cord and its plasticity after neonatal spinal lesions // *Dev. Brain. Res*. — 1987; 34: 245–264.
9. Walker L.S., Garber J., Green J.W. Psychosocial correlates of recurrent childhood pain: a comparison of pediatric patients with recurrent abdominal pain, organic illness, and psychiatric disorders // *J. Abnorm. Psychol*. — 1993; 102: 248–258.
10. Suarez F.L., Levitt M.D. Intestinal gas. Gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management. — Philadelphia: Saunders, 2002; 155–163.
11. Serra J., Aspiroz F., Maragelada J.R. Intestinal gas dynamics and tolerance in humans // *Gastroenterology*. — 1998; 115: 542–550.
12. Gibson G.R., Macfarlane S., Macfarlane G.T. Metabolic interactions involving sulphate-reducing and methanogenic bacteria in the human large intestine // *FEMS Microbiology Ecology*. — 1993; 12: 117–125.
13. Duggan C., Gannon J., Walker W.A. Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract // *Am. J. Clin. Nutr*. — 2002; 75 (5): 789–808.
14. Lebental E., Lee P.C. Alternate pathways of digestion and absorption in early infancy // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. — 1982; 3: 1–3.
15. Cummings J.H., Macfarlane G.T. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon // *J. Appl. Bacteriol*. — 1991; 70: 443–459.
16. Wrong O.M., Vince A.J., Waterlow J.C. The contribution of endogenous urea to faecal ammonia in man determined by N-lelabelling of plasma urea // *Clin. Sci*. — 1985; 68: 193–199.
17. Hunziker U.A., Barr R.G. Increased carrying reduces infant crying: a randomized controlled trial // *Pediatrics*. — 1986; 77: 641–648.
18. Barr R.G., Hanley P., Parterson D.L., Woolridg J. Breath hydrogen excretion in normal newborn infant, in response to usual feeding patterns: evidence of «functional lactase insufficiency» beyond the first month of life // *J. Ped. Gastroenterol. Nutr*. — 1984; 104 (4): 527–532.
19. Midtvedt A.C., Carstedt-Duke B., Norin K.E. et al. Development of five metabolic activities associated with the intestinal microflora of healthy infants // *J. Ped. Gastroenterol. Nutr*. — 1988; 7 (4): 559–567.
20. Mobassaleh M., Montgomery R.K., Biller J.A., Grand R.J. Development of carbohydrate absorption in the fetus and neonate // *Pediatrics*. — 1985; 75 (1): 160–166.
21. Becker A.B. Primary prevention of allergy and asthma is possible // *Clin. Rev. Allergy. Immunol*. — 2005; 28 (1): 5–16.
22. Ouweband A.C., Lagsrom H., Suomalainen T. et al. Effect of probiotics on constipation, fecal azoreductase activity and fecal mucin content in the elderly // *Ann. Nutr. Metab*. — 2002; 46: 489–492.
23. Shornikova A.V., Casas I.A., Mykkanen H. et al. Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis // *Pediatr. Infect. Dis. J*. — 1997; 19: 1103–1107.
24. Weizman Z., Asli G., Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: Comparison of two probiotic agents // *Pediatrics*. — 2005; 115: 5–9.
25. Savino F., Pelle E., Palumeri E. et al. Лечение кишечных колик у грудных детей: сравнение эффективности *Lactobacillus reuteri* (American type culture collection strain 55730) и симетикона // *Consilium medicum* (Педиатрия). — 2007; 2: 70–73.

А.Н. Сурков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Возможности пробиотической терапии в комплексном лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей

Контактная информация:

Сурков Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-76, e-mail: dr_sura@mail.ru

Статья поступила: 11.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Нарушение состава нормальной флоры кишечника является широко распространенным состоянием у детей с различными формами соматической патологии. Кишечный дисбиоз нарушает постоянство внутренней среды организма, способствует существенным сдвигам в функционировании других систем и органов. Именно поэтому коррекция дисбактериоза кишечника представляет актуальную проблему клинической педиатрии, с которой приходится сталкиваться врачам различных специальностей. Одной из частых причин развития дисбиоза кишечника является антибактериальная терапия. Практически все антимикробные средства обладают негативным влиянием на состояние ЖКТ, приводя к развитию диспепсии и антибиотик-ассоциированной диареи. В комплексном лечении указанных патологических состояний у детей весьма важным этапом становится нормализация состава кишечной микрофлоры, поэтому всегда необходимо грамотно подходить к выбору пробиотического препарата. В статье представлены основные сведения об эпидемиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей; продемонстрирована эффективность применения пробиотических препаратов.

Ключевые слова: дети, индигенная микрофлора кишечника, антибиотик-ассоциированная диарея, пробиотики, лечение.

Кишечный биоценоз — основная составляющая барьера, защищающего организм от энтерального проникновения чужеродных агентов, в первую очередь болезнетворных микробов и токсинов. Заселение различными микроорганизмами основных экологических ниш новорожденного ребенка начинается с момента прохождения его через родовые пути матери. С этого времени микробный пейзаж желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) новорожденного находится в прямой зависимости от характера вскармливания [1]. Начиная с рождения ребенка, в фекалиях уже определяются в большом количестве полноценные *Escherichia coli*, количество которых, начиная с 4 сут жизни, постепенно уменьшается. В первые двое суток после рожде-

ния обнаруживаются бактерии родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, число которых увеличивается в динамике первой недели жизни. У здоровых детей микрофлора тонкого кишечника достаточно проста и немногочисленна: в подвздошной кишке общее количество бактерий составляет 10^6 КОЕ/мл, в остальных отделах тонкого кишечника — $< 10^4$ КОЕ/мл. В двенадцатиперстной и тощей кишке доминируют стрептококки, лактобациллы и вейлонеллы, а в подвздошной — кишечная палочка и анаэробные бактерии. Напротив, биотопом с высокой степенью микробной обсемененности является толстая кишка, количество микроорганизмов в которой достигает 10^{11} КОЕ/г фекалий. Биомасса микробов, заселяющих кишечник человека, составляет

A.N. Surkov

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

Opportunities of probiotic treatment in complex therapy of antibiotic-associated diarrhea in children

Disorder of normal intestinal flora is widespread state in children with different types of somatic pathology. Intestinal disbiosis disturbs homeostasis, leads to significant disorders in function of other organs and systems. Thus the correction of intestinal disbiosis is an actual problem of clinical pediatrics, and different specialists meet this problem. One of common causes of intestinal disbiosis is antibacterial treatment. Almost all antimicrobial drugs influence gastrointestinal tract and their administration lead to dyspepsia and antibiotic-associated diarrhea. Normalization of intestinal microflora is significant stage of complex treatment of these pathological states in children. The choice of probiotic drug should be well grounded. The article presents main data on epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnostics and treatment of antibiotic-associated diarrhea in children, efficacy of probiotic drugs is demonstrated.

Key words: children, indigenous intestinal microflora, antibiotic-associated diarrhea, probiotics, treatment.

примерно 5% общего веса. Нормальная микрофлора состоит на 99% из анаэробных видов. Обсемененность слизистой оболочки толстой кишки ребенка определяется восьми-, девятикомпонентными ассоциациями анаэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов: *B. bifidum*, *B. longum*, *B. adolescents*, *B. breve*; *L. acidophilus*, *L. lactis*, *L. casei*, *L. delbrueskii* в концентрации 10^8 – 10^{10} КОЕ/г фекалий; *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Peptostreptococcus sp.* в концентрации 10^7 – 10^8 КОЕ/г. В зависимости от характера питания, образа жизни, состояния окружающей среды допускается наличие небольших (до 10^2 КОЕ/г) концентраций других видов микроорганизмов [2].

Известно, что одной из важнейших функций индигенной микрофлоры является ее участие в формировании колонизационной резистентности, которая, в частности, обеспечивается путем конкуренции с экзогенными бактериями за рецепторы связывания и факторы питания. Бактериостатическое действие оказывают низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры, в первую очередь короткоцепочечные жирные кислоты (пропионовая, масляная, уксусная, муравьиная, молочная и др.), лактат и др. Они способны ингибировать рост сальмонелл, дизентерийных шигелл, многих грибов. При этом бактериостатический эффект не влияет на индигенную флору [3, 4]. Присутствие в ЖКТ нормофлоры стимулирует перистальтику толстой и тонкой кишки, опорожнение желудка, сокращает транзитное время для пищи. В основе воздействия микроорганизмов на моторную функцию кишечника лежат несколько механизмов: продукция бактериями микробных простагландинов, влияние на метаболизм желчных кислот, выработка уксусной, пропионовой и молочной кислот, которые препятствуют размножению гнилостных и патогенных микроорганизмов. Большое значение придается индигенной флоре в процессах пищеварения и обмена веществ. Кишечные бактерии усиливают гидролиз белков, участвуют в сбраживании углеводов и омылении жиров. Они обладают амилазной и казеинолитической активностью, участвуют в метаболизме желчных кислот, холестерина и ксенобиотиков окружающей среды. Показано, что микробиота пищеварительного тракта регулирует сорбцию и экскрецию различных ионов и катионов, таких как Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Cu, Mn, P, Cl и др. В результате анаэробной деятельности микроорганизмов пищеварительного тракта образуются летучие жирные кислоты (уксусная, пропионовая, п-масляная, изомасляная, изовалериановая) — биологически активные соединения с выраженным антимикробным эффектом, которые являются регуляторами водного, электролитного и кислотно-основного балансов, углеводного и липидного метаболизма в печени и других тканях [4–6]. Индигенная микрофлора способна синтезировать необходимые для макроорганизма витамины, например B_1 , B_2 , B_6 , B_{12} , C, никотиновую, фолиевую кислоты и биотин. Бактерии, населяющие толстый кишечник, участвуют в реализации иммуногенных механизмов. Их иммуномодулирующий эффект обусловлен влиянием на дифференцировку Т супрессоров в пейеровых бляшках, а также стимуляцией локального иммунитета путем усиления секреции IgA. Нормофлора влияет на регенерацию слизистой оболочки кишечника и процессы дифференцировки клеточных структур [4, 7–9].

Однако при всем многообразии положительных функций индигенной микрофлоры кишечника существует и негативное ее влияние на состояние макроорганизма. Чаще всего оно возникает при нарушении равновесия между анаэробной и аэробной флорой с преобладанием колонизации последней в различных отделах ЖКТ. В резуль-

тате возникают функциональные расстройства пищеварительной системы различной продолжительности, часто сопровождаемые сенсибилизацией организма к аллергическим проявлениям [4]. Другим вариантом неблагоприятного влияния индигенной микрофлоры кишечника являются состояния, при которых происходит колонизация слизистой оболочки кишечника условно-патогенными бактериями. В таких случаях развивается инфекционный процесс, который при нарушении функций иммунной системы может приобрести генерализованный характер. Одной из причин усиленного роста условно-патогенной флоры в пищеварительном тракте является применение антибиотиков.

Антибактериальные средства широко используются в лечении большого спектра заболеваний. Назначая антибиотики, педиатр должен учитывать не только особенности их противомикробного действия, основные показания к применению, противопоказания, предостережения, но и побочные эффекты. Среди современных антибактериальных средств весьма сложно найти препараты, которые бы не обладали нежелательным действием в отношении ЖКТ. Помимо желудочной диспепсии, проявляющейся тошнотой и рвотой, у пациентов, принимающих антибактериальные средства, наиболее часто развивается диарея [10].

Антибиотик-ассоциированной диареей считают состояния, при которых наблюдается 3 или более эпизодов жидкого стула в течение 2 или более последовательных дней, развивающихся на фоне начавшейся антибактериальной терапии и вплоть до 4-недельного срока после отмены антибиотиков [11].

По данным разных авторов, среди детей, перорально получавших антибактериальные средства широкого спектра действия, частота регистрации антибиотик-ассоциированной диареи колеблется от 5 до 25%, достигая в отдельных наблюдениях 62% [12]. Особенно часто диарея возникает у больных, получающих линкозамиды, пенициллины, цефалоспорины, макролиды и тетрациклины [10]. Отмечено, что антибиотик-ассоциированная диарея чаще всего развивается у новорожденных и детей в возрасте до 5 лет, что связывают с процессом становления микрофлоры кишечника [11]. Одной из актуальных проблем современной педиатрии является развитие антибиотик-ассоциированной диареи у детей на фоне эрадикации *Helicobacter pylori*, что значительно затрудняет переносимость и приверженность терапии.

Этиологические факторы антибиотик-ассоциированной диареи разнообразны. Наибольшее значение придается *Clostridium difficile* — облигатной аэробной грамположительной спорообразующей бактерии, обладающей устойчивостью к большинству антибактериальных средств [12]. Популяция *C. difficile* в составе нормальной микрофлоры кишечника не должна превышать 0,001–0,01%, в случае приема антибиотиков, угнетающих рост штаммов кишечной флоры, которые в норме подавляют жизнедеятельность *C. difficile*, она возрастает до 15–40% [11, 13]. Свое патологическое действие микроорганизм оказывает за счет продукции в просвете кишечника различных патологических веществ: энтеротоксина (токсин А), цитоксина (токсин Б) и белка, угнетающего перистальтику кишечника. Их воздействие на слизистую оболочку кишечника пациента способствует воспалительным изменениям и развитию повышенного апоптоза клеток. Энтеротоксин, стимулируя гуанилатциклазу, оказывает просекреторное и провоспалительное действие, вызывая секрецию жидкости в просвет кишки и, как следствие, диарею. Цитотоксин, обладая выраженным цитотоксическим действием, ингибирует синтез белка в клетках тонкого и толстого кишечника и повреждает мембраны

энтеро- и колоноцитов. В свою очередь, это обуславливает переход ионов калия из клеток во внеклеточное пространство с последующим развитием электролитных нарушений [10].

Следует отметить, что поражения кишечника, обусловленные *C. difficile*, возникают у большинства пациентов, находящихся на стационарном лечении (особенно в нефрологических, хирургических и отделениях для новорожденных), а также при нарушении состава эндогенной микрофлоры и снижении ее колонизационной резистентности [11]. Необходимо учитывать преморбидный фон детей, принимающих антибактериальные средства, а также наличие сопутствующей патологии: кишечная непроходимость различного генеза, хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона), стафилококковая инфекция, врожденные и приобретенные иммунодефициты, оперативные вмешательства на органах брюшной полости [10, 11]. Известно, что помимо *C. difficile*, возникновение антибиотик-ассоциированной диареи может быть связано и с другими микроорганизмами: *C. perfringens* (тип A), *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp*, *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida*.

Наряду с инфекционными причинами развития антибиотик-ассоциированной диареи следует учитывать побочные действия самих антибактериальных средств, оказывающих патогенное действие на моторику и функцию ЖКТ. Так, например, входящая в состав некоторых антибиотиков пенициллинового ряда clavulanовая кислота и ее метаболиты усиливают перистальтическую активность тонкого кишечника (гиперкинетический характер диареи). Повышение моторной функции толстой кишки вызывают макролиды. При назначении антибактериальных средств из группы цефалоспоринов диарея может развиваться в связи с неполным их всасыванием из просвета кишечника (гиперосмолярный тип диареи). Энтеротоксическое действие оказывают тетрациклины. Одним из основных механизмов развития диарейного синдрома на фоне приема антибиотиков может послужить развитие дисбиоза пищеварительного тракта, когда происходит подавление роста индигенной и усиление роста условно-патогенной микробной флоры. Это нарушает метаболизм углеводов, образование молочной кислоты и короткоцепочечных монокарбоновых жирных кислот, что приводит к развитию осмотической диареи с потерей больших объемов жидкости. При этом расстраивается энтерогепатическая рециркуляция холевой и дезоксихолевой желчных кислот, что усугубляет диарею вследствие стимуляции секреции хлоридов и воды (секреторная диарея) [10, 11].

На практике выделяют идиопатическую форму антибиотик-ассоциированной диареи и псевдомембранозный колит, различающиеся по клиническим проявлениям, тяжести течения, подходам к терапии и прогнозу. Клиническая симптоматика антибиотик-ассоциированной диареи может варьировать от слабо выраженной до тяжелой. В случае развития идиопатической антибиотик-ассоциированной диареи у ребенка во время или после приема антибактериальных средств возникает неярко выраженное послабление стула в течение 1–3 дней без патологических примесей, с присоединяющимися впоследствии схваткообразными болями в животе. Признаки интоксикации, лихорадка и лейкоцитоз обычно отсутствуют. При усугублении состояния пациента развивается псевдомембранозный колит, когда стул учащается до 10–20 раз в сут и становится водянистым, возникает лихорадка, дегидратация, нарастает выраженность абдоминального болевого синдрома, число лейкоцитов в периферической крови увеличивается до $15 \times 10^9/\text{л}$

и более. К осложнениям псевдомембранозного колита относят гиповолемический шок, токсический мегаколон, гипоальбуминемия и отеки, вплоть до анасарки. Значительно реже встречаются перфорация толстой кишки, кишечное кровотечение, перитонит и сепсис [10, 11]. Профилактика и коррекция антибиотик-ассоциированной диареи является достаточно трудной задачей. Основным в терапии идиопатической антибиотик-ассоциированной диареи является отмена антибактериальных средств. Необходимы мероприятия, направленные на устранение дегидратации и коррекцию нарушения электролитного обмена. Для патогенетической терапии антибиотик-ассоциированной диареи используют энтеросорбенты (Диосмектит, Энтеросгель, препараты лигнина и др.). При лечении антибиотик-ассоциированной диареи, связанной с *C. difficile*, эффективны: ванкомицин — в дозе 40–60 мг/кг/сут, рифаксимин — в дозе 20 мг/кг/сут, метронидазол — в дозе 20 мг/кг/сут курсом 7–14 дней [11].

Современные приемы сохранения и коррекции микробной экологии при антибиотик-ассоциированной диарее включают: назначение пробиотиков и пребиотиков, сорбентов, цитомукопротекторов, метаболитов бактерий-симбионтов, комплексных пробиотиков и продуктов функционального питания на основе молочнокислых бактерий и пребиотиков, назначение аутопробиотиков, микрoэкологическую инженерию [14]. В частности, было доказано, что применение пробиотиков снижает риск развития антибиотик-ассоциированной диареи у детей на 28,5% [15–17]. В последние годы широкое распространение в педиатрической практике получили препараты, содержащие в своем составе такие микроорганизмы, как *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *B. longum*, *E. faecium*, *Saccharomyces boulardii* [12, 18].

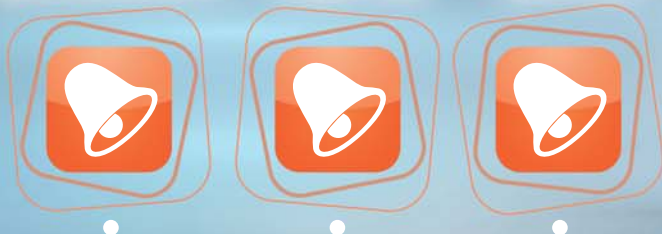
Среди средств с пробиотическим эффектом особого внимания заслуживает Линекс (Сандоз), в одной капсуле которого содержится не менее $1,2 \times 10^7$ живых бактерий, выделенных из кишечника здорового человека и необходимых детскому организму: *L. acidophilus*, *B. infantis* v. *liberorum* и *E. faecium*. Продуцируя молочную кислоту, эти микроорганизмы за счет брожения лактозы создают в кишечнике кислую среду, неблагоприятную для размножения и персистенции патогенных бактерий, приводя его к деконтаминации. Компоненты препарата участвуют в обмене и синтезе разнообразных витаминов (B_1 , B_2 , B_3 , К, Е, С, фолиевой кислоты), холестерина, билирубина, холина, желчных и жирных кислот, создают оптимальные условия для всасывания железа, кальция, витамина D. Кроме того, средство обладает и некоторыми ферментативными возможностями, способствуя расщеплению белков, жиров и сложных углеводов. Важной особенностью микроорганизмов, входящих в состав, является их устойчивость к антибиотикам и химиотерапевтическим средствам, резистентность к пенициллинам, в том числе синтетическим, а также макролидам, цефалоспорином, фторхинолонам и тетрациклинам. Это обстоятельство диктует необходимость применения пробиотика у детей уже с первого дня антибиотикотерапии [19]. Учитывая особенности распределения микрофлоры в различных отделах ЖКТ, а именно: преобладание лактобактерий и молочнокислого энтерококка в тонкой, а бифидобактерий — в толстой кишке, препарат обеспечивает точечное поступление микрофлоры в оптимальных соотношениях на всем протяжении кишечника. Важно отметить, что высокий профиль безопасности препарата позволяет применять его у детей с первых дней жизни, а также у беременных и кормящих женщин.

К настоящему времени в ряде научных публикаций была продемонстрирована целесообразность примене-

НЕ ДОЖИДАЙТЕСЬ СИМПТОМОВ — ПРЕДОТВРАТИТЕ ДИСБАКТЕРИОЗ!



ДИСКОМФОРТ ВЗДУТИЕ ДИАРЕЯ



ДИСБАКТЕРИОЗ



Бактерии **ЛИНЕКС®** устойчивы к действию большинства антибиотиков.
ЛИНЕКС® целесообразно применять с 1-го дня антибиотикотерапии.

a Novartis company

 **SANDOZ**

123317, Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц», 8–9-й этажи, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. О ВОЗМОЖНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ния пробиотика в комплексном лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей. Так, в открытом контролируемом рандомизированном исследовании, проведенном А.И. Хавкиным и соавт. (2008), продемонстрирована эффективность его применения при нарушениях кишечной микрофлоры, развившихся на фоне антихеликобактерной терапии. Авторы обследовали 59 детей в возрасте 6–17 лет (средний возраст — 11,8 лет), из них 38 детей составили основную группу и 21 ребенок — контрольную. Было показано, что при сочетанном приеме препарата Линекс и антибактериальных средств у детей отмечалось улучшение консистенции стула, а также восстановление состава микрофлоры кишечника. Кроме того, отмечалось статистически значимое увеличение уровня короткоцепочечных жирных кислот, которые, как уже упоминалось, являются показателями метаболической активности кишечной микрофлоры. Полученные результаты позволили авторам заключить, что назначение пробиотика снижает риск развития осложнений антихеликобактерной терапии, а пробиотический эффект препарата проявляется клиническим улучшением, нормализацией состава микрофлоры кишечника, а также восстановлением ее метаболической активности [20].

П.Л. Щербаков и соавт. (2010) изучили состояние микробного биоценоза кишечника у детей раннего возраста, перенесших вирусную инфекцию с последующим применением антибиотикотерапии (пенициллин, гентамицин, цефалоспорины). В исследование было включено 34 ребенка в возрасте от 3 мес до 1-го года жизни, которых разделили на 2 группы: основную (24 ребенка, получавших поликомпонентный пробиотический препарат Линекс в возрастной дозировке в течение 1,5 мес) и группу сравнения (10 сверстников, получавших стандартный препарат *L. acidophilus* по 6 доз в сутки в течение 1,5 мес). Все дети обследованы спустя 3 мес после разрешения воспалительного процесса и прекращения антибиотикотерапии. Проведенный анализ микрофлоры толстой кишки до начала лечения показал, что у всех детей имели место выраженные сдвиги в микробиоценозе кишечника: у 27% отсутствовали бифидобактерии,

а у 30% — лактобациллы. В отдельных случаях высевались *S. aureus*, *C. albicans*, клостридии (популяционный уровень которых превышал 10^3 КОЕ/г) и условно-патогенные энтеробактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *P. mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter agglomerans*). Через 2 мес после приема пробиотика анализ микрофлоры толстой кишки был повторен у всех исследуемых детей. При этом у 83% пациентов основной группы отмечалось увеличение уровня лактобацилл до 10^7 КОЕ/г, а у 96% — бифидобактерий до 10^9 КОЕ/г. Из числа бактериальных контаминантов сохранялись клостридии, однако их количество не превышало 10^3 КОЕ/г, высева условно-патогенных энтерококков и стафилококков не отмечалось. У детей из группы сравнения значительного прироста лактобацилл не зафиксировано, у всех пациентов их уровень не превышал 10^5 КОЕ/г. Не было отмечено значимой тенденции в увеличении числа бифидобактерий: их уровень ни у одного из пациентов не превысил 10^7 КОЕ/г. У всех детей на прежнем уровне оставались показатели высеваемости *C. albicans* и *S. aureus*, причем имел место избыточный рост оппортунистических штаммов энтеробактерий. Опираясь на полученные данные, авторы сделали выводы о целесообразности использования поликомпонентного пробиотического препарата в качестве высокоэффективного корректора дисбиотических сдвигов при антибиотик-ассоциированной диарее, особенно у детей раннего возраста [21].

Препарат удобен в практическом применении, он не требует хранения в холодильнике, так как бактерии, входящие в состав пробиотика, лиофилизированы (подвергаются заморозке в вакууме и последующей сушке). Леофилизированные бактерии полностью сохраняют свои свойства и активизируются в жидкой среде при попадании в ЖКТ. Препарат следует принимать внутрь после еды, взрослым и детям в возрасте старше 12 лет — по 2 капсулы 3 раза в сут, запивая небольшим количеством жидкости; грудным детям и детям до 2 лет — по 1 капсуле 3 раза в сут (капсулы вскрывают и смешивают содержимое с небольшим количеством жидкости — чаем, соком, подслащенной водой); детям 2–12 лет — по 1–2 капсулы 3 раза в сут.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мухина Ю.Г. Диагностика и коррекция дисбактериоза у детей // Русский медицинский журнал. — 1999; 7 (11): 487–494.
2. Савицкая К.И., Бондаренко В.М., Несвижский Ю.В. и соавт. Дисбактериозы у детей. Учебное пособие для врачей и студентов. — М.: КМК Лтд., 1998. — 64 с.
3. Казначеева Л.Ф., Ишкова Н.С., Казначеев К.С., Молокеев А.В. Методы коррекции дисбиотических нарушений кишечника у детей / под ред. Л.Ф. Казначеевой. — Новосибирск, 2006. — 48 с.
4. Урсова Н.И. Нарушения микрофлоры и дисфункции билиарного тракта у детей / под ред. Г.В. Римарчук. — М., 2005. — 218 с.
5. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Терапевтический архив. — 2001; 2: 67–72.
6. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Бабин В.Н. и соавт. Дисбактериоз кишечника // Российский медицинский журнал. — 1999; 3: 40–45.
7. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. — М.: ГРАНТЪ. — 1998; 1: 288.
8. Salminen S., Isolauri E., Onela T. Gut flora in normal and disorders states // Chemotherapy. — 1995; 41 (suppl. 1): 5–15.
9. Yaeshima T. Benefits of bifidobacteria to human health // Bulletin of the IDF. — 1996; 313: 36–42.
10. Болезни кишечника у детей / под общей ред. А.М. Запруднова. — М.: Анахарсис, 2009. — 280 с.
11. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. Н.П. Шабалова. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 736 с.
12. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2000; 16 (4): 521–526.
13. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease // Am. J. Gastroenterol. — 2006; 101 (4): 812–822.
14. Микрофлора пищеварительного тракта / под ред. А.И. Хавкина. — М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. — 416 с.
15. 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): 367–372.
16. Kale-Pradhan P.B., Jassal H.K., Wilhelm S.M. Role of Lactobacillus in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis // Pharmacotherapy. — 2010; 30 (2): 119–126.
17. 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): 377–383.
18. Doron S.I., Hibberd P.L., Gorbach S.L. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea // J. Clin. Gastroenterol. — 2008; 42 (suppl. 2): S58–63.
19. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Клинический подход к коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника у детей // Детская гастроэнтерология. — 2006; 4: 19–23.
20. Хавкин А.И., Блат С.Ф. Пробиотическая терапия при комплексном лечении хронического хеликобактер-ассоциированного гастрита у детей // Consilium Medicum (Педиатрия). — 2008; 3: 46–49.
21. Щербаков П.Л., Нижевич А.А., Амирова В.Р. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей — особенности коррекции микрофлоры // Вопросы практической педиатрии. — 2010; 5 (5): 44–51.

И.А. Беляева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Кишечные колики у новорожденных и грудных детей: от вопросов диагностики к дифференцированной коррекции

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением для недоношенных детей НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-74-92, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 18.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Функциональные расстройства пищеварения — наиболее распространенные нарушения адаптации детей первых месяцев жизни. В статье приводятся классификация младенческих колик, характеристика их этиологии и патогенеза в зависимости от степени зрелости ребенка, наличия у него перинатальной патологии, дефектов ухода и вскармливания. Сформулированы основные подходы к коррекции синдрома кишечных колик у младенцев, в том числе принципы диетотерапии и медикаментозного лечения. Указаны преимущества использования «мягких» лекарственных средств (фитотерапия). Представлены результаты наблюдения 47 доношенных и недоношенных младенцев, у которых проведена указанная коррекция колик препаратом Плантекс.

Ключевые слова: грудные дети, кишечные колики, диетотерапия, фитотерапия.

Дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимают ведущее место в структуре заболеваемости у новорожденных и детей грудного возраста. Как показывают исследования, частота встречаемости функциональных расстройств пищеварительного тракта у новорожденных детей, особенно родившихся преждевременно, достаточно высока [1, 2].

Клинически дисфункции ЖКТ у новорожденных и детей грудного возраста проявляются упорными срыгиваниями или рвотой, коликами, диареей, запорами, а также их сочетаниями. Кишечные дисфункции часто сопровождаются нарушением аппетита, беспокойством ребенка, метеоризмом, интоксикацией, а в тяжелых случаях — экзикозом, нарушением нутритивного статуса, гиповитаминозом [3].

В соответствии с третьей редакцией классификации Римского Консенсуса III (2006) функциональные рас-

стройства у новорожденных и детей младшего возраста (дети в возрасте до 4 лет) выделены в отдельную категорию G, включающую младенческую колику (G4).

Согласно Римским критериям III, под кишечной коликой понимают:

- приступы беспокойства и плача, которые возникают и исчезают без какой-либо причины;
- эпизоды продолжаются 3 ч и более в день и повторяются не реже 3 дней в неделю на протяжении хотя бы одной недели;
- отсутствует отставание в развитии ребенка.

Термин «колика» происходит от греческого слова «коликос», что означает «боль в толстой кишке». Боли в животе (колики) — одна из основных жалоб, с которой родители грудных детей обращаются к врачу-педиатру. Не вызывая в большинстве случаев тяжелых нарушений в состоянии здоровья ребенка, кишечная колика тем

137

I.A. Belyayeva

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

Intestinal colic in newborns and infants: from diagnostics to the differentiated correction

Functional disorders of digestion are the most widespread disturbances of adaptation in infants. The article presents classification of colic in newborns and infants, characterizes their etiology and pathogenesis depending on maturity of a child, presence of perinatal pathology, defects of nursing and nutrition. Authors describe main principles of intestinal colic correction including diet and medicament treatment in infants. «Mild» drugs (herbal therapy) have some advantages in treatment of colic. The results of an observation of 47 mature and premature infants treated with Plantex are presented.

Key words: infants, intestinal colics, dietotherapy, herbal therapy.

не менее существенно нарушает психологический комфорт в окружении новорожденного младенца, значительно снижая качество жизни семьи.

Основным симптомом кишечной колики является приступ выраженного беспокойства ребенка, который сопровождается пронзительным продолжительным криком, длительностью иногда до нескольких часов. Вне приступа кишечной колики дети имеют хороший аппетит, прибавляют в весе, сохраняют общий позитивный эмоциональный настрой. Как правило, кишечные колики возникают у младенцев к концу второй — началу третьей недели жизни, продолжаются в течение трех последующих месяцев, у недоношенных младенцев — до 4–5,5 мес жизни. Уже продолжительность и относительно быстрое исчезновения кишечных колик свидетельствуют об адаптации незрелого пищеварительного тракта новорожденного ребенка к условиям внеутробного существования. В тех случаях, когда процесс адаптации по тем или иным причинам затруднен, возникают кишечные колики. К числу данных состояний относятся:

- недоношенность;
- внутриутробная гипотрофия;
- морфофункциональная незрелость новорожденного младенца, в том числе недостаточная зрелость его пищеварительного тракта;
- инфекционно-воспалительные заболевания в период новорожденности;
- раннее исключительно искусственное вскармливание или ранний (в течение первых месяцев жизни) переход на искусственное вскармливание;
- поздний старт ферментативной системы органов ЖКТ;
- нарушения становления микробиоценоза кишечника;
- функциональная незрелость периферической иннервации кишечника;
- дисфункция центральной регуляции (церебральная ишемия и ее последствия, синдром вегетовисцеральных нарушений).

Кишечная колика может наблюдаться и у практически здоровых детей. Она может быть вызвана рядом причин, не связанных с ЖКТ, например:

- аэрофагией, наблюдаемой при неправильном прикладывании младенца к груди или неверном положении бутылочки при искусственном кормлении;
- нарушением правил приготовления смеси для ребенка (излишнее разведение или наоборот превышение концентрации основных нутриентов в заданном объеме);
- несоблюдением диеты кормящей женщиной, когда в ее рационе имеются продукты, вызывающие повышенное газообразование у младенца (избыток свежих овощей и фруктов, сладкие соки, сдобный хлеб, жирные бульоны, пряности, копчености, орехи и т.д.).

Таким образом, причины возникновения колик разнообразны и могут выступать у одного ребенка в различных сочетаниях.

Основным этиологическим фактором данного состояния, очевидно, является гипоксическое поражение центральной нервной системы, вызывающее дисбаланс в работе вегетативных центров и нарушение регулирующего воздействия вегетативной нервной системы на ЖКТ. В зависимости от преимущественного поражения того или иного отдела вегетативной нервной системы (симпатического или парасимпатического) в условиях умеренного или слабо выраженного газообразования происходит нервно-рефлекторный спазм кишки либо, наоборот, снижение ее моторной активности вплоть до атонии, что вызывает усиление процессов брожения и проявляется значительным газообразованием [1–3].

В связи с этим клиническая картина кишечных колик может быть двоякой.

Так, для кишечных колик, обусловленных нервно-рефлекторным спазмом, характерны:

- приступообразное начало с пронзительным криком младенца (ребенок «выгибается», сучит ножками);
- преимущественно вечернее время — с 18 до 23 ч (так называемое «царство вагуса»);
- схваткообразный характер болей с периодами относительного затишья;
- умеренно выраженный или практически отсутствующий метеоризм (в условиях отсутствия погрешностей в диете матери, правильного разведения смеси и ее температуры, правильной техники кормления);
- отсутствие четкой связи с уменьшением симптоматики после отхождения стула или газов.

Такой тип колик, как правило, характерен для доношенных и маловесных новорожденных, перенесших церебральную ишемию.

Кишечные колики, возникающие вследствие гипотонии или атонии кишки, характеризуются:

- постоянным «подтуживанием» ребенка (иногда в течение целого дня);
- преобладанием различной степени выраженности метеоризма (от умеренного до значительного), «урчание» по ходу кишечника;
- ребенок подтягивает ножки, «кряхтит»;
- резкий крик при выраженном метеоризме вследствие растяжения стенки кишки;
- значительным уменьшением симптоматики после отхождения газов и стула.

Этот тип колик отмечается у недоношенных детей, особенно родившихся с экстремально низкой массой тела, а также младенцев с внутриутробной гипотрофией и значимой морфофункциональной незрелостью.

Как правило, при выраженных вегето-висцеральных нарушениях изменения со стороны ЖКТ быстро теряют «функциональный» характер: наслаивается дисбактериоз, вторичная ферментативная лактазная или дисахаридазная недостаточность, нарушение всасывания, расстройство питания [4]. Именно поэтому в ряде случаев кишечная колика является только одним из симптомов дисфункций ЖКТ, имеющихся у ребенка.

Если кишечные колики ежедневные, длительные, сопровождаются изменением характера стула у ребенка (жидкий, частый, пенистый, с кислым запахом или неустойчивый, характеризующийся чередованием запоров и поносов, наличием примесей слизи или прожилок крови в кале), необходимо провести дополнительное обследование ребенка для исключения лактазной недостаточности или пищевой аллергии (непереносимости белков коровьего молока).

При подозрении на лактазную недостаточность хроматографическим методом исследуют экскрецию углеводов с калом: низкий pH фекалий (< 6,0) и объемный выброс непереваренной лактозы (0,5–0,75%) указывают на лактазную недостаточность.

Диагностика пищевой аллергии включает определение специфических IgE и IgG4 к пищевым антигенам.

Лечение кишечных колик

В соответствии с патогенезом вегетативно-висцеральных дисфункций и кишечных колик ими обусловленных в лечении новорожденных и детей грудного возраста сочетаются два подхода — патогенетический и посиндромный [5].

Первый включает воздействия, направленные на коррекцию расстройств мозгового кровообращения в остром

Профилактика кишечных колик у младенцев



Реклама Номер рег. уд. № П N012351/01

Счастье не может быть полным, если вашего малыша беспокоят колики. Успокоить кроху и вновь наполнить жизнь радужными переживаниями поможет ПЛАНТЕКС® – натуральный препарат для профилактики кишечных колик у малышей.



- **ПЛАНТЕКС®** – натуральный препарат на основе фенхеля
- Профилактика младенческих кишечных колик
- Ежедневный прием в качестве питья уже с 15 дня жизни
- Регулярный прием **ПЛАНТЕКС®** помогает ЖКТ малыша адаптироваться к внешнему миру

a Novartis company

www.plantex.su

 **SANDOZ**

периоде церебральной ишемии и последствий церебральной ишемии. Данный подход позволяет предотвратить переход функциональных нарушений ЖКТ в хроническую органическую патологию.

Ведущее место в патогенетической терапии принадлежит немедикаментозным воздействиям. Комплексное регулирующее воздействие на механизмы нейроэндокринной регуляции и вегетативные центры оказывают различные виды лечебного массажа, упражнения в воде, физиотерапевтическое лечение.

Посиндромная терапия вегето-висцеральных нарушений предполагает диетическую и медикаментозную коррекцию основного желудочно-кишечного синдрома и проводится по принципу «шаг за шагом». Так, коррекция кишечных колик начинается с налаживания психоэмоционального комфорта в окружении ребенка. Необходима доверительная беседа с родителями малыша, в ходе которой врач пытается установить причину колик. В большинстве случаев не требуется дополнительного обследования, достаточно тщательно собранного анамнеза и клинического осмотра.

Следующий шаг направлен на коррекцию рациона младенца. Если ребенок находится на естественном вскармливании, необходимо тщательно проанализировать рацион кормящей женщины и посоветовать исключить из него продукты, вызывающие повышенный метеоризм (огурцы, бобовые, виноград, свежий хлеб, квас, газированные воды, экстрактивные вещества, приправы и т.д.). При наличии симптомов лактазной недостаточности с целью сохранения естественного вскармливания требуется назначение соответствующего фермента.

Детям, находящимся на искусственном или смешанном вскармливании, у которых кишечные колики обусловлены сниженной моторикой ЖКТ, целесообразно назначение специализированных смесей, содержащих загустители (камедь рожкового дерева). Последние способствуют опорожнению кишечника и ликвидации колик. Пациентам с лактазной недостаточностью проводится замена адаптированной смеси на специализированные низко- или безлактозные продукты, а при симптомах непереносимости белков коровьего молока — в рацион вводятся гидролизаты молочного белка с высокой степенью гидролиза [6].

При нарушении моторной активности ЖКТ для ликвидации нервно-рефлекторного спазма или с прокинетическим эффектом в педиатрической практике назначают медикаментозные препараты-спазмолитики: метоклопрамид, прифиния бромид, дротаверин, прометазин, хлорпромазин, а также прокинетики. Однако, в связи с имеющимися побочными реакциями, большинство этих препаратов небезопасны в неонатальной практике. В этой

связи предпочтительнее использование фитопрепаратов с ветрогонным и мягким спазмолитическим эффектом. К их числу относят фенхель, шалфей, мяту, цветки ромашки.

Экстракт плодов фенхеля и эфирное масло, входящие в состав лекарственного фитопрепарата Плантекс («Сандоз», Швейцария), стимулируют пищеварительные процессы, увеличивая секрецию желудочного сока и усиливая перистальтику кишечника. Кроме того, активные вещества препарата предупреждают скопление газов и способствуют их отхождению, а также оказывают мягкий спазмолитический эффект. Таким образом, действие препарата является результатом совокупного влияния его компонентов, поэтому он может назначаться пациентам с кишечными коликами, обусловленными различными типами дискинетических расстройств. В состав препарата входит лактоза. Этот факт необходимо учитывать при назначении препарата пациентам с лактазной недостаточностью. Тем не менее, лактоза является естественным пребиотиком, регулирующим осмотические процессы в кишечнике, поэтому не оправдано резкое ограничение лактозы пациентам с вторичной гиполактазией.

Наше наблюдение за 47 младенцами первых двух месяцев жизни, рожденными с различными сроками гестации (12 доношенных детей и 35 недоношенных — от 28 до 36 нед гестации), показало, что монотерапия Плантексом из расчета 1 пакетик в сутки способствовала ликвидации колик, связанных с незрелостью пищеварительных процессов на фоне нетяжелых дискинетических расстройств, у 43 (92%) пациентов. Несмотря на свойственную недоношенным гиполактазию, у детей не отмечено манифестации клинической симптоматики лактазной недостаточности и повышенного выброса углеводов с калом. Только 4 младенцам потребовалось проведение дополнительной терапии. Переносимость препарата была удовлетворительной, ни у кого из детей не отмечено аллергических проявлений со стороны кожных покровов. Последнее вполне ожидаемо, так как риск развития аллергических реакций у монокомпонентного препарата Плантекс (в составе которого только фенхель и эфирное масло фенхеля) ниже, чем у многокомпонентных препаратов, которые в своем составе содержат несколько трав.

Таким образом, кишечные колики у детей могут успешно корректироваться диетой и сопутствующей медикаментозной терапией. С целью уменьшения лекарственной нагрузки на организм ребенка целесообразно использовать препараты растительного происхождения с учетом индивидуальной переносимости. Своевременная и адекватная коррекция кишечных колик повышает качество жизни ребенка и его семьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яцык Г.В. Руководство по неонатологии. — М.: МИА, 1998. — 397 с.
2. Яцык Г.В., Беляева И.А. Патогенез желудочно-кишечных расстройств у новорожденных / Материалы VIII Конгресса педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии». — М., 2003. — 440 с.
3. Беляева И.А. Медикаментозная и диетическая коррекция нарушений функций кишечника у детей грудного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 24 с.
4. Алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации перинатальной патологии маловесных детей: Пособие для вра-

чей / под ред. Г.В. Яцык и др. — М.: Педагогика-пресс, 2002. — С. 59–63.

5. Беляева И.А., Яцык Г.В., Боровик Т.Э., Сковцова В.А. Комплексные подходы к лечению и реабилитации дисфункций желудочно-кишечного тракта у новорожденных и детей грудного возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (3): 78–82.

6. Боровик Т.Э., Лукоянова О.Л., Сковцова В.А. и др. Новые гипоаллергенные продукты в первичной профилактике аллергии у детей первого года жизни // Вопросы современной педиатрии. — 2005; 4 (1): 84–89.

А.А. Плоскирева

Центральный НИИ эпидемиологии, Москва

Нутритивные подходы к коррекции и профилактике нарушений микроэлементного статуса у детей

Контактная информация:

Плоскирева Антонина Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ЦНИИ эпидемиологии

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А, тел.: (499) 182-15-66, e-mail: antoninna@mail.ru

Статья поступила: 28.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В статье представлен обзор литературных данных по одной из насущных проблем современной нутрициологии — микроэлементной недостаточности. Рассмотрены основные микронутриенты, их значение и источники поступления. Особое внимание уделено возможности нутритивной коррекции и профилактики нарушений микроэлементного статуса у детей при помощи современных обогащенных молочных продуктов питания.

Ключевые слова: дети, микроэлементы, недостаточность, лечение.

141

Одна из серьезных проблем нашего общества на сегодняшний день — отсутствие у подавляющего числа людей идеологии здорового питания. В педиатрической практике под здоровым питанием традиционно понимают питание, которое обеспечивает нормальный рост, развитие ребенка, профилактику заболеваний и устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды [1–5]. Многие специалисты под полноценным питанием подразумевают не только состав пищи (сбалансированность по белкам, жирам, углеводам) и ее энергетическую составляющую, но и рациональный микроэлементный состав.

Возможности современной аналитической науки позволили обнаружить в организме человека около 70 основных химических элементов, которые в зависимости от биологического значения условно разделены на следующие группы:

- незаменимые элементы (входят в состав ферментов, гормонов, витаминов: кальций, фосфор, натрий, магний, цинк, железо, медь, йод, марганец, вана-

дий, молибден, кобальт, калий, селен, углерод, сера, хлор);

- недостаточно изученные (постоянно определяются в животных организмах: стронций, фтор, бром, кремний, хром, литий, никель, олово, алюминий, титан, серебро, сурьма, уран, радий и др.);
- элементы, данные о количественном содержании которых в тканях, органах и биологической роли отсутствуют (обнаруживаются в организме животных и человека: таллий, ниобий, лантан, самарий, тербий, вольфрам, рений, золото) [6].

Общебиологическое, и особенно клиническое, значение микроэлементов некоторыми врачами недооценивается. Однако недостаточность нутриентов, в том числе микроэлементов, является серьезной проблемой у детей и взрослых во многих странах мира. Основная опасность микроэлементной недостаточности состоит в том, что она может развиваться постепенно, не иметь ярких клинических проявлений, требовать длительной коррекции, именно поэтому требуется не только ран-

A.A. Ploskireva

Central Scientific Institute of Epidemiology, Moscow

Nutritive approaches to the correction and prophylaxis of microelemental status disorders in children

The article presents the literature review of one of the significant problems in modern threpsology — microelemental insufficiency. Main micronutrients, their significance and sources are described. Author pays attention to the opportunities of nutritive approaches to the correction and prophylaxis of microelemental status disorders in children with modern enriched milk products.

Key words: children, microelements, insufficiency, treatment.

ная диагностика, но и рациональная ее профилактика, которую целесообразно осуществлять физиологическим путем, обеспечивая полноценное питание.

На современном этапе актуальность проблемы дефицита микроэлементов возросла в связи с нарастающим загрязнением окружающей среды свинцом, фтором, мышьяком, кадмием, ртутью, марганцем, молибденом, цинком и другими химическими элементами. Самыми уязвимыми категориями по развитию микроэлементной недостаточности являются плод, дети до 3-летнего возраста, а также женщины во время беременности и лактации. Это объясняется повышенными физиологическими потребностями, особенно у детей раннего возраста, для которых характерны высокие темпы ростовых и обменных процессов, происходящих на фоне незрелости механизмов, обеспечивающих защиту ребенка и его адаптацию к окружающей среде [4, 7, 8].

Основные микронутриенты и их роль

Возрастные особенности детей раннего возраста характеризуются высокими потребностями в эссенциальных микронутриентах, которые являются важными компонентами различных биохимических и ферментных процессов в организме растущего человека. Среди них наиболее значимыми остаются кальций, йод, цинк, железо [1, 4, 5].

Роль йода в организме уникальна. Он принадлежит к жизненно важным микроэлементам, является составной частью гормонов щитовидной железы: тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3), определяющих активность течения практически всех метаболических процессов в организме. До 90% органического йода в организме человека приходится на долю гормонов щитовидной железы, которые контролируют состояние энергетического обмена, интенсивность основного обмена веществ и уровень теплопродукции. Незаменима их роль в психическом и физическом развитии, дифференцировке и созревании тканей, особенно центральной нервной системы, поддержании эмоционального тонуса, деятельности сердечно-сосудистой системы и печени. Недостаточность йода у человека приводит к угнетению функций щитовидной железы и развитию эндемического зоба. Это заболевание характерно для территорий, где содержание йода в почве, воде и местных пищевых продуктах заметно снижено. В таких районах дети в наибольшей степени подвержены неблагоприятному влиянию данных природно-экологических факторов [1, 9–12].

Натрий — микроэлемент, потребность в котором для организма человека является самой высокой. Он необходим для поддержания кислотно-основного гомеостаза в крови и других органах. Натрий и калий — важные компоненты транспортных систем клеточных мембран и цитоплазмы, обеспечивают функционирование клеток всех органов и тканей [13, 14].

Одной из важных функций калия является его участие в регуляции возбудимости мышц, прежде всего сердечной. Недостаток калия может привести к возникновению судорожных сокращений скелетных мышц, снижению сократимости сердечной мышцы и нарушению ритма сердечной деятельности [2, 14, 15].

Запасы цинка (Zn) в организме взрослого человека невелики — 1,2–2 г, при этом около 63% его содержится в скелетных мышцах. Цинк — неотъемлемая часть более чем 300 металлоферментов, участвующих в различных метаболических процессах. Он влияет на раз-

витие мозга, играет важнейшую роль в размножении и росте клеток, стабилизации клеточных мембран, процессах регенерации, развитии вторичных половых признаков. Функционирование таких гормонов, как инсулин, кортикостероиды, невозможно без цинка [1]. Доказано влияние Zn на формирование иммунологических механизмов противoinфекционной защиты, включая клеточный иммунитет и обеспечение достаточного уровня секреторных антител.

В настоящее время доказано, что дефицит Zn является одним из звеньев патогенеза хронических болезней верхнего отдела пищеварительного тракта (в первую очередь желудка и двенадцатиперстной кишки), сопровождается болезнями печени, почек, а также такие тяжелые заболевания, как муковисцидоз, синдром мальабсорбции, энтеропатический акродерматит [1, 16–18]. Потери Zn при острых инфекционных диареях приводят к нарушению водно-электролитного баланса, а добавление его в растворы для регидратации могут существенно улучшить исходы этих заболеваний [19]. Систематический недостаток Zn в питании детей проявляется в замедленном росте и половом инфантилизме подростков, идиопатической гипогевзии. Замедление роста и половой инфантилизм, вызываемые недостатком Zn, были изучены и описаны еще в древнем Египте и Иране [20].

Железо также относится к числу незаменимых микроэлементов. До 75–80% его содержится в гемоглобине, 5–10% — в составе миоглобина, около 1% — в дыхательных ферментах, катализирующих процессы дыхания в клетках и тканях. Помимо этого, железо входит в состав более 70 ферментов. Основные функции железосодержащих биомолекул связаны с транспортом электронов (цитохромы, железосеропротеиды) и кислорода (миоглобин, гемоглобин и др.), а также участием в окислительно-восстановительных ферментных реакциях. Клинически значимым проявлением алиментарного дефицита железа считается развитие железодефицитной анемии и нарушений когнитивных функций у детей [1, 4, 21, 22]. Проявления дефицита железа разнообразны — от латентных состояний до типичных органических и тканевых повреждений, значительного снижения защитных и жизненных сил организма, стойкой потери трудоспособности и даже летальных исходов [4].

В тесной связи с обменом железа в организме человека находится другой микроэлемент — медь. Она участвует в синтезе гемоглобина и образовании других железопорфиринов, необходима для трансформации поступающего с пищей железа в органически связанную форму, а также стимуляции созревания ретикулоцитов и превращения их в эритроциты. Кроме того, медь способствует переносу железа в костный мозг. Незаменима ее роль в обеспечении физиологических и биохимических процессов при физических нагрузках: медь участвует в регуляции процессов биологического окисления и генерации АТФ, синтезе важнейших соединительнотканых белков (коллагена и эластина) [23].

Селен (Se) в организме человека служит важным антиоксидантным и иммуномодулирующим фактором. Антиоксидантное действие Se связано с системой глутатиона, ключевыми компонентами которой являются селеносодержащие ферменты — глутатионпероксидазы I, II, III и IV. Антиоксидантными функциями обладают также селенопротеины Р и W. Иммуномодулирующее действие Se затрагивает как гуморальное, так и клеточное звено иммунной системы. В частности, дефицит Se в организме



Растушка®

- Увеличение плотности костей на 5% в детстве снижает риск переломов в будущем в 2 раза*
- Для здорового роста костей одного кальция недостаточно: значительная часть кальция не усваивается при недостатке витамина Д
- Растушка обогащен кальцием и витамином Д, который помогает кальцию усваиваться гораздо лучше



*Cameron et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89(10), 2004

снижает продукцию антител, нарушает дифференцировку тимокитов (снижает число CD8+b CD4-CD8-тимокитов). В то же время в системах *in vitro* и *in vivo* показано, что добавление Se повышает митогенную активность Т-клеток, фагоцитарную активность макрофагов. Помимо этого, Se участвует в тиреоидном обмене: 5-йодтиронин дейодиназа I является селенсодержащим ферментом [24–28].

Кальций (Ca) участвует в целом ряде биологических реакций:

- формировании костей, дентина, эмали зубов;
- обеспечении процессов сокращения мышц, нервной и нервно-мышечной проводимости;
- коагуляции крови;
- уменьшении проницаемости сосудов, поддержании тонуса сосудов за счет влияния на тонус гладких мышц;
- регуляции кислотно-щелочного состояния организма;
- активации ферментов и эндокринных желез;
- обеспечении противовоспалительного, антистрессового, десенсибилизирующего, противоаллергического эффектов;
- формировании кратковременной памяти и обучающих навыков [1].

В организме кальций существует в двух формах — ионизированной и связанной с белками. Ионизированный (катион кальция) составляет 50% всего количества Ca в крови, уменьшение концентрации ионизированного Ca вызывает симптомы гипокальциемии [29–32]. Ионизированная форма кальция — важнейший регулятор обменных процессов и функций клеток: в частности, активизирует кальциевые каналы, участвует в транспорте питательных веществ внутрь клетки из внеклеточной жидкости, являясь антагонистом натрия, способствует выведению солей тяжелых металлов и радионуклидов, оказывает антиоксидантное действие [30, 31].

Кальций занимает особое место среди нутриентов, обеспечивающих нормальные темпы роста ребенка. Недостаток Ca в детском возрасте в период активного роста приводит к задержке роста, формированию остеопенического синдрома, а также определяет функцию и прочность костной ткани взрослого человека. Доказана связь дефицита кальция с кариесом, нарушением осанки, изменением формы грудной клетки, X- и O-образными деформациями нижних конечностей, снижением мышечного тонуса [33]. Поступление Ca в организм обеспечивается в основном за счет молока и молочных продуктов. Факторами, способствующими всасыванию Ca в кишечнике и его усвоению, являются нормальная кислотность желудочного сока, наличие в продуктах пищевых волокон и лактозы, достаточная обеспеченность витамином D.

С обменом кальция тесно связан обмен фосфора. В организме взрослого человека содержится около 670 г фосфора (~1% массы тела), 90% его, подобно кальцию, находится в скелете — костях и зубах. Вместе с кальцием они составляют основу твердого вещества кости. В организме человека фосфаты участвуют в переносе энергии в виде макроэргических связей (АТФ, АДФ, креатинфосфат, гуанинфосфат и др.), гликогенезе, обмене жиров, всасывании ионов кальция в кишечнике. Фосфор входит в структуру ДНК, РНК, обеспечивает синтез белка. Неорганические фосфаты входят в состав буферных систем плазмы и тканевой жидкости.

Большая часть микроэлементов образует с белками организма человека специфические, комплексные сое-

динения — регуляторы биохимических реакций. При измененном содержании или неправильном соотношении микроэлементов в организме человека могут развиться характерные нарушения функций ферментов, в состав которых данные микронутриенты входят или которые активируют. В результате одна или несколько патологических ферментных систем запускают каскад биохимических реакций как в клетках, так и в организме в целом. Очевидна насущная необходимость мониторинга микрозлементного статуса у детей во многих регионах нашей страны, так как обеспеченность микронутриентами населения часто не достигает оптимальных значений, о чем свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований последних лет. Причиной этого становятся неправильно сформированные вкусовые привычки людей, а также широкие возможности выбора продуктов питания. Так, в исследовании по профилактике поливитаминовой и микрозлементной недостаточности у детей, проведенном в 2004–2006 гг. с участием 190 тыс. детей Кузбасса, выявлено, что эти факторы снижают эффективность программ по улучшению питания детей в образовательных учреждениях.

В настоящее время достаточно четко сформулированы подходы к профилактике и коррекции дефицита микронутриентов. Наиболее физиологично восполнение и поддержание микронутритивного гомеостаза с приемом пищи. Устранение или уменьшение степени дефицита ряда важнейших микроэлементов у детей с помощью специализированных обогащенных продуктов имеет широкие перспективы [34–36].

В педиатрической практике молоко и молочные продукты — оптимальные средства профилактики и коррекции дефицита кальция. В последние годы на основе коровьего молока разработаны и созданы специальные продукты, модифицированные с учетом возрастных потребностей детей. Эти модификации заключаются в обогащении молочных продуктов витаминами, микроэлементами, другими функциональными компонентами, обеспечивающими растущий организм всеми необходимыми ингредиентами. Примером таких продуктов могут служить кисломолочные продукты серии «Растишка» (компания Danone), которые созданы на основе натурального молока. В 100 г продукта «Растишка» содержится 240 мг кальция, что обеспечивает 25% суточной потребности в этом элементе. Кроме того, «Растишка» дополнительно обогащен витамином D (1,25 мкг в 100 г продукта, или 12,5% суточной потребности в витамине) для эффективного усвоения кальция. Многие авторы отмечают положительное влияние кисломолочных продуктов «Растишка» на обмен кальция у детей, состояние вегетативного тонуса и показатели ЭКГ, параметры линейного роста и минеральной плотности костной ткани, что в целом позитивно отражается на состоянии здоровья ребенка [34–37].

В заключение следует заметить, что современные молочные продукты — это сбалансированные питательные системы, направленные на поддержание микрозлементного статуса, что особенно важно для детей. Не только младенцы до одного года, но и дети дошкольного и школьного возраста нуждаются в специализированном, предназначенном для них питании. Использование специализированных продуктов для детей оказывает не только терапевтическое или профилактическое воздействие, но и способствует формированию правильного стиля пищевого поведения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сорвачева Т.Н., Казюкова Т.В., Пырьева Е.А., Тулупова Е.В. Возможности диетической коррекции дефицита микронутриентов у детей раннего возраста // Педиатрия. — 2010; 6: 77–82.
2. Тутельян В.А. О нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // Вопросы питания. — 2009; 1: 4–15.
3. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. — М.: Алев-В, 2003. — 670 с.
4. Щеплягина Л.А. Микронутриенты для роста и развития ребенка // Педиатрия. — 2008; 87 (6): 79–81.
5. Баранов А.А., Цыбульская И.С., Альбицкий В.Ю. и др. Здоровье детей России: состояние, проблемы, пути решения. — М.: Информатик, 1999: 15–16.
6. Гудман М., Морхауз Ф. Органические молекулы в действии. — М.: Мир, 1987.
7. Громова О.А. Витамины и минералы в прекопции, у беременных и кормящих матерей. Методическое пособие для врачей, РСЦ Международного института микроэлементов. — Женева: ЮНЕСКО, 2005. — С. 10–11, 36–39.
8. Maffei C. Childhood obesity: Potential Mechanisms for the Development of an Epidemic. In: A. Lucas, H.A. Sampson (eds): Primary prevention by Nutritional Intervention in Infancy and Childhood. — Workshop: Ser. Pediatr. Program. — 2006; 57: 23–38.
9. Щеплягина Л.А. Йодный дефицит и интеллект // Русский медицинский журнал. — 2006; 14 (19): 1380–1383.
10. Andersson M., Takkouche B., Egli I. et al. Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency // Bull. World. Health. Organ. — 2005; 83 (7): 518–25.
11. Zimmermann M.B., Zeder C., Chaouki N. et al. Addition of microencapsulated iron to iodized salt improves the efficacy of iodine in goitrous, iron-deficient children: a randomized, double-blind, controlled trial // Eur. J. Endocrin. — 2002; 147: 747–753.
12. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Курмачева Н.А., Нестеренко О.С. Перинатальная и постнатальная профилактика йодного дефицита у детей первого года жизни // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2001; 6.
13. Clinical and pharmacological aspects of vitamin and mineral complexes in women during pregnancy. — М.: Медпрактика-М, 2007. — 80 р.
14. Singh M. Role of micronutrients for physical growth and mental development // Indian. J. Pediatr. — 2004; 71 (1): 59–62.
15. Мазо В.К. Новые пищевые источники эссенциальных микроэлементов-антиоксидантов. — М.: Миклош, 2009. — 208 с.
16. Лаврова А.Е. Клиническое значение изменений содержания цинка и их коррекция у детей с хроническим гастроуденитом при пищевой аллергии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Н. Новгород, 1998. — 167 с.
17. Цинк в педиатрической практике: Учебное пособие / под ред. Л.А. Щеплягиной. — М., 2001. — 83 с.
18. Щеплягина Л.А., Легонькова Т.И., Лаврова А.Е. Возможности профилактики дефицита цинка у ребенка // Российский педиатрический журнал. — 2003; 6: 18–20.
19. Patel A., Dibley M., Mamtani M. et al. Zinc and copper supplementation in acute diarrhea in children: a double-blind randomized controlled trial // BMC. Medicine. — 2009, 7: 22.
20. Пшендин П.И. Рациональное питание спортсменов. — М., 2005. — 76 с.
21. Воронцов И.М. Железо и смежные проблемы микронутриентного обеспечения в предкопционной, антенатальной и постнатальной педиатрии. В кн.: Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей / под ред. Н.С. Кисляк. — М.: Славянский диалог, 2001: 36–58.
22. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Рош М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
23. Нетребенко О.К. Роль меди и селена в питании недоношенных детей // Педиатрия. — 2005; 2: 59–62.
24. Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А. и др. Селен в организме человека. — М.: РАМН, 2002. — 224 с.
25. Гмошинский И.В., Мазо В.К., Тутельян В.А., Хотимченко С.А. Микроэлемент селен: роль в процессах жизнедеятельности (обзорная информация) // Экология моря. — 2000; 54: 83–86.
26. Голубкина Н.А., Шагова М.В. Оценка уровня потребления селена беременными женщинами в отдельных регионах России и Украины / Тезисы I Всероссийского конгресса с международным участием «Питание детей: XXI век», 2000. — С. 28.
27. Шагова М.В. Гигиеническая оценка обеспеченности селеном беременных женщин и детей России: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 22 с.
28. Щербак В.А. Значение селена в патогенезе и лечении детей, больных хроническим гастроуденитом // Вопросы детской диетологии. — 2008; 6 (1): 24–26.
29. Slemenda C., Peacock M., Hui S. et al. Reduced rates of skeletal remodeling are associated with increased bone mineral density in teenage girls // J. Bone. Mineral. Res. — 1997; 12: 676–682.
30. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Марченко Т.К. и др. Значение кальция и возможность коррекции его дефицита у детей // Вопросы детской диетологии. — 2005; 3 (2): 20–24.
31. Стенникова О.В., Санникова Н.Е. Патологические и клинические аспекты дефицита кальция у детей. Принципы его профилактики // Вопросы современной педиатрии. — 2007; 6 (4): 58–65.
32. Новиков П.В. Современный рахит: классификация, методы диагностики, лечения и профилактики: Пособие для врачей. — М.: МНИИП и ДХ, 2007. — С. 12–25.
33. Toba Y., Takada Y., Yamamura J. et al. Milk basic protein: a novel protective function of milk against osteoporosis // Bone. — 2002; 27: 403–408.
34. Щеплягина Л.А., Самохина Е.О., Сотникова Е.Н. и др. Эффективность пищевой профилактики нарушений роста в дошкольном возрасте // Педиатрия. — 2008; 86 (3): 68–72.
35. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Марченко Т.К. и др. Эффективность применения питьевого йогурта «Растишка» у дошкольников // Российский педиатрический журнал. — 2005; 4: 49–51.
36. Ziegler E.E., Jiang T., Romero E. et al. Cow's milk and intestinal blood loss in late infancy // J. Pediatr. — 1999; 135: 720–726.
37. Jiang T., Jeter J.M., Nelson S.E., Ziegler E.E. Intestinal blood loss during cow milk feeding in older infants. Quantitative measurements // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2000; 154: 673–678.

И.М. Османов, В.С. Сухоруков, Е.И. Каламбет

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Применение коэнзима Q₁₀ в педиатрии

Контактная информация:

Каламбет Екатерина Игоревна, аспирант Московского НИИ педиатрии и детской хирургии

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, **e-mail:** katerina@kalambet.com**Статья поступила:** 24.03.2011 г., **принята к печати:** 11.04.2011 г.

Приведено описание заболеваний в детском возрасте, связанных с нарушением клеточного энергообмена, которые могут носить как первичный, так и вторичный характер. Изложены механизмы энерготропного и антиоксидантного действия убихинона (коэнзима Q₁₀) при различных заболеваниях, в том числе сопровождающихся энергодефицитом.

Ключевые слова: дети, убихинон, антиоксиданты, лечение.

146

В течение последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое метаболическое направление, цель которого состоит в анализе различного уровня нарушений обменных процессов, лежащих в основе многих болезней. Особенно активно формируются представления о патогенетической роли нарушений клеточного энергообмена (энергетики) в развитии целого ряда патологических процессов [1, 2].

Накопление энергии происходит путем образования молекул АТФ в биохимических циклах клеточного дыхания в митохондриях. Накопленная энергия в последующем трансформируется в механическую (в мышечной ткани), биоэлектрическую (в нервной и мышечной тканях) и другие виды энергии [3]. Степень выраженности патологического процесса в том или ином органе связана со степенью зависимости его тканевых элементов от энергетического обеспечения. В связи с этим возможные изменения в митохондриях способны вызвать сложную цепь патологических процессов на уровне органов и всего организма. При патологических состояниях нарушается снабжение тканей кислородом и возникает тканевая гипоксия в результате недостаточности биологического окисления и недостатка энергии. В этих случаях энергетические потребности клеток могут в течение короткого времени удовлетворяться за счет ограниченных запасов энергии в виде АТФ, а также

за счет активации гликолиза. В результате длительное нарушение функции митохондрий приводит к недостаточности энергообеспечения клеток, нарушению многих других важных обменных процессов, дальнейшему развитию клеточного повреждения, вплоть до гибели клетки [4–6].

К препаратам, способным повлиять на эти процессы, улучшить энергообмен клетки, относятся коэнзим Q₁₀ (убихинон), L-карнитин, витамины группы В и др.

Убихинон — вещество эндогенной природы, обязательный компонент мембран митохондрий, лизосом, аппарата Гольджи, плазматических мембран [7]. Коэнзим Q₁₀ в митохондриях участвует в синтезе АТФ как переносчик электронов, сопрягающий процессы электронного транспорта и окислительного фосфорилирования. Коэнзим Q₁₀ — необходимое звено для передачи электронов с комплексов I и II на комплекс III дыхательной цепи. При его недостатке (затруднении в передаче электронов по дыхательной цепи) комплексы I и III становятся основными генераторами супероксидных анион-радикалов кислорода [8–11].

Коэнзим Q₁₀ принимает участие не только в энергетическом обмене клетки, но и занимает центральное место в ее антиоксидантной защите. Развитие многих заболеваний сопровождается окислительным повреждением тканей вследствие генерации в них активных

I.M. Osmanov, V.S. Sukhorukov, Ye.I. Kalambet

Moscow Scientific Institute of Pediatrics and Children's Surgery

Coenzyme Q₁₀ in pediatrics

The article presents the description of children's diseases related to primary and secondary disorders of cell energy exchange. Mechanisms of energotropic and antioxidant effect of ubiquinone (coenzyme Q₁₀) in treatment of different diseases including those accompanied with deficiency of energy are described.

Key words: children, ubiquinone, antioxidants, treatment.

форм кислорода. Во время интенсивно протекающих окислительно-восстановительных процессов в клетках образуются эндогенные свободные радикалы, такие как супероксид, оксид азота, перекись водорода, липидные радикалы и др. Активные формы кислорода повреждают клеточные мембраны и коллагеновые волокна, способны разрушить свободные аминокислоты (цистеин, лизин) [12]. Для предотвращения вредного воздействия активных форм кислорода клетки организма используют антиоксидантные системы, низкомолекулярные и специализированные антиоксидантные ферменты — супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, глутатион (трипептид). Однако при развитии процессов, ведущих к активации окислительного метаболизма, резерва антиоксидантных факторов недостаточно, поэтому необходимо поступление таких веществ, как витамины Е и С, провитамин А, полифенолы растительного происхождения (флавоноиды) и хиноны животного происхождения (витамин К, коэнзим Q₁₀), извне, с пищей. Особенностью коэнзима Q₁₀ является способность регенерироваться, то есть восстанавливать свою окисленную форму с помощью ферментных систем организма и антиоксидантов неферментной природы (аскорбата, α-токоферола), что возвращает ему антиоксидантную активность. Кофермент Q₁₀ вырабатывается в организме человека постоянно, начиная с рождения, но после 30 лет его вос-

производство неуклонно сокращается, а к 70–80 годам достигает того же уровня, что и в младенческом возрасте. Кроме того, потребность в коэнзиме Q₁₀ возрастает при активных физических и умственных нагрузках, а также при заболеваниях [7], приводящих к развитию энергетически дефицитных состояний. Эти состояния весьма различны и включают ряд заболеваний.

Первичные митохондриальные болезни. Начальным патогенетическим звеном этих заболеваний является мутация в митохондриальном геноме. К первичным митохондриальным болезням в настоящее время относят группу энцефаломиопатий: синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия, «рванные красные волокна»), синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды), синдром Кернса–Сейра (пигментный ретинит, наружная офтальмоплегия, блокада сердца, птоз, мозжечковый синдром), синдром Пирсона (поражение костного мозга, панкреатическая и печеночная дисфункции), болезнь Лебера и целый ряд других, не всегда четко очерченных, состояний. Данные заболевания имеют ряд сходных признаков с системной митохондриальной недостаточностью (мышечная слабость, птоз, офтальмоплегия, отставание в умственном развитии и такие биохимические изменения, как повышение уровня пирувата и лактата в крови) [13]. В меньшей степени изучены наследственные митохондриальные дефекты,

Кудесан®

• **Источник коэнзима Q₁₀, который:**

- ✓ Улучшает энергетический обмен во всех клетках организма.
- ✓ Является сильным естественным антиоксидантом¹.
- ✓ Безопасен при длительном применении.

• **Не содержит искусственных красителей.**



Коэнзим Q₁₀ – эффективное средство профилактики и терапии осложнений инфекционных заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы у детей²

При инфекционных поражениях миокарда:

- Сокращает длительность заболевания.
- Достоверно снижает уровень активности МВ-КФК.

Доказана эффективность коэнзима Q₁₀ в профилактике и терапии заболеваний мочевыделительной системы у детей³

В терапии дисметаболических нефропатий:

- Улучшает функциональное состояние тубулярного отдела нефрона (дистальный каналец, петля Генле).
- Достоверно улучшает концентрационную и секреторную функцию почек.



СРП № RU.77.99.11.003.E.000126.08.10 от 03.08.2010 г., СРП №77.99.23.3.Y425.1.07 от 23.01.2007 г. Не является лекарством. Реклама



www.akvion.ru

www.qudesan.ru

¹ Захарова И.Н. и др. Применение антиоксидантных препаратов в педиатрической практике // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8. – № 3.

² Руженцова Т.А., Горелов А.В., Смирнова Т.В., Счастных Л.А. Метаболическая терапия миокардитов и кардиомиопатий у детей, больных распространенными острыми инфекционными заболеваниями // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8. – № 3.

³ Длин В.В., Османов И.М., Баширова З.Р. Новые возможности лечения дисметаболических нефропатий у детей с применением препарата Кудесан // Практика педиатра. – 2010. – Сентябрь.

связанные с повреждением ядерного генома. В настоящее время их известно сравнительно немного (различные формы младенческих миопатий, болезни Альперса, Лея, Барта, Менкеса, синдромы недостаточности карнитина, некоторых ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи митохондрий) [14–16]. Комплексная энерготропная терапия этих заболеваний, включающая коэнзим Q₁₀ (Кудесан), цитохром С, L-карнитин и некоторые другие, позволяет добиться существенного клинического эффекта. Результатом лечения считается нарастание массы тела, уменьшение выраженности сердечно-сосудистых нарушений, снижение частоты приступов рвоты, судорог, уменьшение выраженности проявлений энцефалопатии и миопатии, снижение утомляемости в зависимости от сферы проявлений патологического процесса.

В последние годы обнаружен ряд состояний, при которых нарушения функций митохондрий носят вторичный характер. К ним относятся некоторые формы прогрессирующих мышечных дистрофий, наследственные моногенные заболевания соединительной ткани: синдромы Элерса–Данлоса, Марфана, а также синдром Ретта, мигрень, синдром повышенной утомляемости и другие нейропатологические состояния. Обнаружена взаимосвязь митохондриальных нарушений с повышенной импульсивностью, тревожностью, депрессией [17]: туберозный склероз, ряд неэндокринных синдромов, сопровождающихся задержкой роста (остеохондродисплазии, синдромы Аарскога, Сильвера–Рассела и др.); выявлено влияние митохондриальной недостаточности на течение ряда кардиологических, наследственных, хирургических и других заболеваний у детей [1, 2, 14, 16, 18, 19]. При заболеваниях, включающих в свой симптомокомплекс «вторичную» митохондриальную недостаточность, также можно добиться улучшения качества жизни больных за счет использования энерготропных препаратов: например, значительной стимуляции роста у низкорослых детей с различными неэндокринными наследственными заболеваниями [1, 2, 14]. При некоторых заболеваниях, благодаря энерготропной терапии, впервые была продемонстрирована возможность относительного успеха в лечении (например, при лечении синдрома Ретта и туберозного склероза впервые удалось добиться улучшения когнитивных и эмоциональных функций) [14, 16].

На основании результатов работ последних лет можно предположить существование различных типов индивидуального энергетического статуса организма и наличие скрытой формы относительной индивидуальной недостаточности цитозенергетического статуса организма — «энергодефицитного диатеза» [2]. Представляется вероятным, что это состояние достаточно распространено, откладывает свой отпечаток на течение различных болезней и требует специфической «энерготропной» коррекции. Для пациентов с энергодефицитным диатезом характерно своеобразие индивидуального течения многих болезней, когда обычное лечение недостаточно эффективно. Так, именно при энергодефицитном диатезе у детей наблюдается повышенная частота заболеваемости ОРИ, соединительнотканых нарушений, вегетативных дисфункций, нарушено заживление ран (склонность к келоидному типу рубцевания) [1, 2, 20].

Кроме того, применение энерготропных препаратов целесообразно в качестве стимуляторов адаптационных процессов при заболеваниях, не несущих митохондриальной дисфункции в качестве патогенетической составляющей, например у детей дошкольного возраста с различными вариантами нарушений речевого развития (общее недоразвитие речи, дислалия, задержка психоречевого развития). У наблюдавшихся детей регистрировались жалобы главным образом «вегетативного» характера: повышенная возбудимость, эмоциональная лабильность, быстрая утомляемость, нарушения сна, плохой аппетит, боли в животе. Установлено, что при нарушении речевого развития часто выявляются гиперсимпатикотоническое или асимпатикотоническое состояния, что свидетельствует о перенапряжении или истощении адаптивных механизмов у большинства детей [21].

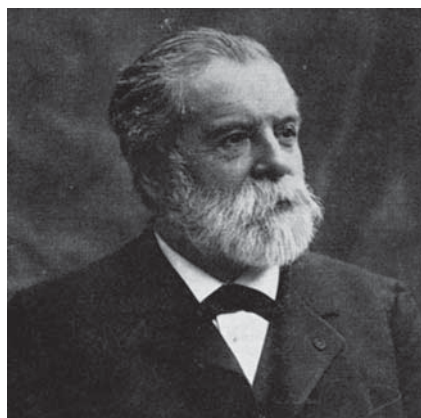
Еще одним примером эффективности метаболической коррекции являются результаты наблюдения за часто болеющими детьми [20]. Так, через один месяц от начала метаболической коррекции активность митохондриальных ферментов повышается в среднем на 25% к исходному уровню. Это тем более подчеркивает актуальность и потенциальную эффективность своевременного энерготропного лечения детей с энергодефицитом. Вместе с тем, необходимо помнить, что существует и другой механизм, связанный с митохондриальной дисфункцией, — «окислительный стресс»: повреждение незащищенного гистонами митохондриального генома продуктами перекисного окисления липидов — супероксидными радикалами, перекисью водорода и гидроксильными радикалами. Следует добавить, что современные достижения в изучении клеточных структур различных органов указывают на ведущую роль оксидативного стресса в формировании патологии желудочно-кишечного тракта, мочевой, сердечно-сосудистой и других систем организма [7, 12, 22, 23]. Так, доказаны нарушения в системах липопероксидации и антиоксидантной защиты у подростков с хроническим гастродуоденитом, хроническим пиелонефритом, вегетативной дистонией, протекающей с кардиальными изменениями [7, 12, 22, 23]. Комплексное лечение таких групп детей с применением антиоксидантных препаратов приводит к более быстрому выздоровлению и достижению более длительной ремиссии. У больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдается активация перекисного окисления липидов с повышением содержания в крови и слизистой оболочке желудка активных форм кислорода и продуктов свободнорадикального окисления липидов, в том числе при хеликобактерном гастрите [12, 22]. Доказано, что *Helicobacter pylori* сам является источником активных форм кислорода, и дополнительный прием антиоксидантных веществ служит профилактикой развития оксидативного стресса и его последствий в слизистой оболочке желудка при хеликобактерном гастрите [12, 22].

Таким образом, в настоящее время остается открытым вопрос о способах лечения пациентов с различной митохондриальной дисфункцией в зависимости от типа и степени нарушений энергообмена и оксидативного стресса. Для достижения эффекта необходима комплексная терапия с подбором оптимальных доз лекарственных препаратов и определением продолжительности лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нарушения клеточного энергообмена у детей / под ред. В. С. Сухорукова, Е. А. Николаевой. — М., 2004. — 79 с.
2. Сухоруков В. С. Энергодефициты у детей. — М.: Медпрактика-М, 2009. — 27 с.
3. Кнорре Д. Г., Мызина С. Д. Биологическая химия. — М.: Высшая школа, 1992. — 416 с.
4. Drummond R., Fay F. Mitochondria contribute to Ca^{2+} removal in smooth muscle cells // *Pflugers. Arch.* — 1996; 431 (4): 437–482.
5. Shapira A. H. V. Mitochondrial disorders // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1999; 1410 (2): 99–102.
6. Gajewski C. D., Yang L., Schon E. A., Manfredi G. New Insights into the Bioenergetics of Mitochondrial Disorders Using Intracellular ATP Reporters // *Molecular Biology of the Cell.* — 2003; 14: 3628–3635.
7. Аронов Д. М. Что важно знать практическому врачу об убикилоне (коэнзиме Q_{10}) // *Русский медицинский журнал.* — 2006, 14 (4): 223–230.
8. Turrens J. F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species // *J. Physiol.* — 2003; 552: 335–344.
9. Chen Q., Vazquez E. J., Moghaddas S. et al. Production of reactive oxygen species by mitochondria: central role of complex III // *J. Biol. Chem.* — 2003; 278: 36027–36031.
10. Madamanchi N. R., Runge M. S. Mitochondrial Dysfunction in Atherosclerosis // *Circ. Res.* — 2007; 100: 460–473.
11. Медведев О. С., Каленикова Е. И., Городецкая Е. А., Шашурин Д. А. Коэнзим Q_{10} в кардиологической практике: теоретические основы и результаты клинических исследований // *Русский медицинский журнал.* — 2009; 17 (18): 1177–1182.
12. Лазебник Л. Б., Хамерики С. Г. Оксидативный стресс в слизистой оболочке желудка: механизмы развития и возможности коррекции. В сб.: Применение антиоксидантов при гастродуоденальной патологии у детей. — М.: Медпрактика-М, 2008. — С. 5–19.
13. Вельтищев Ю. Е., Темин П. А. Митохондриальные болезни. Наследственные болезни нервной системы: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1998. — 496 с.
14. Сухоруков В. С., Ключников С. О. Энерготропная терапия в современной педиатрии // *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии.* — 2006; 6: 79–87.
15. Сухоруков В. С. Врожденные дисфункции митохондриальных ферментов и их роль в формировании тканевой гипоксии и связанных с ней патологических состояний. В кн.: Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / под ред. Л. Д. Лукьяновой, И. Б. Ушакова. — М.: Истоки, 2004. — С. 439–455.
16. Казанцева Л. З., Юрьева Э. А., Николаева Е. А. и др. Основные методы лечения детей, страдающих митохондриальными заболеваниями. — М.: МЗ РФ, 2001. — (Методические указания № 99/160).
17. Накостенко Т. Н., Ключников С. О., Сухоруков В. С. Коррекция нарушений вегетативного гомеостаза и внутриклеточного энергообмена у часто болеющих детей // *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии.* — 2007; 1.
18. Fattal O., Budur K., Vaughan A. J., Franco K. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases // *Psychosomatics.* — 2006; 47: 1–7.
19. Filipek P. A., Juranek J., Smith M. et al. Mitochondrial dysfunction in autistic patients with 15q inverted duplication // *Ann. Neurol.* — 2003; 53: 801–804.
20. Ключников С. О., Гнетнева Е. С., Накостенко Т. Н., Сухоруков В. С. Применение Кудесана (коэнзима Q_{10}) у часто болеющих детей // *Педиатрия.* — 2007; 86 (2): 80–83.
21. Чугунова О. Л., Сухоруков В. С., Казанцева И. А. и др. Метаболическая коррекция нарушений клеточного энергообмена у детей с задержкой внутриутробного развития в неонатальном периоде // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2008; 2: 13–18.
22. Захарова И. Н., Скоробогатова Е. В., Коровина Н. А. Применение антиоксидантов при обострении хронического гастродуоденита у детей. В сб.: Применение антиоксидантов при гастродуоденальной патологии у детей. — М.: Медпрактика-М, 2008. — С. 5–19.
23. Капелько В. И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца // *Русский медицинский журнал.* — 2003; 11 (21): 1185–1188.

Из истории медицины



Этьен-Жюль Маре

Жизнь в ритме сердца: 150 лет кардиографу

Уникальность и значимость любого открытия проверяется временем. Сегодня врачам сложно представить диагностику сердечных заболеваний без электрокардиографа, а пациенту — медицинскую карту без электрокардиограммы.

Изобретение в 1861 г. кардиографа — аппарата для регистрации и записи движений грудной клетки, обусловленных сердечным толчком, было бы невозможным без блестящего таланта и исключительной проницательности французского физиолога и изобретателя Этьена-Жюля Маре (5 марта 1830 — 15 мая 1904 гг.) Интересы великого экспериментатора распространялись на области кардиоло-

гии, авиации, синематографии и технической фотографии.

Этьен-Жюль Маре родился в семье вино-торговца. После получения среднего образования учился в Политехнической школе, а затем, с 1850 г., изучал медицину в Париже. По окончании учебы работал в госпитале, где упорно начал заниматься физиологией кровообращения и сердечной деятельности.

Защитив диссертацию в возрасте 29 лет, Э.-Ж. Маре некоторое время работал в Вене, в лаборатории у Карла Людвига, но уже в 1860 г. вернулся в Париж и сконструировал свой усовершенствованный сфигмограф, ставший прямым предшественником современного прибора для измерения артериального давления. Позже Э.-Ж. Маре закончил конструкцию кардиографа, тем самым окончательно закрепив за собой славу изобретателя.

В 1868 г. ученый получил в свое распоряжение старое здание Комеди Франсез, где он переоборудовал сценические помещения в лабораторию. Здесь проходили дальнейшие изыскания ученого в области кровообращения. В 1872 г. Этьен-Жюль Маре становится членом Академии медицины, с 1878 г. — членом французской Академии наук.

В то же время Э.-Ж. Маре много работал в физиологической и фотографической лаборатории в Парк-де-Принс. Возглавив в 1894 г. Французское фотографическое общество, Э.-Ж. Маре организовал к открытию Всемирной Парижской выставки 1900 г. многочисленные фото-экспозиции. Напряженный и самозабвенный труд ученого был признан еще при жизни: в 1895 г. Этьен-Жюль Маре



становится Президентом французской Академии наук, а в 1900 г. — президентом Академии медицины.

Э.-Ж. Маре принадлежит изобретение хронофотографии. Вниманию ученого привлекало точное фотографическое изображение движения — в том числе и животных. Его революционная идея заключалась в фиксировании нескольких фаз движения на одной фотографической поверхности. В 1882 г. ученый создал фоторужье, которое было способно снимать со скоростью 12 кадров в секунду. Оно позволяло «стрелять» на далекие расстояния и давать превосходное качество изображения.

За свою жизнь Этьен-Жюль Маре написал и опубликовал 25 книг и более 280 научных статей и монографий, в том числе по работе кардиографа. Мог ли он догадываться, что основные принципы, описанные в научных трудах, в век высоких технологий, по-прежнему будут представлять собой основу работы современного кардиографического оборудования...

Материал подготовила Евгения Кореченкова

И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева

Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

Перспективы использования продуктов функционального питания у детей раннего возраста

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии РМАПО

Адрес: 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: (495) 496-52-38, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила: 26.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ребенка обеспечивает колонизационную резистентность кишечника, участвует в процессах пищеварения, синтезе витаминов, осуществляет системную стимуляцию иммунных реакций. Профилактика нарушений кишечного микробиоценоза, их своевременное выявление и адекватная коррекция имеют большое значение для нормального функционирования ЖКТ, становления иммунной системы и обеспечения гармоничного развития ребенка. Среди возможных подходов к регуляции микробиоценоза кишечника одним из перспективных направлений является использование продуктов функционального питания, содержащих пробиотические микроорганизмы. В статье анализируются сведения о физиологической роли микробиоты в организме, представлены основные требования, предъявляемые к пробиотическим штаммам микроорганизмов, систематизированы результаты современных исследований, продемонстрировавших высокую клиническую эффективность штамма *Lactobacillus GG*. Это позволяет рекомендовать использование пробиотика при производстве продуктов функционального питания для детей раннего возраста.

Ключевые слова: дети, микрофлора кишечника, пробиотики, *Lactobacillus GG*.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека заселяют разнообразные анаэробные и аэробные микроорганизмы. Общая численность представителей микробиоценоза кишечника достигает 10^{14} , покрывая тонкой пленкой слизистую ЖКТ. В настоящее время результаты лабораторных и клинических исследований убедительно свидетельствуют о влиянии микрофлоры ЖКТ на многие физиологические, иммунологические и метаболические процессы в организме. Физиологические эффекты, оказываемые кишечной микробиотой на организм ребенка, можно разделить на местные и системные. Среди местных воздействий, прежде всего, следует отметить трофическую функцию микрофлоры, в результате которой осуществляется энергообеспечение клеток кишечного эпителия. Оно основано на утилизации в рамках цикла Кребса низкомолекулярных метаболитов, образующихся при отщеплении моно-

сахаридных фрагментов слизи, гликокаликса и продуктов экзогенного происхождения за счет внеклеточных гликозидаз анаэробов-сахаролитиков с последующим брожением этих сахаров [1]. Представители нормальной микрофлоры кишечника поддерживают колонизационную резистентность организма младенца, которая обеспечивается путем конкуренции с патогенами за рецепторы энтероцитов [2], продукции короткоцепочечных жирных кислот, лактата и антибиотикоподобных веществ (бактериоцинов). Индигенная микрофлора играет исключительную роль в процессах пищеварения и обмена веществ [3]. Установлено, что представители микробного сообщества кишечника способны образовывать большое количество полисахаридаз и гликозидаз, расщепляющих некрахмалистые полисахариды и пищевые волокна на мономеры, которые впоследствии подвергаются ферментации [4].

I.N. Zakharova, Yu.A. Dmitriyeva

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Perspectives of products for functional nutrition in children

Normal microflora of gastrointestinal tract provides colonization resistance of intestine, takes part in digestion, synthesis of vitamins and systemic stimulation of immune reactions. Prophylaxis of intestinal microbiocenosis disorders, their timely diagnostics and proper correction are significant for normalization of gastrointestinal function, formation of immune system and harmonious development of a child. There are several approaches to the regulation of intestinal micro biocenosis; the perspective one is diet with functional food containing prebiotic microorganisms. The article analyses data on physiological role of intestinal biocenosis, presents main standards of prebiotic strains. Modern studies show high clinical efficacy of *Lactobacillus GG* strain. This probiotic can be recommended in production of functional food for infants' nutrition.

Key words: children, intestinal micro flora, probiotics, *Lactobacillus GG*.

Имеются также доказательства амилазной и казеинолитической активности бифидобактерий и лактобацилл и их участия в метаболизме желчных кислот и холестерина [5]. Микробиота является своего рода хранилищем микробных плазмидных и хромосомных генов. Обмен клеточным материалом достигается за счет внутриклеточных взаимодействий посредством эндоцитоза, фагоцитоза и др. [6].

Системная стимуляция иммунитета является одной из важнейших функций микрофлоры кишечника. Известно, что у стерильных лабораторных животных иммунитет не только подавлен, но и происходит инволюция иммунокомпетентных органов [7]. Еще один системный эффект обусловлен продукцией вторичных метаболитов, оказывающих влияние на дифференцировку и пролиферацию эпителиальных и некоторых других тканей, экспрессию генов [6, 7].

Микробиота кишечника участвует в синтезе витаминов группы В, К, является поставщиком коферментов (токоферолов, β-аланина и др.) [8]. Участие в регуляции газового состава кишечника и других полостей организма хозяина осуществляется за счет функционирования метанообразующих бактерий, использующих водород для своего метаболизма. Микробиота кишечника принимает участие в детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов (аминов, меркаптанов, фенолов, мутагенных стероидов), с одной стороны, представляя собой массивный сорбент, выводящий из организма токсические продукты с кишечным содержимым, а с другой стороны, утилизируя их в реакциях метаболизма для своих нужд [8]. Обсуждается участие микрофлоры в обеспечении и контроле моторной активности кишечника [9].

Исходя из вышесказанного, не вызывает сомнений, что своевременное выявление нарушений кишечного микробиоценоза, их профилактика и адекватная коррекция имеет большое значение для нормального становления функций ЖКТ, формирования местного иммунитета кишечника и обеспечения гармоничного развития ребенка.

В настоящее время существует множество подходов к регуляции микробиоценоза кишечника, при этом одним из перспективных направлений является использование продуктов функционального питания, содержащих пробиотические штаммы микроорганизмов.

Впервые термин «пробиотик» был предложен D. Lilly и R. Stilwell в 1965 г. как антоним антибиотика для обозначения микробных метаболитов, обладающих способностью стимулировать рост каких-либо микроорганизмов. В 1971 г. A. Sperti тем же термином обозначил различные тканевые экстракты, оказывающие стимулирующее действие на рост представителей кишечного микробиоценоза. В дальнейшем, по мере появления новых знаний в области микробиологии, определение понятия «пробиотики» несколько изменилось. В 1989 г. R. Fuller предложил рассматривать в качестве пробиотиков «живые микроорганизмы, которые при включении в рацион питания оказывают благоприятное воздействие на макроорганизм посредством улучшения состояния его кишечной микрофлоры» [10]. В настоящее время под термином «пробиотики» понимают живые непатогенные микроорганизмы, которые, попадая в организм при приеме пищи в определенных количествах, оказывают благотворный эффект на здоровье человека, реализующийся в ЖКТ [11].

Несмотря на то, что изучение свойств и особенностей пробиотиков продолжается, обязательным считается наличие следующих из них:

- полезные воздействия на организм хозяина, подтвержденные лабораторными исследованиями и клиническими наблюдениями;
- отсутствие побочных эффектов при длительном использовании;

- колонизационный потенциал, то есть сохранение в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного действия (быть устойчивыми к низким значениям pH, желчным кислотам, антимикробным субстанциям, продуцируемым индигенной микрофлорой; хорошо адгезироваться к эпителию слизистых оболочек);
- стабильные характеристики как в клиническом, так и технологическом плане;
- высокая скорость роста и размножения в условиях, близких к таковым в кишечном тракте;
- при введении в больших количествах минимальная способность к транслокации из просвета пищеварительного тракта во внутреннюю среду макроорганизма;
- четкая биологическая, биохимическая и генетическая маркировка как для исключения фальсификации, так и для периодического контроля идентичности исходных пробиотических штаммов и производственных культур в процессе их эксплуатации.

В настоящее время наиболее часто внимание исследователей направлено на изучение свойств пробиотиков, принадлежащих к роду *Lactobacillus* (в частности, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri* и *L. rhamnosus*). При этом наиболее изученным в клинических исследованиях пробиотиком на сегодняшний день является *Lactobacillus* GG (подвид *L. rhamnosus*). Данный штамм соответствует всем вышеозначенным требованиям, предъявляемым к пробиотическим микроорганизмам, и характеризуется устойчивостью к воздействию кислой среды желудка и желчных кислот, высокой способностью к адгезии и созданию колонизационного потенциала на слизистой оболочке кишечника [12].

L. rhamnosus (LGG) были выделены в 1987 г. американскими исследователями S. Gorbach и B. Goldwin из кишечника здоровых взрослых. Новый штамм в первых экспериментах *in vitro* продемонстрировал большую устойчивость к воздействию желчи и желудочного сока и лучшую адгезию к клеткам кишечного эпителия по сравнению с *L. bulgaricus* и *S. thermophilus*. В последующем этими же авторами было проведено клиническое исследование с целью оценки эффективности LGG при применении его взрослыми добровольцами в виде замороженного концентрата или в составе молочных продуктов. В ходе исследования было показано, что новый штамм обнаруживался в кале пациентов не только на протяжении его приема, но и через 4 и 7 дней после завершения исследования у 87 и 33% обследуемых, соответственно. На фоне приема штамма LGG у 80% пациентов определялось снижение фекальной β-глюкуронидазной активности, что указывало на способность микроорганизмов не только эффективно колонизировать кишечник человека, но и влиять на метаболическую активность кишечной микрофлоры [13].

В дальнейшем клиническая эффективность *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103, LGG®) подтверждена многочисленными исследованиями (см. табл.). Основными направлениями изучения данного штамма явились работы по оценке обоснованности его применения с целью профилактики и терапии кишечных инфекций, острых респираторных и аллергических заболеваний. Основаниями для этих работ явились современные представления о решающей роли кишечной микробиоты в формировании колонизационной резистентности ЖКТ и становлении системы иммунитета, особенно в раннем детском возрасте.

Так, в исследованиях R. Canani и соавт. (2007) была доказана эффективность применения пробиотиков, содержащих *L. rhamnosus* GG в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей. При использовании лишь данного штамма отмечалось достоверное сокращение продолжительности диарейного синдрома [14].

Таблица. Клиническая эффективность штамма LGG у детей

Область клинического исследования	Положительные результаты	Источник
Иммунная система	Увеличение продукции специфического sIgA при ротавирусной инфекции	Kaila и соавт., 1992
	Увеличение количества клеток, секретирующих IgA, IgM, IgG	Rinne и соавт., 2005
	Увеличение продукции ИФН γ мононуклеарными клетками, переключение иммунного ответа в сторону Th1	Pohjavuori и соавт., 2004
Лечение и профилактика острой диареи	Снижение риска развития нозокомиальной диареи и ротавирусного гастроэнтерита у госпитализированных детей	Szajewska и соавт., 2001 Mastretta и соавт., 2002
	Уменьшение продолжительности диареи	Huang и соавт., 2002 Guandalini и соавт., 2000 Canani и соавт., 2007
	Снижение частоты дефекаций после первого применения пробиотика	Szajewska и соавт., 2001
	Снижение частоты развития антибиотик-ассоциированной диареи	Szajewska и соавт., 2006
Аллергические заболевания	Улучшение клинического течения экземы	Isoulari и соавт., 1996 Wickens и соавт., 2008 Isolauri и соавт., 2009
	Уменьшение проницаемости слизистой оболочки ЖКТ у детей с атопическим дерматитом и экземой, снижение частоты эпизодов желудочно-кишечных расстройств	Rosenfeldt и соавт., 2004
	Уменьшение секреции с калом ФНО α и α 1-антитрипсина (как следствие снижения интенсивности воспалительного процесса в кишечнике и потерь белка с калом)	Isoulari и соавт., 1996

Примечание. ИФН — интерферон.

Обоснованность применения штамма LGG при острой кишечной инфекции у детей была подтверждена в ходе одного крупного европейского мультицентрового исследования, проведенного в 2000 году. Авторами было показано, что добавление живых *L. rhamnosus* GG в раствор для оральной регидратации младенцев первого года жизни при развитии у них клиники кишечной инфекции достоверно сокращает продолжительность диареи и сроки госпитализации по сравнению с контрольной группой [15].

I. Hoisak с соавт. в 2010 г. опубликовали результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, в котором участвовали 742 ребенка, находившихся на стационарном лечении. Авторами было продемонстрировано, что применение *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103, LGG®) в составе молочной смеси позволяет достоверно снизить частоту и продолжительность эпизодов как острой кишечной, так и респираторной инфекции в группе наблюдения по сравнению с группой плацебо [16].

В настоящее время обсуждается роль пробиотических штаммов в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированных поражений кишечника. По данным обзора крупных исследований, посвященных данной проблеме и опубликованных McFarland в 2006 г., подтверждено достоверное снижение риска антибиотик-ассоциированной диареи на фоне применения пробиотиков. Стоит отметить, что достоверную клиническую эффективность показали пробиотические штаммы *S. boulardii* и *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103, LGG®) [17].

В 2007 г. польскими авторами опубликованы результаты исследования, подтверждающие клиническую эффективность штамма LGG в комплексной терапии функциональных нарушений ЖКТ у детей школьного возраста (функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника). В ходе наблюдения подтверждено, что назначение пробиотиков на основе LGG способствует быстрому уменьшению клинических проявлений заболевания и ускоряет процесс выздоровления [18].

В одном из последних клинических исследований было также продемонстрировано, что применение *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103, LGG®) у детей с функциональными расстрой-

ствами ЖКТ приводит к достоверному ($p < 0,01$) снижению частоты и интенсивности абдоминальной боли как после окончания приема пробиотика, так и через 8 нед катамнеза [19].

Актуальной проблемой остается лечение и профилактика респираторных заболеваний у детей не только раннего, но и более старшего возраста. В 2001 г. в Финляндии проведено первое многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование с целью установления клинической эффективности кисломолочных продуктов, содержащих *L. rhamnosus* GG, в отношении профилактики острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей, посещающих детские дошкольные учреждения. В ходе исследования оценивались частота возникновения инфекций дыхательных путей, продолжительность симптомов респираторной инфекции и необходимость использования антибактериальных препаратов в терапии ОРИ. Также регистрировались число дней отсутствия детей в детском саду вследствие болезни и продолжительность периодов полного отсутствия симптоматики со стороны респираторного тракта. Согласно полученным данным, в группе детей, получавших молоко, ферментированное *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103, LGG®), было зарегистрировано меньшее количество эпизодов ОРИ. При этом продолжительность заболевания была ниже, а назначение антибактериальных препаратов требовалось на 19% реже, чем в контрольной группе [20]. Аналогичные данные получены и в исследованиях S. Rautava и соавт. (2009), наблюдавшими за детьми грудного возраста, рандомизированными на 2 группы в зависимости от характера получаемой смеси. Авторы подтвердили достоверное снижение частоты ОРИ, острого среднего отита и необходимости использования антибиотиков у младенцев первого года жизни при вскармливании их смесью, содержащей пробиотические штаммы *L. rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* Bb-12 [21].

Одной из гипотез о причинах роста распространенности атопических заболеваний в настоящее время является предположение о качественных и количественных изменениях состава кишечной микрофлоры. В этой связи

Красота у меня –
от мамы, а заяц –
от папы



КАШИ



БИОЙОГУРТЫ И БИОКЕФИР



БИОТВОРОЖКИ



МЯСНЫЕ ПЮРЕ



ОВОЩНЫЕ ПЮРЕ



ФРУКТОВЫЕ И ФРУКТОВО-
МОЛОЧНЫЕ ПЮРЕ



СОКИ



Детское питание

Детское питание Тёма создано на основе Российских и международных стандартов и отвечает потребностям детей, живущих в различных регионах России. Особое внимание в нем уделено функциональным свойствам. Именно поэтому кисломолочные продукты Тёма (биокефир, биокефир и биотворожки) обогащены пробиотиком *Lactobacillus GG* с клинически доказанными свойствами:

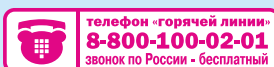
- нормализуют кишечную флору
- укрепляют иммунную систему
- способствуют уменьшению проявлений аллергических реакций

Каши, биокефир, детское молоко Тёма обогащены витаминами и микроэлементами, необходимыми для гармоничного роста и развития ребенка раннего возраста. Монокомпонентные овощные и фруктовые пюре Тёма не содержат загустителей, в том числе крахмала, что особенно важно для детишек, склонных к аллергии. Мясные монокомпонентные пюре Тёма содержат не менее 55% высококачественного охлажденного мяса.

Lactobacillus GG и LGG — товарный знак, используемый по лицензии «Валио ЛТД» Финляндия.



Я выбираю,
Мама одобряет



www.mir-tema.ru



был проведен ряд исследований с целью изучения применения пробиотических штаммов микроорганизмов в качестве средства профилактики аллергических состояний. Исследования последних лет доказали эффективность использования штамма *L. rhamnosus* GG в лечении и первичной профилактике атопического дерматита у детей [22].

В 2010 г. М. Baldassarre и соавт. наблюдали 30 младенцев с аллергическим колитом, которые были разделены на 3 группы в соответствии с характером питания. Авторами было отмечено, что на фоне вскармливания детей казеиновым гидролизатом в сочетании с назначением штамма LGG отмечалось достоверно более выраженное снижение уровня калпротектина. К моменту окончания исследования ни у одного ребенка в данной группе не было выявлено наличия крови в кале по сравнению с группой детей, получавших лечебное питание без пробиотических добавок [23].

В исследовании М. Nermes и соавт. было показано, что применение гидролизованной смеси, обогащенной LGG, у младенцев с атопическим дерматитом способствует достоверному уменьшению доли IgA- и IgM-секретирующих плазматических клеток крови и увеличению пропорции CD19/CD27-положительных клеток. Это указывает на способность штамма *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103, LGG®) способствовать становлению местного иммунитета и барьерной функции ЖКТ [24].

Интересные данные получены L. Nase и соавт., которые в ходе рандомизированного плацебоконтролируемого исследования показали, что применение молочных продук-

тов, обогащенных LGG, достоверно снижает риск развития кариеса у детей в возрасте 1–6 лет. Возможным механизмом данного протективного эффекта может являться антагонистическая активность *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103, LGG) в отношении патогенных представителей микрофлоры ротовой полости, в частности стрептококков [25].

Основываясь на результатах многочисленных исследований, подтверждающих клиническую эффективность и безопасность штамма *L. rhamnosus* GG при использовании в детском возрасте, в 1990 г. финская компания Valio начала производство кисломолочных продуктов, содержащих LGG. С 2008 г. в России продукты, обогащенные *L. rhamnosus* GG, эксклюзивно представляет компания ЮНИМИЛК под торговой маркой «Био Баланс». В ассортимент этих функциональных продуктов входят продукты с различными видами заквасок: питьевые биоогурты, биокефиры (с массовой долей жирности 0; 1 и 2,5%), творожки с мясли, густые биоогурты, а также кисломолочный напиток «Тан». После клинической апробации в клинике лечебного питания НИИ питания РАМН кефиры и йогурты «Био Баланс» (ОАО «Компания ЮНИМИЛК», Россия) получили высокую оценку как продукты функционального питания и рекомендованы в настоящее время к употреблению Национальной ассоциацией диетологов и нутрициологов.

С февраля 2010 г. уникальный пробиотик *L. rhamnosus* GG входит в состав питьевых биоогуртов для детей раннего возраста торговой марки «Тёма» (ОАО «Компания ЮНИМИЛК», Россия), а с мая 2010 г. начинается выпуск детских творожков и кефира «Тёма», обогащенных этим уникальным пробиотиком.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Orrhage K., Nord C.E. Factors controlling the bacterial colonisation of the intestine in breastfed infants // *Acta Paediatr.* — 1999; 88 (430): 47–57.
2. Fons M., Gomez A., Karjalainen T. Mechanisms of colonization and colonization resistance of the digestive tract // *Microbial. Ecol. Health. Dis. Suppl.* — 2000; 2: 240–246.
3. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника у детей. Руководство для практикующих врачей. — М., 2006. — С. 8–38.
4. Englyst H.N., Hay S., Macfarlan G.T. Polysaccharides breakdown by mixed population of human fecal bacteria // *FEMS Microbiol. Ecol.* — 1987; 95: 163–171.
5. Yaeshima T. Benefits of bifidobacteria to human health // *Bulletin IDF.* — 1996; 313: 36–42.
6. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1. — М.: Грантъ, 1998. — 286 с.
7. Ардатская М.Д., Минускин О.Н., Дубинин А.В. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения (обзор) // *Терапевтический архив.* — 2001; 2: 67–72.
8. Куваева И.Б. Обмен веществ организма и кишечная микрофлора. — М.: Медицина, 1976; 228–246.
9. Cherbut C., Aube A.C., Blottiere H.M., Galmiche J.P. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility // *Scand. J. Gastroenterology.* — 1997; 32 (Suppl. 222): 58–61.
10. Fuller R. Probiotics in man and animals // *J. Appl. Bacteriol.* — 1989; 66: 365–378.
11. Мазанкова Л.Н., Шевелева С.А., Лыкова Е.А. Клиническое применение пробиотиков: систематизация препаратов и тактика назначения в детском возрасте (пособие для врачей). — М., 2005. — 27 с.
12. Walter J. The ecological role of lactobacilli in gastrointestinal tract: implications for fundamental and biomedical research // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2008; 74 (16): 4985–4996.
13. Goldin B.R., Gorbach S.L., Saxelin M. et al. Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract // *Dig. Dis. Sci.* — 1992; 37 (1): 121–128.
14. Canani R.B., Cirillo P., Terrin G. et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations // *BMJ.* — 2007; 335 (7615): 340.
15. 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 (1): 54–60.
16. Hojsak I., Abdovic S., Szajewska H. et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections // *Pediatrics.* — 2010; 125 (5): 1171–1177.
17. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006; 101 (4): 812–822.
18. Gawronska A., Dziechciarz P., Horvath A., Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG for abdominal pain disorders in children // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007; 25 (2): 177–184.
19. Francavilla R., Miniello V., Magista A.M. et al. A randomized controlled trial of *Lactobacillus* GG in children with functional abdominal pain // *Pediatrics.* — 2010; 126 (6): 1445–1452.
20. Hatakka R., Savilahti E., Ponka A. et al. Effects of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centers: double blind, randomized trial // *BMJ.* — 2001; 322 (7238): 1327.
21. 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): 1722–1726.
22. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T. et al. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in randomized placebo-controlled trial // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007; 119 (4): 1019–1021.
23. Baldassarre M.E., Laforgia N., Fanelli M. et al. *Lactobacillus* GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone // *J. Pediatr.* — 2010; 156 (3): 397–401.
24. Nermes M., Kantele J.M., Atosuo T.J. et al. Interaction of orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis // *Clin. Exp. Allergy.* — 2011; 41 (3): 370–377.
25. 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): 412–420.

А.А. Рулева

НИИ детских инфекций, Москва

Весенний гиповитаминоз у детей

Контактная информация:

Рулева Анна Александровна, младший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний НИИ детских инфекций

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, **тел.:** (812) 234-57-59, **e-mail:** ruleanna@yandex.ru**Статья поступила:** 30.03.2011 г., **принята к печати:** 11.04.2011 г.

Широкая распространенность витаминodefицитных состояний существует и в наши дни. Дефицит витаминов характерен даже для здорового растущего ребенка. Еще в большей мере гиповитаминоз распространен у детей, имеющих различные заболевания. Недостаток солнечных дней, загазованность воздуха на улицах, ухудшение качества питания — все эти факторы усугубляют риск развития гиповитаминозов, особенно в зимне-весенние периоды. Доказано, что недостаток или отсутствие витаминов в рационе ведет к нарушению обмена веществ, снижению физической и умственной активности, быстрой утомляемости организма. Надежным источником для восполнения дефицита витаминов и минералов могут считаться поливитаминные препараты или витаминно-минеральные комплексы профилактического назначения. Применяя витамины, необходимо учитывать суточную потребность, совместимость и сбалансированность витаминно-минеральных комплексов.

Ключевые слова: дети, витамины, дефицит.

С приходом весны в организме человека, как и в природе, происходит ряд существенных изменений. Одним из особенностей этого периода является развитие такого состояния как гиповитаминоз. От дефицита тех или иных витаминов больше всего страдают дети раннего возраста, школьники и студенты, дети с различными хроническими заболеваниями и часто болеющие, беременные и кормящие женщины, лица, занятые интенсивной деятельностью (физический и интеллектуальный труд), спортсмены, а также пожилые люди [1]. В целом практически все население Российской Федерации испытывает поливитаминную недостаточность.

Институт питания РАМН провел исследование, которое показало, что за последние годы содержание витаминов и минеральных веществ в овощах, фруктах, мясе, рыбе существенно снизилось. За точку отсчета исследователи приняли 1963 год и выяснили, что с тех пор содержание витамина А в яблоках и апельсинах уменьшилось на 66%. По данным Министерства сельского хозяйства США, в зелени содержание ценнейшего

элемента — кальция снизилось на 46,4%, а в одном из самых богатых его источников — листовой капусте — на 85%; содержание магния в петрушке, укропе, кинзе и сельдерее уменьшилось на 35%, железа — на 41,5, а в говядине — на 28% [2].

В зимне-весенний период вероятность развития витаминodefицитных состояний и гиповитаминозов возрастает, но это не означает, что прием витаминов должен осуществляться только в этот период времени. В большинстве стран мира практикуется прием поливитаминов на протяжении 6–9 месяцев в году, а американские витаминологи считают необходимым пользоваться ими круглогодично [3].

О существовании витаминов впервые заговорил в 1881 году российский ученый Н. Лунин. Позднее американский биохимик Казимир Функ открыл сами витамины, а также ввел в употребление существующий термин (вита — жизнь, амины — вещества, содержащие азот).

Витамины — незаменимые низкомолекулярные органические соединения, обладающие высокой биоло-

A.A. Ruleva

Scientific Institute of Children's Infections, Moscow

Spring hypovitaminosis in children

The prevalence of vitamins deficiency is widespread in the present times. Deficiency of vitamins is usual even in healthy growing child. It is largely presented in children with different diseases. The lack of sun, the air polluted with gases and worsening of nutrition quality aggravates the risk of hypovitaminosis development especially in winter and spring. The lack or absence of vitamins in diet leads to metabolic disorders, decrease of physical and mental activity and easy fatigability of organism. Reliable source of vitamins and minerals are polyvitamin drugs and vitamin-mineral complexes for prophylactic use. While treating with vitamins, the daily need, compatibility and balance of vitamin-mineral complexes should be taken into account.

Key words: children, vitamins, deficiency.

гической активностью и регулирующие биохимические процессы в организме. Понимание их роли в функционировании различных систем и органов постоянно расширяется. К настоящему времени изучено более 20 витаминов и витаминоподобных веществ. Собственно незаменимых витаминов всего 13, остальные являются витаминоподобными соединениями. В настоящее время существуют

несколько классификаций витаминов. Наибольшее распространение получило их деление на водо- и жирорастворимые (табл. 1).

За редким исключением витамины не вырабатываются в организме и должны поступать извне. Ни один из известных в настоящее время витаминов не может в полном объеме заменить какой-либо другой. Потребность

Таблица 1. Классификация витаминов [4]

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ		
Витамин В ₁	Тиамин	Антиневритический витамин, аневрин, бери-бери витамин, анти-бери-бери витамин
Витамин В ₂	Рибофлавин	Стимулятор роста, витамин роста, витамин G, лактофлавин
Витамин PP (витамин В ₃)	Кислота никотиновая, никотинамид	Ниацин, ниацинамид, амид никотиновой кислоты, антипеллагрический витамин
Витамин В ₅	Кислота пантотеновая	Антидерматитный, фактор против дерматита цыплят, фильтратный фактор, пантотен, витамин В _x
Витамин В ₆	Пиридоксин	Адермин, фактор Y
Витамин В ₁₂	Цианкобаламин	Антианемический витамин
Витамин В _c	Кислота фолиевая	Фолацин, птероилглутаминовая кислота, антианемический витамин; фактор роста цыплят; индекс «с» произведен от англ. <i>chicken</i> — цыпленок
Витамин С	Кислота аскорбиновая	Противоцинготный витамин, противоскорбутный витамин
Витамин Р	Биофлавоноиды	Флавоноиды, витамин проницаемости, капилляроукрепляющий витамин
Витамин Н	Биотин	
ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ		
Витамин А	Ретинол	Аксерофтол, антиксерофтальмический витамин, антиинфекционный витамин
Витамин D ₂	Эргокальциферол	Антирахитический витамин
Витамин D ₃	Холекальциферол	Антирахитический витамин
Витамин Е	Токоферол	Антистерильный витамин, витамин размножения
Витамин К	Нафтохиноны	Антигеморрагический витамин
Витамин К ₁	Филлохинон	Антигеморрагический витамин
Витамин К ₂	Менахинон	Антигеморрагический витамин, фарнохинон
ВИТАМИНОПОДОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ		
Витамин В ₄ (Вр)	Холин	Из холина синтезируется ацетилхолин , он необходим для нервной системы, улучшает память, регулирует уровень инсулина в организме, является гепатопротектором
Витамин В ₈	Инозит, миоинозит, мезоинозит	Понижает уровень холестерина в крови, улучшает работу нервной системы, зрения
Витамин U		Способствует заживлению язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом нормализуется функция желудка, он оказывает благоприятное влияние на слизистую оболочку желудка, стимулируя процессы регенерации ее клеток
Липоевая кислота		Эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы), в организме образуется при окислительном декарбоксилировании α-кетокислот. Улучшает трофику нейронов , обладает антиоксидантными свойствами
Витамин В ₁₃	Оротовая кислота	Оказывает стимулирующее влияние на белковый обмен, благоприятно влияет на функциональное состояние печени, ускоряет регенерацию печеночных клеток, снижает риск развития ожирения печени, участвует в синтезе метионина, обмене фолиевой кислоты и пантотеновой кислоты
Витамин В ₁₅	Пангамовая кислота	Улучшает липидный обмен, усвоение кислорода, увеличивает креатинфосфат и гликоген в мышцах и печени, антигипоксикант, участвует в синтезе холина, метионина
Карнитин		Оказывает анаболическое, антигипоксическое и антииреодное действие, активирует жировой обмен, стимулирует регенерацию, повышает аппетит. Природное вещество, родственное витаминам группы В

в основных витаминах индивидуальна у детей разных возрастов. Кроме того, отличаются рекомендации по суточной потребности витаминов в документах ВОЗ и других стран, таких, например, как Великобритания, США, Франция, Австралия и Россия. Биологическое значение дефицита микронутриентов не всегда учитывается во врачебной практике, однако поливитаминная недостаточность снижает толерантность к вирусным и бактериальным агентам, повышает риск развития различных заболеваний [5].

Помимо витаминов, большой интерес вызывают микро- и макроэлементы (особенно незаменимые), поступление которых также необходимо для нормальной жизнедеятельности организма (табл. 2).

К сожалению, в России широко распространены дефициты магния, цинка, йода, селена, кальция и ряда других макро- и микроэлементов. Однако баланс минералов не всегда бывает отрицательным. В нашей стране отмечается как дефицит, так и избыток целого ряда химических элементов, составляющих от 10 до 17% всех дисмикроэлементов. В промышленных зонах и некоторых других регионах этот показатель достигает 50%. При избыточном поступлении в организм человека железа, меди, селена, ванадия, хрома, молибдена, никеля, бора, марганца, фтора эти минералы становятся токсичными. Они могут провоцировать заболевания, а также сдвигать сложную систему сбалансированных взаимоотношений макро- и микроэлементов [7].

Для обозначения дефицита витаминов традиционно используются следующие термины (три формы витаминной недостаточности) [8]:

- 1) субнормальная обеспеченность — дефицит витаминов, проявляющийся лишь на биохимическом уровне и не вызывающий клинических проявлений, при этом уменьшает адаптационные возможности организма, что выражается в снижении устойчивости к действию инфекционных и токсических факторов, физической и умственной работоспособности, замедлении выздоровления при острых заболеваниях, повышении вероятности обострения хронических болезней;
- 2) гиповитаминоз развивается вследствие недостаточного поступления определенного витамина в организм, проявляется неспецифическими симптомами, такими как снижение аппетита, работоспособности и повышение утомляемости. Недостаточность одновременно нескольких витаминов называют полигиповитаминозом;

- 3) авитаминоз характеризуется практически полным отсутствием поступления какого-либо витамина в организм и сопровождается развитием характерного и специфического симптомокомплекса. Классические авитаминозы в настоящее время встречаются крайне редко.

В целом весенняя недостаточность витаминов у детей проявляется такими признаками, как повышенная утомляемость или возбудимость, снижение аппетита, нарушение сна и т.д. Кроме того, наблюдается снижение гемоглобина в крови, различные изменения слизистых оболочек и кожных покровов, частичное снижение остроты зрения, нарушения нормального функционирования желудочно-кишечного тракта и т.п.

По происхождению витаминную недостаточность подразделяют на первичную и вторичную [9–11].

Первичная витаминная недостаточность связана с недостаточным питанием либо с длительным несбалансированным питанием, религиозными запретами, вегетарианством или неправильной кулинарной обработкой продуктов, нарушениями правил хранения продуктов, сезонным дефицитом витаминов в зимнее и весеннее время года. У детей первичная витаминная недостаточность определяется витаминным неблагополучием их матерей в период беременности, нерациональным вскармливанием на первом году жизни, широким использованием в питании рафинированных продуктов (хлеб тонкого помола, сахар и др.).

Вторичная витаминная недостаточность вызывается множеством причин: нарушением всасывания витаминов при заболеваниях печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, тонкой кишки (целиакия, пищевая аллергия, экссудативная энтеропатия и т.д.), транспорта витаминов вследствие дефицита белка (гипопротеинемия), генетических нарушениях ферментных систем; абсорбцией витаминов на фоне приема препаратов, ухудшающих их всасывание, а также при эндокринопатиях. Витаминная недостаточность может быть связана и с повышенным расходом витаминов в период интенсивного роста, полового созревания, при лихорадке, физическом и психическом напряжении, повышении или понижении температуры воздуха, асфиксии, приеме химиотерапевтических средств, нарушении экскреции витаминов при заболеваниях почек и др.

Внимания клиницистов заслуживают гиповитаминозы преимущественно C, B₁, B₂, B₆, PP (B₃), B₁₂, A, D, а также дефицит фолиевой кислоты (фолатина) и витамина K.

Таблица 2. Классификация микроэлементов [6]

По биологическим эффектам	
Эссенциальные	Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn
Условно-эссенциальные	As, B, Br, F, Li, Ni, V, Si
Токсичные	Al, Cd, Pb, Hg, Be, Ba, Vi, Tl
Потенциально-токсичные	Ge, Au, In, Rb, Ag, Ti, Te, U, W, Sn, Zr и др.
По воздействию на иммунную систему	
Необходимые (эссенциальные) для иммунной системы	Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn, Li
Иммунотоксичные	Al, As, B, Ni, Cd, Pb, Hg, Be, Vi, Tl, Ge, Au, Sn и др.

Некоторые из них особенно характерны для детей. В частности, дефицит витамина D широко распространен в первые годы жизни и сопровождается развитием рахита (классического или витамин D-дефицитного). У детей 1-го месяца жизни в России до сих пор встречается состояние, связанное с дефицитом витамина K — геморрагическая болезнь новорожденных, у детей более старшего возраста — так называемая поздняя геморрагическая болезнь. Дефицит пантотеновой кислоты и биотина встречается крайне редко, а гиповитаминоз E у человека вообще не описан [12].

Некоторые наиболее распространенные гиповитаминозы [13]

Гиповитаминоз C (дефицит аскорбиновой кислоты). В сравнительно недавнем прошлом классическим проявлением гиповитаминоза C считалась цинга, или скорбут. Основные признаки этой болезни — слабость, потеря веса (вплоть до выраженного истощения), анемия, разрыхление и кровоточивость десен, а также появление отеков на различных участках тела. В настоящее время цинга практически не встречается, однако с гиповитаминозом C меньшей выраженности приходится сталкиваться нередко (среди лиц, придерживающихся специфических диет по религиозным соображениям, вследствие низкого уровня благосостояния или из-за пищевой непереносимости).

Чаще всего в весеннее время врачи сталкиваются с развитием у детей гиповитаминозов группы B, для которых характерны некоторые сходные симптомы.

Гиповитаминоз B₁ (дефицит тиамина). Выявляются признаки поражения сердечно-сосудистой, мышечной и нервной систем, а также симптомы со стороны органов желудочно-кишечного тракта. Манифестные проявления гиповитаминоза B₁ известны как болезнь «бери-бери». Следует помнить, что существует не менее трех основных форм этой болезни (включая инфантильную). В некоторых случаях (при отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения) развивается острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Гиповитаминоз B₂ (дефицит рибофлавина). Его основные проявления — хейлоз со стоматитом (трещины и воспаление слизистых оболочек в углах рта), а также глоссит (воспаление языка) и себорейный дерматит (специфическое поражение кожных покровов с выраженным шелушением). Нередко дефициту рибофлавина сопутствует глазная симптоматика: светобоязнь, ощущение жжения в глазах и т.д.

Гиповитаминоз B₆ (дефицит пиридоксина). Выраженный дефицит пиридоксина может сопровождаться развитием судорог, которые обычно не поддаются лечению обычными средствами (терапевтического эффекта удается достичь лишь при использовании высоких доз пиридоксина, многократно превышающих суточную потребность в названном витамине). Кроме того, наблюдаются повышенная раздражительность, дерматит, а также хейлоз, глоссит и стоматит.

Гиповитаминоз PP (дефицит ниацина, витамина B₃). Пеллагра («розовая» болезнь) — яркое проявление указанного вида витаминдефицита, при которой отмечается диарея, отсутствие аппетита, повышенная утомляемость, мышечная слабость, раздражительность или подавленность. В некоторых случаях в той или иной

степени отмечается снижение интеллекта, а также поражение слизистых оболочек полости рта.

Дефицит фолиевой кислоты (фолацина). При этом состоянии у детей выявляются анемия в связи с нарушением нормального созревания эритроцитов; воспаление и болезненность языка, расстройства функции органов желудочно-кишечного тракта (диарея, синдром мальабсорбции).

Среди различных форм дефицита жирорастворимых витаминов особого внимания заслуживает *гиповитаминоз A* (дефицит ретинола). Основные симптомы: наличие специфических проявлений со стороны кожных покровов (гиперкератинизация, то есть гиперплазия рогового слоя эпидермы), снижение зрения в вечернее/ночное время суток (куриная слепота), избыточная сухость конъюнктивы. При гиповитаминозе A организм больше подвержен инфекционным заболеваниям, что подтверждено многочисленными исследованиями.

Гиповитаминоз D. У детей первых двух лет жизни в весеннее время могут обостряться признаки рахита, вызываемого дефицитом витамина D. При этом бывает целесообразно назначение дополнительной дозы указанного витамина (для этой цели используются препараты, содержащие витамин D₂ — эргокальциферол, а также витамин D₃ — холекальциферол).

Витамины в борьбе с инфекционными заболеваниями

Известно, что из-за недостатка витаминов снижается способность иммунной системы противостоять действию патогенных факторов, возрастает предрасположенность к развитию различных патологических состояний, хронизации различных заболеваний.

Витаминовый дефицит увеличивает частоту возникновения инфекционных заболеваний. Например, при недостатке витаминов E, A, B₅ (пантотеновой кислоты), B₉ (фолиевой кислоты) и H (биотина) уменьшаются образование антител и активность лимфоцитов. Дефицит фолиевой кислоты снижает скорость реакции иммунной системы на инородные факторы. Недостаток витамина A ослабляет иммунную систему организма при проникновении в организм инородных белков; витамина B₁₂ — мощность реакции иммунной защиты, снижение ее способности убивать чужеродные клетки; витамина B₆ — способности нейтрофилов к фагоцитозу. Витамин C повышает активность макрофагов в борьбе с инфекционными агентами. В связи с этим прием поливитаминов непосредственно помогает укрепить иммунную систему и предупредить развитие респираторных вирусных инфекций.

Профилактика и лечение гиповитаминозов

Большинство витаминов содержится в пище, но следует помнить, что ни один продукт не содержит их в объеме, достаточном для удовлетворения физиологических потребностей. Кроме того, содержание витаминов в натуральных продуктах растительного происхождения зимой и весной существенно снижается. Важно также обеспечение щадящей кулинарной обработки продуктов (следует избегать длительного вымачивания, термического воздействия и т.д.).

Мировой опыт убедительно свидетельствует, что наиболее эффективным и экономически доступным способом

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 26.12.07 г.; Пиковит Пребиотик – БАД – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.11.3.У.1521.3.10 от 11.03.2010 г.; Пиковит Омега-3 – БАД – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.11.3.У.1519.3.08 от 11.03.2010 г.; Пиковит Комплекс – БАД – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.23.3.У.9999.11.08 от 27.11.2008 г.; Пиковит Плюс – БАД – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.25.3.У.10955.12.08 от 19.12.08 г.

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

кардинального улучшения обеспеченности населения витаминами является регулярный прием поливитаминных препаратов или витаминно-минеральных комплексов, а также включение в рацион специализированных пищевых продуктов, обогащенных этими ценными биологически активными пищевыми веществами до соответствующего физиологическим потребностям организма уровня.

Выбор поливитаминного комплекса

В настоящее время в аптеках представлено большое количество витаминных и витаминно-минеральных комплексов, которые с успехом применяют у детей. При этом современные рекомендации предусматривают длительное, до 4 мес и более, использование профилактических (невысоких) доз препаратов.

Основные критерии назначения препаратов:

- прежде, чем назначать витаминно-минеральные комплексы, необходимо знать исходное содержание химических элементов в организме;
- до назначения минералов с целью профилактической или лечебной коррекции важно выявление дефицита конкретного микронутриента для оптимизации подбора препарата и исключения побочных эффектов. Скрининговым и в то же время дорогостоящим методом для предварительной оценки уровня минералов в организме при массовых обследованиях является спектральный анализ волос или ногтей, предложенный Госэпиднадзором и Институтом питания РАМН;
- дозы компонентов комплекса должны соответствовать суточным потребностям организма: переизбыток того или иного компонента может привести к противоположным (по отношению к ожидаемым) результатам. Особенно это касается минералов, токсические дозы которых несущественно отличаются от терапевтических;
- при выборе поливитаминного препарата важно оценивать его состав и сбалансированность;

Таблица 3. Состав поливитаминного комплекса Пиковит форте

Витамин	Содержание в одной пастилке
A	5000 ME
D ₃	400 ME
E	15 мг
C	60 мг
B ₁	1,5 мг
B ₂	1,7 мг
B ₆	2 мг
B ₁₂	6 мкг
PP	20 мг
B ₅	10 мг
Фолиевая кислота	0,4 мг

Примечание. Пиковит форте рекомендуется при отсутствии аппетита, переутомлении школьников, в качестве витаминно-минерального препарата в ежедневном рационе питания, особенно в зимний и весенний периоды, при лечении антибиотиками.

- необходимо, чтобы в состав препарата входили все жизненно важные для человека витамины;
- необходимо учитывать взаимодействие и взаимовлияние минералов и витаминов. Поступившие в организм минералы в составе многокомпонентных минеральных и витаминно-минеральных комплексов взаимодействуют между собой: цинк конкурирует с кальцием за общие рецепторы в желудочно-кишечном тракте, железо вытесняет медь; марганец — магний; молибден — медь; медь — цинк и молибден и т.д. Часто в витаминно-минеральные комплексы входят сразу несколько конкурирующих между собой элементов.

Примером качественного и сбалансированного поливитаминного комплекса для детей может служить препарат Пиковит. Витаминная линейка представлена 8 препаратами, которые выпускаются в различных фармацевтических формах, что позволяет подобрать лечебную или профилактическую дозу витаминов и минералов в зависимости от возраста, состояния и потребностей детского организма — сироп, таблетки, покрытые оболочкой, жевательные таблетки. Сироп содержит 9 жизненно необходимых витаминов; в таблетках, покрытых оболочкой Пиковит и Пиковит Д — 10 витаминов и 2 минерала (кальций и фосфор), а в жевательных таблетках Пиковит Плюс — 12 витаминов, дополненных минеральными веществами (кальцием, цинком, йодом и железом). Пиковит Форте содержит 11 витаминов, среди которых представлена вся группа витаминов В (табл. 3). Пиковит таблетки, покрытые оболочкой, и Пиковит сироп рекомендованы ведущими специалистами Союза педиатров России и Ассоциацией семейных врачей РФ. Чтобы усвояемость и биодоступность препаратов в ЖКТ были максимальными, производителями подобран оптимальный баланс содержания витаминов и минералов. В зависимости от формы выпуска состав и дозировка несколько отличаются (соответственно возрастной потребности ребенка).

Эффективность и безопасность указанного препарата неоднократно подтверждались различными клиническими исследованиями. Так, сотрудниками отделения психоневрологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН проведена клиническая апробация поливитаминных препаратов Пиковит Д (показания: для детей в возрасте старше 4 лет) и Пиковит форте (для детей старше 7 лет). В исследовании принимали участие дети ($n = 50$) с различной неврологической патологией: синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), минимальная мозговая дисфункция (ММД), тикозные расстройства, невротические реакции, эпилепсия, гиповитаминоз. Поливитаминные препараты применяли в составе комплексного лечения перечисленных выше заболеваний нервной системы. В результате исследования ни в одном случае не зафиксировано отсутствия эффекта. У 90% пациентов (45 детей) отмечен частичный эффект, что объясняется хроническим характером имеющейся патологии ЦНС, при которой нельзя ожидать скорого и/или полного исчезновения клинической симптоматики. У детей с признаками сезонной поливитаминной недостаточности отмечалась полная ликвидация клинических симптомов дефицита витамина. Применение препарата Пиковит форте в комплексной программе лечения детей с СДВГ оказалось не менее эффективным, чем при использовании других препаратов аналогичного

Таблица 4. Суточная потребность в витаминах у детей до 17 лет [15]

Витамины	Возраст детей							
	0–3 мес	4–6 мес	7–12 мес	1–3	4–6	7–10	11–13	14–17
Витамин С, мг	30	35	40	45	50	60	70	70
Витамин А, мкг	400	400	400	450	500	700	М — 1100 Д — 800	М — 1000 Д — 800
Витамин Е, мг	3	3	4	5	7	10	М — 12 Д — 10	М — 15 Д — 12
Витамин D, мкг	10	10	10	10	2,5	2,5	2,5	2,5
Витамин В ₁ , мг	0,3	0,4	0,5	0,8	0,9 (для 6-летних школьников — 1,0)	1,2	М — 1,4 Д — 1,3	М — 1,5 Д — 1,3
Витамин В ₂ , мг	0,4	0,5	0,6	0,9	1,0 (для 6-летних школьников — 1,2)	1,4	М — 1,7 Д — 1,5	М — 1,8 Д — 1,5
Витамин В ₆ , мг	0,4	0,5	0,6	0,9	1,3	1,6	М — 1,8 Д — 1,6	М — 1,8 г Д — 1,5
Витамин РР, мг	5	6	7	10	11 (для 6-летних школьников — 13)	15	М — 18 Д — 17	М — 20 Д — 17
Фолиевая кислота, мг	40	40	60	100	200	200	200	200
Витамин В ₁₂ , мкг	0,3	0,4	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	3,0

назначения. Переносимость обеих апробируемых форм была удовлетворительной у подавляющего большинства наблюдаемых детей [14].

В НЦЗД РАМН было проведено открытое сравнительное наблюдение в параллельных группах эффективности и безопасности поливитаминного комплекса Пиковит форте. В исследование было включено 79 детей в возрасте 7–17 лет. Все они перед началом исследования и через 1 месяц после него были осмотрены ЛОР-врачом. В группе детей, принимавших поливитамин, отмечена положительная динамика со стороны ЛОР-органов, в то время как в группе сравнения число пациентов с ЛОР-патологией оставалось прежним. Препарат не вызывал обострения основного заболевания, а также каких-либо нежелательных (побочных) реакций. Кроме того, его

использование в комплексе с другими фармакологическими средствами не давало нежелательных эффектов, обусловленных взаимодействием витаминных компонентов с другими препаратами.

Современное питание детей не может полностью удовлетворить их нарастающую потребность в витаминах и микроэлементах (табл. 4). Использование обогащенных витаминами продуктов питания (масло, молочные продукты) позволяет лишь частично компенсировать сниженное содержание витаминов в овощах и фруктах в зимне-весеннее время года. Дополнительная витаминизация рациона может предотвратить гиповитаминозы в течение всего года. Применение поливитаминных препаратов крайне важно и рекомендуется как для профилактики, так и лечения витаминдефицитных состояний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Справочник по диетологии / под ред. М.А. Самсонова, А.А. Покровского. — М.: Медицина, 1992. — 464 с.
2. Авитаминоз // Новое Дело. — 2005. — URL: <http://www.novdelo.ru>
3. Preston-Martin S., Pogoda J.M., Mueller B.A. et al. Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors // Int. J. Cancer Suppl. — 1998; 11: 17–22.
4. Громова О.А., Намазова Л.С. Витамины и минералы в современной и клинической медицине. Возможности лечебных и профилактических технологий. — М., 2003. — 56 с.
5. Громова О.А. Школа по витаминам и микроэлементам. Практика педиатра. — М., 2004. — С. 3–54.
6. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н. Коррекция микронутриентного дефицита — важнейший аспект концепции здорового питания населения России // Вопросы питания. — 1999; 1: 3–11.
7. Конь И.Я. Материалы конференции «Витамины в педиатрической практике» (стенограмма), 2002. — URL: <http://www.vitamini.ru/doctors/scientific/article>
8. Захарова И.Н., Скоробогатова Е.В. Дефицит витаминов у детей: современные возможности коррекции // Педиатрия. — 2004; 6 (3).
9. Студеникин В.М. Гиповитаминозы и поливитамины // Вопросы современной педиатрии. — 2002, 1 (2): 48–51.
10. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Обычная Е.Г. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей: современные подходы к коррекции: Руководство для врача-педиатра. — М., 2004.
11. Конь И.Я., Тоболева М.А., Дмитриева С.А. Дефицит витаминов у детей: основные причины, формы и пути профилактики у детей раннего и дошкольного возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2002, 1 (2): 62–66.
12. Намазова Л., Громов И., Торшхоева Р., Мамедъяров А. Применение поливитаминов у детей // Consilium medicum. Педиатрия. — 2002; 2 (2): 68–71.
13. Студеникин В.М. Гиповитаминозы // Лечащий врач. — 2002; 5: 52–55.
14. Балканская С.В., Студеникин В.М., Шелковский В.И. Результаты применения поливитаминных комплексов «Пиковит» в психоневрологическом отделении // Русский медицинский журнал. — 2007; 15 (1): 15–19.
15. Организация лечебного питания детей в стационарах / под ред. А.А. Баранова, К.С. Ладодо. — М.: Эвита-Проф., 2001. — С. 80–81.

Н.Н. Заваденко, Ю.Е. Нестеровский

Российский государственный медицинский университет, Москва

Головные боли у детей и подростков: клинические особенности и профилактика

Контактная информация:

Заваденко Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета РГМУ

Адрес: 117519, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-94-52

Статья поступила: 04.04.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В публикации рассматриваются клинические особенности и методы профилактики первичных головных болей у детей и подростков: мигрени и головных болей напряжения. Анализируются модифицируемые и не поддающиеся изменениям триггерные факторы мигрени, обсуждаются методы немедикаментозной и лекарственной профилактики головных болей.

Ключевые слова: первичные головные боли, дети, подростки, профилактика, ультразвуковая доплерография.

162

Головная боль — часто встречающийся симптом у пациентов детского и подросткового возраста. По данным исследований, частота встречаемости головной боли возрастает от 3–8% среди дошкольников до 57–82% у подростков [1]. Именно поэтому в докладе экспертов Всемирной организации здравоохранения «Головные боли и общественное здоровье» [2] в качестве одной из приоритетных задач названо «повышение эффективности лечения и профилактики головной боли у детей». Жалобы на головные боли у детей чаще появляются в возрасте 4–5 лет. Именно к этому возрасту у ребенка формируется способность дифференцированно воспринимать, локализовать и правильно описывать свои болевые ощущения. О головной боли у детей раннего возраста можно лишь косвенно судить по их поведению [3].

В большинстве случаев головные боли у детей и подростков имеют благоприятный прогноз, если поставлен точный диагноз, своевременно и правильно назначена терапия. Однако интенсивный характер головной боли и ее сочетание с другими симптомами (тошнота, рвота,

бледность, сонливость и др.) нередко вызывают чрезмерные опасения как со стороны родителей, так и самого больного. Обращаясь к врачу, родители стремятся убедиться, что головная боль не вызвана тяжелым заболеванием (например, опухолью головного мозга). С другой стороны, бытует мнение, что у детей периодически может болеть голова, и это связано с переходным возрастом, а потому не требует специального внимания. В данном утверждении верным может быть только то, что пик встречаемости головных болей приходится на «переходный возраст» — 9–15 лет, но появление жалоб свидетельствует о том, что в процессе возрастной перестройки организма его функционально-адаптационные системы не справляются с возросшей нагрузкой. Следовательно, ребенок нуждается в незамедлительной помощи.

Частые пропуски ребенком школьных занятий и ограничение его активности по причине головных болей приводят к отставанию от программы обучения, отрицательно сказываются на его психологическом состоянии и взаимоотношениях со сверстниками. Доступные профилак-

N.N. Zavadenko, Yu.Ye. Nesterovskiy

Russian State Medical University, Moscow

Headaches in children and adolescents: clinical peculiarities and prophylaxis

The publication gives a review of clinical peculiarities and prophylactic methods of initial headaches in children and adolescents: migraines and stress headaches. Modified and unmanageable trigger factors of migraine are analyzed; different methods of headaches prophylaxis are discussed.

Key words: initial headaches, children, adolescents, prophylaxis, ultrasonic Doppler analysis.

тические меры (регулярный прием пищи, отсутствие таких состояний, как переутомление, перевозбуждение, дегидратация и др.) наряду с лекарственной терапией способны предотвращать определенные формы головной боли.

Основные типы головной боли

Первичная головная боль представляет собой самостоятельную патологию, не вызванную какими-либо заболеваниями.

Вторичная (или симптоматическая) головная боль является симптомом соматической патологии или основного заболевания ЦНС.

Наиболее распространенные формы *первичных головных болей* — мигрень и головные боли напряжения (ГБН), которые чаще встречаются у пациентов с осложненным семейным анамнезом по данным заболеваниям. Характерные клинические проявления мигрени и ГБН представлены в табл. 1.

Причинами *вторичных головных болей* чаще выступают синуситы и инфекции среднего уха, системные инфекции, а также черепно-мозговые травмы, артериальная гипер- или гипотензия; реже — побочные эффекты лекарственных средств (вызывающих вазодилатацию или вазоконстрикцию), внутричерепная опухоль, менингит или энцефалит.

Результаты дополнительных исследований, проводимые у пациентов с головными болями, имеют существенное значение для выбора методов профилактики. Кратко остановимся на клинической значимости основных методов.

Электроэнцефалография (ЭЭГ). У большинства детей с первичными головными болями изменения ЭЭГ носят неспецифический характер. Чаще других отмечается ослабление выраженности альфа-ритма в затылочных отведениях и снижение амплитуды биоэлектрической активности. По данным исследований Ю. Нестеровского и соавт., подобные изменения выявлены у 64% больных с головной болью, усиление диффузной медленно-волновой активности — у 12%, у 21% больных ЭЭГ соответствовала норме [4]. Примерно у 4% пациентов при ЭЭГ исследовании обнаруживается эпилептиформная актив-

ность в виде очаговых изменений или генерализованных разрядов как в фоновой записи, так и при нагрузках (фотостимуляция, гипервентиляция). При этом эпилептиформные изменения на ЭЭГ клинически не манифестируют в виде эпилептических приступов, т.е. являются субклиническим признаком. Установлено также, что среди детей с доброкачественной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, не имеющих эпилептических приступов, 25% предъявляют жалобы на частые эпизодические головные боли [5]. При выявлении эпилептиформной активности у пациентов с мигренью в качестве средства профилактической терапии могут рассматриваться препараты из группы антиконвульсантов.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ). Данные УЗДГ позволяют судить о состоянии церебральной гемодинамики, в частности венозной. Нарушения венозного церебрального кровотока влияют на течение головных болей. Подтверждением служит высокая частота нарушений венозной церебральной гемодинамики у детей с первичными головными болями. Так, при сравнении 2 групп детей — с головными болями и контрольной (дети, не предъявлявшие жалоб) — признаки венозных нарушений различной степени выраженности определялись у 86% пациентов с головными болями и лишь у 7% — в группе контроля. Кроме того, значительная венозная дисфункция при мигрени с аурой обнаружена у 87% больных, а при мигрени без ауры — только у 14%. Приступы мигрени с аурой имеют более тяжелое течение. Вероятно, именно поэтому степень венозных нарушений влияет на клиническую тяжесть приступа головной боли [6]. Для профилактики головных болей, сопровождающихся нарушениями церебральной венозной гемодинамики, целесообразно назначение венотонизирующих препаратов.

Консультация окулиста позволяет оценить не только остроту зрения, но и состояние глазного дна для исключения внутричерепной гипертензии. Нарушение или неправильная коррекция зрения у детей становятся еще одной из причин упорной головной боли. У некоторых детей школьного возраста головная боль возникает на последних уроках, носит стягивающий, сдавливающий

Таблица 1. Клинические характеристики приступов мигрени и головной боли напряжения у детей и подростков

Клинические характеристики	Мигрень	Головная боль напряжения
Интенсивность, характер боли	Сильная, пульсирующая	Средней тяжести, меняется в течение дня, тупая, сжимающая, давящая
Локализация	Гемикрания, чередование сторон, реже — двусторонняя	Двусторонняя
Частота	1–2, реже — 3–4 раза в месяц	От 1–3 раз в неделю до ежедневной
Продолжительность	Короткая (от 30 мин до нескольких часов)	Варьирует от 30 мин до нескольких часов или дней (до недели)
Время возникновения приступа	Внезапно, в любое время суток, левосторонние головные боли — часто утром	Обычно во второй половине дня; «головная боль 5–6 школьных уроков»
Аура	Непосредственно перед или во время приступа возникают зрительная аура (мерцание световых пятен, зигзагообразных линий, частичное выпадение полей зрения), парестезии, онемение, нарушения речи	Симптомов ауры не отмечается
Влияние физической нагрузки	Головная боль усиливается	Головная боль не усиливается
Сопутствующие симптомы	Тошнота и рвота Свето- и звукобоязнь Вегетативные симптомы (бледность, отечность век, инъектированность склеры на стороне боли)	Головокружение, утомляемость, тревожность, подавленное настроение. При усилении боли — свето- и звукобоязнь, анорексия. Не характерны тошнота, рвота, бледность

характер, локализуется в лобной области с двух сторон, реже — в виде обруча. В ее основе — длительное неестественное положение головы (запрокинута или опущена) в сочетании с напряжением наружных глазных мышц при нарушениях зрения (близорукости, дальнозоркости, астигматизме). От головной боли ребенка избавят хорошо подобранные очки, удобная подставка под книгу. Длительное напряжение зрения таким детям противопоказано.

Мигрень у детей и подростков

Мигрень — хроническое заболевание с периодически повторяющимися приступами интенсивной головной боли пульсирующего характера, локализующейся преимущественно в одной половине головы, усиливающейся при обычной физической активности и сопровождающейся тошнотой, иногда — рвотой, плохой переносимостью яркого света и громких звуков, постприступной вялостью и сонливостью. Длительность приступов — от 4 до 72 ч. У детей младшего возраста мигренозные боли часто имеют дву-

сторонний характер; односторонний паттерн боли, свойственный взрослому возрасту, обычно появляется в подростковом или юношеском возрасте.

Распространенность мигрени в возрасте до 7 лет составляет 2,5% (половые различия отсутствуют), с 7 лет до пубертатного периода — 5% (у девочек чаще; соотношение по полу 3:2), в постпубертатном периоде — 5% у юношей и 10% у девушек [7]. Известно, что распространенность мигрени наиболее высока среди девушек в постпубертатном периоде по сравнению с юношами того же возраста и детьми обоих полов в препубертатном периоде. Это связано с тем, что гормональные изменения во время менструального цикла могут провоцировать приступы мигрени.

Вероятно, мигрень встречается у детей дошкольного возраста чаще, чем регистрируется. Симптомы заболевания в этом возрасте могут быть атипичными, что не позволяет диагностировать мигрень своевременно.

Предшественники мигрени в раннем возрасте

- **Абдоминальная форма** — проявляется повторяющимися пароксизмами тупых болей в животе, локализацией по средней линии преимущественно вокруг пупка, умеренной или выраженной интенсивности, продолжительностью от 1 до 72 ч; сопровождаются анорексией, бледностью кожных покровов, тошнотой, рвотой; возможны диарея, похолодание и ощущение покалывания в конечностях. При впервые возникшем приступе важно исключить гастроэнтерологическую патологию и инфекции. Дифференциальный диагноз также проводят с приступами эпилептической природы.
- **Доброкачественное пароксизмальное головокружение детского возраста** характеризуется многократными кратковременными (от нескольких минут до нескольких часов), внезапно возникающими и также внезапно проходящими эпизодами интенсивного головокружения, часто сочетающимися с нистагмом, рвотой, в некоторых случаях — пульсирующей головной болью. В межприступном периоде исследования неврологического статуса, вестибулярной функции и аудиометрии данные ЭЭГ не выявляют патологии.
- **Синдром циклической рвоты** — патологическое состояние, при котором у ребенка отмечалось не менее 5 дискретных приступов рвоты, каждый из которых сопровождался более чем 4 эпизодами рвоты в течение 1 ч. В типичных случаях наблюдается не более 2 эпизодов за неделю. Средняя продолжительность приступа от 1 до 48 ч, но он может длиться до 5 дней. В межприступном периоде какие-либо жалобы отсутствуют. Длительность межприступных промежутков различна, в среднем — каждые 2–4 недели. При обследовании очевидной причины рвоты не выявляется. Дополнительным критерием диагноза считают наличие случаев мигрени или циклической рвоты в семье. Приступы рвоты могут сочетаться с тошнотой, болью в животе, головной болью, неприятными ощущениями во время движений, повышенной чувствительностью к свету и шуму.

Как и у взрослых, приступы мигрени у детей и подростков могут провоцировать такие факторы (триггеры), как стресс, переутомление, физическая нагрузка, нарушения режима питания и сна, снижение уровня эстрогенов в предменструальном периоде. С точки зрения профилактики головных болей эти факторы делят (классифицируют) на **модифицируемые** и **не поддающиеся изменению**. Наиболее распространенные триггеры приступов мигрени перечислены в табл. 2.

Таблица 2. Триггеры приступов мигрени

Виды провоцирующих факторов
Модифицируемые факторы
Эмоциональный стресс: • неблагоприятная обстановка в семье, конфликты между родителями • переживания по поводу ситуации в школе
Физический стресс: • физические нагрузки • переутомление • чувство голода из-за недостаточного питания, нерегулярного приема пищи (откладывание или пропуск приема пищи) • дегидратация
Нарушения режима сна: • недосыпание • избыточная продолжительность ночного сна («мигрень выходного дня»)
Внешние воздействия: • жара или холод • запахи • шум • яркий свет • вестибулярные нагрузки
Особенности диеты: • употребление газированных напитков, содержащих кофеин • искусственных подсластителей (аспартам) • продуктов, богатых тирамином или фенилэтиламином (твердые сорта сыра, темный шоколад, какао, орехи) • продуктов с нитратными консервантами (хот-доги, копчености и др.) • продуктов с высоким содержанием глутамата натрия (китайская кухня) • цитрусовых, бананов, авокадо, изюма, чернослива • алкоголя (особенно пива и красного вина)
Не поддающиеся изменению
Внешние воздействия: • резкие колебания погодных условий • перемены климатических зон • загрязнение воздуха (особенно диоксидом серы, диоксидом азота, угарным газом)
Гормональные факторы: • менструация

Не каждый пациент с мигренью в одинаковой степени подвержен воздействию триггеров, поэтому лучшим способом определения конкретной роли различных провоцирующих факторов будет ведение пациентом дневника (табл. 3), в котором отражается такая информация, как продолжительность головной боли, употреблявшиеся перед ней продукты, стрессовые или какие-либо значимые события, произошедшие накануне.

Профилактическая терапия мигрени. Профилактическую терапию начинают с немедикаментозных подходов, включающих рекомендации по режиму дня, изменения в диете, обучение методам релаксации.

Контроль стрессорного состояния и устранение других модифицируемых провоцирующих факторов (см. табл. 2) должны стать первым шагом в профилактике приступов головной боли. Одним из основных триггеров у детей является стресс, значение которого часто недооценивается. К значимым стрессовым воздействиям относятся: длительное заболевание кого-либо из близких родственников, конфликты и развод родителей, трудности взаимоотношений с другими членами семьи, боязнь неудач в школе, страх перед учителями, а также поведение одноклассников, которые дразнят и запугивают ребенка. Приступы мигрени могут возникать в период стресса или, чаще, в период релаксации после стресса. Если провоцирующим фактором является стресс, то приступы у ребенка отмечаются в школе или при возвращении из школы домой. Приступы крайне редко наблюдаются при утреннем пробуждении. Мигрень с одинаковой частотой встречается как у вялых, инертных, так и активных, подвижных детей. Риск рецидивов приступов удается снизить с помощью следующих приемов:

- соблюдение постоянного режима питания с употреблением достаточного количества жидкости (4–8 стаканов в день) и регулярным приемом пищи;
- отказ от продуктов или их компонентов, которые провоцируют головную боль, таких как кофеин, присутствующий в напитках типа колы. В отношении таких продуктов, как сыр, темный шоколад, какао, орехи, рекомендуется разумное ограничение употребления, но не полный отказ;
- полноценный сон. Регулярно ложиться спать в одно и то же время; продолжительность ночного сна — не менее 8–10 ч;
- соблюдение режима дня со сбалансированным чередованием школьных занятий, отдыха, спорта и двигательной активности с исключением перегрузок и стрессовых ситуаций;
- регулярные занятия физической культурой с умеренными нагрузками способствуют уменьшению частоты и интенсивности головных болей. Однако в случае уже начавшегося приступа мигрени физические упражнения приводят к усилению боли;
- избегать длительного пребывания перед экраном телевизора или компьютера;
- способствовать формированию у ребенка положительной самооценки, несмотря на наличие головных

болей. Обеспокоенность и тревоги родителей не должны приводить к тому, чтобы ребенок стал ощущать себя беспомощным, больным, неспособным вести нормальный образ жизни. Родители должны не ограничивать, а максимально поощрять различные виды активности ребенка, обычные для его возраста;

- проинформировать школьных педагогов о том, что ребенок страдает головными болями и получает по этому поводу лечение. Одна из важных рекомендаций — индивидуальное планирование учебных нагрузок во избежание переутомления и предоставление ребенку возможности пропустить урок или день занятий в школе при плохом самочувствии;
- обратить особое внимание, если у ребенка с головными болями появились повышенная тревожность и подавленное настроение, немедленно проконсультироваться по этому поводу со специалистом;
- вести *дневник самочувствия*, в котором фиксируются дни и время возникновения головной боли, предшествовавшие события или факторы, способные ее спровоцировать, продолжительность головной боли и другие особенности;
- наблюдение врачом в динамике и точное выполнение его рекомендаций.

Вещества, входящие в состав пищевых продуктов в качестве вкусовых добавок и консервантов, обычно содержатся в низких концентрациях и вызывают побочные эффекты только у пациентов с мигренью и лиц предрасположенных к ней. Нитриты, содержащиеся в таких мясных изделиях, как ветчина, салями, хот-доги; глутамат натрия, используемый преимущественно в китайской кухне, являются мощными вазодилататорами и способны в течение 20 мин после их употребления вызвать диффузную, пульсирующую головную боль. Только полное исключение из рациона продуктов, содержащих данные пищевые добавки, способно предотвратить развитие головной боли у предрасположенных лиц.

Практически у всех пациентов с мигренью отмечается улучшение в результате применения поведенческих стратегий (или так называемых биоповеденческих методов), таких как контроль стресса, гигиена сна, физические упражнения, модификация диеты. «Гигиена сна» особенно показана подросткам с частыми приступами мигрени. Так, свойственная подросткам хаотичность режима сна, поздний подъем с постели по выходным дням и последующее раннее пробуждение перед школой создают условия для «мигрени в понедельник утром».

Когнитивные и поведенческие методы (например, биологическая обратная связь — БОС) или методы релаксации (пассивная релаксация, аутогенные тренировки, самовнушение и др.) часто оказываются достаточно эффективными, «вооружая» пациентов приемами, позволяющими им справиться с рецидивирующими болями.

Тренировки с использованием БОС вполне доступны для пациентов детского и подросткового возраста. При лечении мигрени наиболее эффективным считается температурный БОС-тренинг. Известно, что реакция стрес-

Таблица 3. Пример ведения дневника самочувствия пациента с головными болями

Дата	День недели	Время	Триггеры	Длительность и характер головной боли	Что сделано	Комментарии
10 марта	четверг	14.30	Переживал из-за контрольной работы, пропустил обед, съел шоколад	2 ч, внезапная, нарастающая до сильной, пульсирующая в левой половине головы	Сообщил маме, принял лекарство, лег отдохнуть, уснул	Контрольную написал хорошо — зря волновался и пропустил обед. Головная боль прошла после сна

са сопровождается централизацией кровообращения, «перекачиванием» крови к жизненно важным органам, повышением артериального давления (АД), ускорением кровотока, снижением притока крови к конечностям и спазмом периферических сосудов. Таким образом, охлаждение рук — сигнал начала стресса, а навык произвольного контроля температуры кончиков пальцев конечностей — эффективный способ расширить сосуды конечностей, снизить АД, повысить периферическое сопротивление и тем самым предотвратить развитие психоэмоционального напряжения, либо снизить его уровень. Тренировка повышения температуры рук способствует снижению симпатической активации и вызывает физиологические сдвиги, которые могут оборвать начавшийся болевой приступ [8].

Хотя немедикаментозное лечение дает благоприятные результаты у пациентов с мигренью, большинству из них также требуется фармакотерапия. Сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов профилактики наиболее эффективно. Фармакотерапия проводится в двух основных направлениях: купирующая терапия при приступе и профилактическая (симптоматическая), предполагающая курс лечения с ежедневным приемом препаратов с целью уменьшения частоты приступов.

Симптоматическую терапию за редким исключением проводят с помощью разных групп препаратов (табл. 4). Лечение приступов мигрени подробно описано в литературе [1, 3, 7]. Профилактическая лекарственная терапия показана при частых, тяжелых и затяжных приступах (три и более дней за месяц), сопровождающихся существенным нарушением самочувствия и ограничением повседневной активности пациента. В качестве показания для проведения профилактического лечения рассматривается пропуск занятий в школе несколько раз за месяц.

В соответствии с международными рекомендациями, разработанными ведущими специалистами, в межприступном периоде детям и подросткам с мигренью с профилактической целью назначают курсы терапии одним из препаратов, относящихся к различным фармакологическим группам: бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ципрогептадин, антидепрессанты. Известно об эффективности профилактической терапии

мигрени у детей и подростков некоторыми антиконвульсантами: вальпроатами, топираматом, леветирацетамом, габапентином.

Бета-блокаторы. Прием пропранолола приводит к снижению частоты приступов, по крайней мере, в два раза у 80% больных. Возможно, профилактический эффект связан с центральным механизмом действия препарата, а не с блокадой бета-адренорецепторов. У детей пропранолол обычно назначается в дозе 2 мг/кг в день (суточная доза делится на 3 приема). Так как дозозависимыми побочными эффектами являются астения и снижение настроения, а профилактический эффект может наблюдаться уже при приеме низких доз пропранолола, рекомендуется начинать терапию с дозы 1 мг/кг в день. Препарат противопоказан больным бронхиальной астмой, так как может провоцировать ее приступы. Такие побочные эффекты, как гипотензия и брадикардия, практически не наблюдаются у детей, у которых отсутствует патология сердечно-сосудистой системы. После определения поддерживающей дозы можно использовать пролонгированные препараты. Толерантность к пропранололу не формируется. Однако при резкой отмене препарата после 6–12 месяцев терапии у некоторых больных повышается частота приступов. У других пациентов после отмены препарата сохраняется благоприятный эффект, достигнутый в процессе лечения. Некоторые пациенты лучше переносят надолол или атенолол, применение которых реже сопровождается такими побочными эффектами, как астения или нарушения сна (бессонница, беспокойный сон).

Блокаторы кальциевых каналов. В профилактической терапии мигрени используются циннаризин, верапамил, нифедипин, нимодипин. Они обладают способностью уменьшать сопротивление резистентных сосудов (артериол) мозга за счет снижения тонуса их гладкой мускулатуры, уменьшения реакции на биогенные сосудосуживающие вещества (адреналин, норадреналин, брадикинин). Вазодилатирующий эффект объясняется снижением поступления кальция в гладкие мышцы сосудов. Действие блокаторов кальциевых каналов в профилактике мигрени связывают с их способностью предотвращать гипоксию нейронов, сокращение гладкой мускулатуры церебраль-

Таблица 4. Лекарственные средства профилактической терапии мигрени у детей и подростков

Группа препаратов	Препараты	Терапевтические дозы	Формы выпуска	Побочные явления
Бета-блокаторы	Пропранолол	2–4 мг/кг в сутки	Таблетки 10, 40, 80 мг	Артериальная гипотензия, астения, нарушения сна
	Надолол	0,5–2,5 мг/кг в сутки	Таблетки 20, 40, 80, 120, 160 мг	
	Атенолол	1–3 мг/кг в сутки	Таблетки 25, 50, 100 мг	
Блокаторы кальциевых каналов	Циннаризин	0,5–1,5 мг/кг в сутки	Таблетки 25 мг	Ортостатическая гипотензия, брадикардия, головокружение, тошнота, запоры
	Верапамил	4–10 мг/кг в сутки	Таблетки 40, 80, 120 мг	
	Нифедипин	1 мг/кг в сутки	Таблетки 10 мг	
	Нимодипин	1 мг/кг в сутки	Таблетки 30 мг	
Антигистаминные средства	Перитол (ципрогептадин)	0,2–0,4 мг/кг в сутки	Сироп по 40 мг в 100 мл, таблетки 4 мг	Седация, увеличение веса, сонливость
Антидепрессанты	Амитриптилин	1 мг/кг в сутки	Таблетки 10, 25, 50 мг	Седация, увеличение веса
Антиконвульсанты	Вальпроаты	10–40 мг/кг в сутки	Таблетки 250, 500 мг, сироп и капли	Увеличение веса, выпадение волос, желудочно-кишечные расстройства
	Топирамат	1–10 мг/кг в сутки	Таблетки 25, 50, 100 мг	Седация, снижение веса, парестезии

ных сосудов, ингибировать кальций-зависимые ферменты, участвующие в синтезе простагландинов, предотвращая нейрогенное воспаление. Кроме того, вероятно их антагонистическое действие к серотониновым и дофаминовым рецепторам. Побочные эффекты встречаются редко при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях (артериальная гипотензия, брадикардия, головокружение, тошнота), возможны запоры.

Антигистаминный препарат ципрогептадин блокирует H₁ рецепторы, но вместе с тем относится к средствам с антисеротониновым действием (уменьшает спазмогенные и другие эффекты, вызываемые серотонином). Кроме того, имеет антихолинергическое действие и является блокатором кальциевых каналов. Ципрогептадин предпочтителен для пациентов, у которых частые приступы мигрени сочетаются с atopической аллергией или синуситами. К побочным эффектам относятся увеличение веса и сонливость. С учетом седативного действия в начале лечения прием препарата рекомендуется в вечернее время, после еды.

Антидепрессанты. Влияют на обмен серотонина, норадреналина и дофамина. Противоболевой эффект препаратов этой группы связан, прежде всего, с их серотонинергическим действием (развивается раньше по времени, чем антидепрессантное) и обусловлен модуляцией активности серотонинергических рецепторов в ЦНС. До конца механизм влияния антидепрессантов при мигрени не ясен, но известно, что эффективность не зависит от их психотропного действия. Одним из наиболее эффективных антидепрессантов, используемых для профилактики мигрени и относящихся к препаратам первой линии, является амитриптилин, который блокирует обратный захват серотонина и норадреналина в ЦНС, обладает антагонизмом к 5HT₂-рецепторам. Возможны побочные эффекты — сухость во рту, увеличение веса, сонливость, головокружение, запоры, тахикардия.

Антиконвульсанты. В профилактической терапии мигрени у детей и подростков подтверждена эффективность антиконвульсантов, в частности вальпроатов и топирамата [9]. Механизмы действия антиконвульсантов при мигрени окончательно не выяснены, среди возможных — влияние на ноцицепцию путем модуляции гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и/или глутаматергической трансмиссии, усиление ГАМК-ергического торможения, уменьшение активности натриевых ионных каналов (стабилизация нейрональных мембран), модуляция активности кальциевых ионных каналов. Терапевтическое действие антиконвульсантов, таким образом, заключается в воздействии на ионные каналы и биохимической модуляции нейрональной возбудимости, а также прямом воздействии на ноцицептивные системы. Антиконвульсанты в настоящее время рассматриваются как наиболее перспективные средства профилактической терапии.

Головные боли напряжения

ГБН — легкая или умеренная повторяющаяся двусторонняя головная боль сжимающего или давящего характера, которая может продолжаться от 30 мин до нескольких дней. ГБН может сопровождаться свето- или звукобоязнью (но не обоими признаками сразу), не усиливается под влиянием повседневной физической активности и не сопровождается тошнотой и рвотой. Выделяют эпизодическую и хроническую формы ГБН.

Во взрослом возрасте ГБН выступает в качестве самой частой формы первичной головной боли, причем у половины пациентов с хроническими ГБН дебют заболевания наблюдался в детском возрасте. Между тем у детей ГБН

остаются недостаточно изученной проблемой, что связано с относительно малой тяжестью их клинических проявлений и незначительным влиянием на качество жизни пациентов. Хотя распространенность ГБН в детском возрасте не уступает и даже может превышать таковую при мигрени, ее показатели остаются недооцененными. Это связано с тем, что во многих случаях родители стремятся устранить ГБН без участия врача, а сами пациенты могут игнорировать боли из-за их малой интенсивности. ГБН в отличие от мигрени не сопровождается такими вызывающими опасения у родителей симптомами, как тошнота, рвота, свето- и звукобоязнь, и практически не ограничивают повседневную активность детей.

Ранее принятыми обозначениями ГБН были «головная боль мышечного напряжения», «психомиогенная головная боль», «стрессорная головная боль», «простая головная боль», что отражает представления о патогенетических механизмах ГБН. ГБН провоцируются хроническими психоэмоциональными перегрузками, стрессами, конфликтными ситуациями, которые приводят к неконтролируемому мышечным «зажимам», тоническому напряжению перикраниальных мышц (лобных, височных, затылочных) как универсальной реакции защиты на действие хронического стресса. К этому же приводят долгая работа в статических, неудобных, нефизиологических позах (работа за столом, за компьютером с избыточным напряжением мышц шеи, спины, глаз), а также неудобное положение головы во время сна. Часто в семейном анамнезе этих больных встречаются аналогичные головные боли у родственников.

Приступу головной боли обычно предшествует утомление, напряжение, стрессовая ситуация. Длительность приступа боли — от 30 мин до нескольких часов (возможна продолжительность приступа в течение всего дня). Приступный период может продолжаться в течение нескольких дней (с некоторым колебанием интенсивности боли), но менее недели. В зависимости от частоты приступов ГБН условно делятся на эпизодические (реже 15 дней в месяц) и хронические (чаще 15 дней в месяц). Боль описывается как постоянная, давящая. В большинстве случаев она локализуется в области лба, висков или затылка и шеи, затем может становиться диффузной и описывается как ощущение сжатия головы обручем, каской или тесной шапкой. Хотя боль обычно бывает двусторонней и диффузной, локализация ее наибольшей интенсивности в течение дня может попеременно переходить с одной половины головы на другую. Обычно боль появляется при пробуждении и продолжается в течение всего дня, не усиливаясь при обычной ежедневной физической нагрузке. Большинство детей описывают волнообразное течение, длительные периоды ежедневных болей, чередующиеся с кратковременными ремиссиями. Транзиторные неврологические симптомы не характерны. У многих пациентов повышен уровень тревожности и наблюдается склонность к депрессии.

Лечение. Не всегда у ребенка с ГБН сразу удается выявить хроническую стрессовую ситуацию. Но если она обнаружена (развод родителей, физическое насилие, конфликтная ситуация в школе), то лечение головной боли должно начинаться с устранения или минимизации воздействия стрессовой ситуации. Хроническая ГБН не лишает пациентов возможности повседневной активности, но приносит им эмоциональный дискомфорт, хроническое чувство усталости, разбитости. Оптимальный подход к лечению данной формы головной боли будет заключаться в применении средств, влияющих на психоэмоциональную сферу и хроническое мышечное напряжение.

Важно сочетать лекарственную терапию с немедикаментозным лечением (физиотерапия, массаж, плавание, оптимизация режима дня и др.). Поскольку к ГБН может привести неправильное положение головы во время ночного сна, пациентам следует обратить внимание на «удобство» своих подушек и постели. Хороший миорелаксирующий и антистрессовый эффект оказывают хвойные ванны, которые принимают вечером перед сном.

При ГБН эффективен электромиографический БОС фронтальной мышечной группы [8]. Стрессовая ситуация или угроза ее возникновения связана с повышением мышечного тонуса, возрастанием электрической активности мышечной ткани, которая может быть отражена с помощью электромиограммы. Мышечная активность изменяется в широких пределах, но человек осознает только мышечное напряжение, связанное с движением, а высокий мышечный тонус, вызванный психоэмоциональным напряжением, часто остается ниже порога восприятия. Предоставление пациенту информации об электрической активности мышечных волокон позволяет ему добиться состояния релаксации (улучшение психического состояния) при одновременном снижении сопутствующих стрессу высоких показателей ЧСС, АД, ритма дыхания. Особенно эффективным электромиографическим БОС-тренингом при состояниях психоэмоционального напряжения является биоуправление по миограмме фронтальных мышц, которые в меньшей степени, чем другие мышечные группы, находятся под контролем сознания. Однако ряд исследователей опровергает прямую зависимость повышенного тонуса фронтальной мышечной группы и интенсивности головной боли. Лабораторные исследования [10] показали, что не всегда боль начинается сразу, в момент напряжения мышц, и проходит после расслабления. Связь может быть более сложной и продолжительной во времени. Даже незначительное мышечное напряжение, не выходящее за рамки обычных колебаний, может способствовать высвобождению биологически активных веществ, что приводит к усилению головных болей. По данным исследователей, сочетание температурного и миографического биоуправления с психотерапевтическими методами (прогрессивная мышечная релаксация, систематическая десенсибилизация и др.) при лечении головных болей напряжения, а также мигрени, значительно повышают эффективность воздействия [8].

Лекарственные препараты при эпизодической ГБН используются однократно или коротким курсом; недопустимо злоупотребление анальгетиками. У многих детей и подростков с хроническими ГБН, принимавших до обращения к врачу несколько видов анальгетиков (без видимого эффекта), могут наблюдаться боли, связанные с обратным эффектом обезболивающих препаратов. Применение более сильных анальгетиков или их комбинации с мышечными релаксантами значительной эффективностью не обладает, однако вызывает нежелательные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта.

При хронических ГБН большое значение приобретает профилактическая терапия, например курсы amitriptилина — антидепрессанта с анальгезирующим эффектом. Рекомендуется начинать лечение с малых доз (10–25 мг) перед сном. Необходимость в повышении дозы возникает редко. Для профилактических курсов ГБН применяют также антиконвульсанты. Для снятия мышечного напряжения в перикраниальных и затылочных мышцах назначают миорелаксанты (толперизон, тизанидин).

Как у детей с мигренью, так и с ГБН, нередко встречаются проявления церебрастенического синдрома,

одним из основных признаков которого считается так называемая «раздражительная слабость». К числу причин церебрастенического синдрома относятся патологическое течение беременности и родов, перенесенные соматические заболевания, черепно-мозговые травмы, нейроинфекции. С одной стороны, для этих детей характерны общая пассивность, вялость, медлительность в мышлении и движениях, даже при незначительных нервно-психических нагрузках наблюдаются повышенная утомляемость, истощаемость, снижение настроения. Истощаемость внимания и мышления сопровождаются довольно выраженным и длительным снижением психической работоспособности, особенно при интеллектуальных нагрузках у детей школьного возраста. Нередко отмечается снижение памяти. Утомляемость может быть выражена настолько, что детям противопоказано длительное пребывание в коллективе сверстников. С другой стороны, наблюдаются повышенная раздражительность, готовность к аффективным вспышкам, недостаточная критичность. Главное, о чем должны помнить взрослые: эти дети нуждаются в помощи, нельзя считать их вредными, упрямыми, ленивыми и бороться с этими качествами. Симптомы церебрастении утяжеляют течение головных болей.

Дополнительное направление терапии мигрени и ГБН у детей и подростков — назначение препаратов метаболического действия, которые улучшают обменные процессы в головном мозге, повышают устойчивость нервной системы к нагрузкам, имеют антиастеническое действие и улучшают состояние когнитивных функций. К числу таких препаратов относятся рибофлавин (витамин В), коэнзим Q10, препараты магния [1], а также ноотропные средства, в частности Актовегин (оказывает комплексное метаболическое действие, связанное с входящими в его состав олигопептидами, нуклеозидами, аминокислотами, микро- и макроэлементами, жирными кислотами, олигосахаридами).

Нами обследовано 8 пациентов в возрасте 8–15 лет (5 мальчиков и 3 девочки), страдавших головными болями в сочетании с церебрастеническим синдромом: 7 — ГБН (2 — хроническими, 5 — эпизодическими), 1 — мигренью без ауры. Каждому из пациентов в межприступном периоде был назначен курс лечения антигипоксантом Актовегин по 1 таблетке (200 мг) 3 раза в день в течение 1 месяца. Каких-либо других лекарственных средств в этот период дети не получали. До и после лечения препаратом проведены неврологическое обследование с оценкой частоты и интенсивности головных болей по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также УЗДГ магистральных и внутричерепных артерий головного мозга с определением показателей систолической линейной скорости кровотока (ЛСК), индекса периферического сопротивления (ИПС) церебрального артериокапиллярного русла. Результаты обследования представлены в табл. 5.

В группе пациентов на фоне терапии антигипоксантом отмечалась положительная динамика в виде уменьшения интенсивности (в среднем с 6 до 1,4 баллов по ВАШ) и частоты (с 2,8 до 1 раза в неделю) головных болей. По данным индивидуальной оценки состояния, достигнут регресс церебрастенических проявлений у всех 8 пациентов: у 4 — полное отсутствие головных болей за время курса, у остальных уменьшилась их интенсивность и частота (см. табл. 5). По результатам УЗДГ, до лечения у всех пациентов определялись изменения ПС церебрального артериокапиллярного русла (повышение — у 6, снижение — у 2) и снижение систолической ЛСК

Таблица 5. Динамика состояния пациентов с головными болями в сочетании с церебрастеническим синдромом во время курса лечения Актовегином

Больной, пол, возраст	Форма, частота ГБ до лечения	Динамика ГБ	Интенсивность головной боли по ВАШ, баллы		Показатели УЗДГ	
			Исходно	На фоне лечения	Исходно	На фоне лечения
К., жен. 12 лет	Мигрень без ауры 1 раз в неделю	Исчезновение ГБ	8	Не было	Снижение ЛСК, снижение ИПС	Нормализация ЛСК, ИПС без динамики
Г., жен. 8 лет	ГБН эпизодические, 3 раза в неделю	Исчезновение ГБ	5	Не было	ЛСК в норме, повышение ИПС	Нормализация ИПС
Ф., муж. 9 лет	ГБН эпизодические, 3 раза в неделю	Исчезновение ГБ	5	Не было	Повышение ИПС, ЛСК в норме	Нормализация ИПС
И., муж. 9 лет	ГБН хронические, 4 раза в неделю	Уменьшение интенсивности и частоты ГБ до 2 раз в неделю	6	3	Повышение ИПС, ЛСК в норме	Нормализация ИПС
И., жен. 10 лет	ГБН эпизодические, 2 раза в неделю	Уменьшение интенсивности ГБ, частота ГБ прежняя	6	2	Снижение ИПС, ЛСК в норме	Без динамики
Д., муж. 11 лет	ГБН эпизодические, 3 раза в неделю	Исчезновение ГБ	5	Не было	Повышение ИПС, снижение ЛСК	Нормализация ИПС и ЛСК
Ф., муж. 13 лет	ГБН хронические, 4 раза в неделю	Уменьшение интенсивности и частоты ГБ до 2 раз в неделю	7	2	Повышение ИПС, ЛСК в норме	Нормализация ИПС
С., муж. 14 лет	ГБН эпизодические, 2 раза в неделю	Уменьшение интенсивности и частоты ГБ до 1 раза в неделю	6	1	Повышение ИПС, ЛСК в норме	Нормализация ИПС

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала; ГБ — головные боли; ГБН — головные боли напряжения; ЛСК — систолическая линейная скорость кровотока; ИПС — индекс периферического сопротивления церебрального артериокапиллярного русла.

(у двоих). Проведенная терапия способствовала нормализации показателей ПС (у 6), а также ЛСК — у двух пациентов с изначальным его снижением. Нарушения регуляции церебральной гемодинамики — один из факторов патогенеза головных болей у детей и подростков. Неинвазивный метод УЗДГ позволяет не только определить тип регуляторных нарушений церебральной гемодинамики, но и проследить динамику их изменений на фоне лечения [4, 6]. Следует отметить, что отчетливая положительная динамика в группе пациентов на фоне лечения антигипоксантами прослеживалась

в случаях исходного повышения значений ПС, указывавших на преобладание повышенного периферического сопротивления на уровне артериокапиллярного русла. После курса препарата отмечалась нормализация ПС, что сопровождалось существенным уменьшением частоты и интенсивности головных болей, исчезновением церебрастенических симптомов у обследованных пациентов. Актовегин имеет перспективы для применения его в межприступном периоде у детей и подростков с первичными головными болями, однако это положение требует фактических доказательств и дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hershey A.D., Powers S.W., Winner P., Kabbouche M.A. Pediatric Headaches in Clinical Practice. — London: Wiley-Blackwell, 2009. — 223 p.
2. World Health Organization (2000). Headache disorders and public health / Education and management implications. — Geneva: WHO, 2004. — 11 p.
3. Неврология для врачей общей практики / под ред. А. М. Вейна. — М.: Эйдос Медиа, 2001. — 502 с.
4. Нестеровский Ю. Е. Дифференцированная диагностика и лечение первичных головных болей детского возраста. Современные аспекты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.: РГМУ, 2006. — 32 с.
5. Ноговицын В. Ю., Нестеровский Ю. Е., Осипова Г. Н. и др. Полиморфизм электроэнцефалографического паттерна доброкачественных эпилептиформных нарушений в детстве // Журн. неврологии и психиатрии. — 2004; 104 (10): 48–56.
6. Нестеровский Ю. Е., Петрухин А. С., Горюнова А. В. Дифференциальная диагностика и лечение головных болей дет-

- ского возраста с учетом состояния церебральной гемодинамики // Журн. неврологии и психиатрии. — 2007; 107 (1): 11–15.
7. Феничел Д. М. Педиатрическая неврология. Основы клинической диагностики / пер. с англ. под ред. Н. Н. Заваденко. — М.: Медицина, 2004. — 636 с.
8. Штарк М. Б., Павленко С. С., Скок А. Б., Шубина О. С. Биопуправление в клинической практике // Неврологический журнал. — 2000; 4: 52–56.
9. Bakola E., Skapinakis P., Tzoufi M. et al. Anticonvulsant drugs for pediatric migraine prevention: an evidence-based review // Eur. J. Pain. — 2009; 13: 893–901.
10. Шерман И. Р., Еванс С., Арена Д. Временная зависимость между болевым синдромом и мышечным напряжением: новые направления в лечении биологической обратной связью // Биопуправление. — 1993; 3: 109–114.

Е.Ю. Радциг

Российский государственный медицинский университет, Москва

Эмпирическая терапия хронического кашля у детей

Контактная информация:

Радциг Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РГМУ

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1, тел.: (495) 959-87-58, e-mail: radena@rambler.ru

Статья поступила: 28.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Статья посвящена проблеме хронического кашля у детей: причинам его появления; препаратам для купирования кашля, а также способам введения лекарственных средств (системный, ингаляционный). Анализируется эффективность применения многокомпонентных гомеопатических препаратов (в частности, сиропа Стодал) в лечении различных видов кашля у детей.

Ключевые слова: дети, хронический кашель, лечение.

170

По данным ряда зарубежных авторов, хронический кашель встречается у 7–10% детей [1–5]. Он сопровождается множеством заболеваний разнообразной этиологии, кроме того, способствует развитию стрессовых ситуаций у детей и их родителей. В руководствах для практических врачей рекомендуется не забывать о психогенной природе хронического сухого кашля, особенно если у пациента не прослеживаются катаральные явления, и уточнять данные анамнеза о наличии хронической бронхолегочной патологии. Это важно для выбора терапии, нацеленной на эффективное купирование указанного симптома.

Кашель — неспецифическое проявление дисфункции дыхательных путей, которое может возникать в результате самых различных процессов (рис. 1). Патогенез многих состояний, сопровождающихся хроническим кашлем, включает воспалительный процесс в различных отделах дыхательного тракта (полость носа, глотка, гортань, трахея, бронхи, легкие). Вместе с тем, вызывать хронический кашель могут и врожденные аномалии развития органов средостения, инородные тела в дыхательных путях, заболевания желудочно-кишечного тракта (различные типы рефлюкса). Возможно и сочетание патологии, когда у одного пациента кашель вызывается двумя (у 18–62% больных) или тремя (до 42%) причинами. Кашель бывает рефлексорным, ирритатив-

ным (например, при активном, пассивном курении или пребывании в задымленном помещении или местности) и психогенным. Кроме того, сухой кашель может быть вызван раздражением стенок слухового прохода (серная пробка или туалет слухового прохода), а также инфекционными заболеваниями, которые сопровождаются хроническим сухим кашлем (хламидийная инфекция, туберкулез, коклюш). По данным Роспотребнадзора РФ, за 11 мес 2010 г. зарегистрировано 3980 случаев заболевания коклюшем, что на 11% больше аналогичного периода в 2009 г. (3589); показатель заболеваемости — 2,8 на 100 тыс. населения (в 2009 г. — 2,53) [6]. Указанные заболевания невозможно диагностировать только на основании сбора анамнеза и общего осмотра. Необходимо углубленное обследование, включающее суточную рН-метрию; иммунологические и аллергические тесты; оценку функции внешнего дыхания (в том числе с провокационными тестами на скрытый бронхоспазм); рентгенологическое, эндоскопическое и оториноларингологическое исследования. На проведение подобных мероприятий необходимы время, денежные средства и нарушение обычного режима дня ребенка, поэтому не всегда необходимые обследования проводятся в полном объеме. До установления точной причины, вызвавшей заболевание, назначенное лечение расценивается как эмпирическое или симптоматическое.

Ye.Yu. Radtsyg

Russian State Medical University, Moscow

Empiric treatment of chronic cough in children

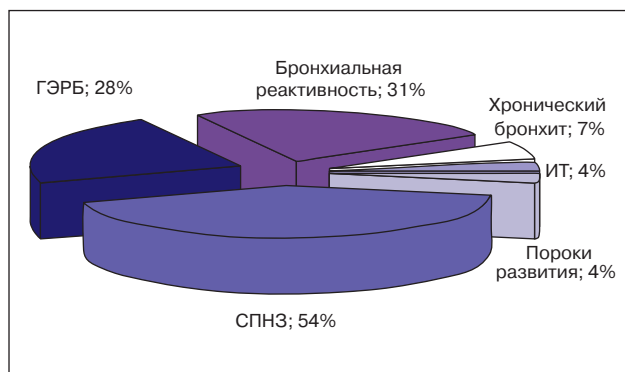
The article describes the problem of chronic cough in children: the reasons of its onset, drugs for cough stopping and ways of drugs introduction (systemic one and inhalations). The efficacy of multicomponent homeopathic drugs (particularly the syrup Stodal) in treatment of different types of cough in children is analyzed.

Key words: children, chronic cough, treatment.

В последнее время, учитывая высокий процент аллергизации детей, в качестве эмпирического противокашлевого средства чаще стали применять малые (низкие) и средние дозы ингаляционных кортикостероидов (ИКС) [3, 4]. Основой послужило использование ИКС как мощного противовоспалительного агента, воздействующего на все типы воспалительных реакций. ИКС назначают детям с хроническим сухим кашлем неясной этиологии (в случае отрицательных результатов многочисленных обследований). Некоторые авторы полагают, что ингаляции кортикостероидов — топическая терапия, приводящая к облегчению симптомов у многих пациентов [3]. Кроме этого, отсутствие эффекта на фоне таких ингаляций позволяет «отбирать» больных для более углубленного обследования.

Есть и противники подобного подхода [4]. Соглашаясь, что до 10% детей продолжают кашлять более 3 нед, например, после перенесенного и пролеченного эпизода ОРВИ (в зарубежной литературе даже предложили термин «поствирусный» кашель [3–5]), подчеркивают, что среди этой выборки есть дети, у которых кашель ухудшается ночью или после пребывания на холодном воздухе. В подобных ситуациях трудно ожидать эффекта от противоастматической терапии [4]. Многим из таких детей ставят диагноз «бронхиальная астма», и это можно считать гипердиагностикой. По многолетним наблюдениям [4], кашель, продолжающийся более 4–8 нед, может быть следствием перенесенной вирусной инфекции или коклюшной этиологии, поэтому «противоастматическое» лечение малоэффективно. Нет сомнения, что дети с ато-

Рис. 1. Причины хронического кашля у детей



Примечание. СПНЗ — синдром постназального затекания; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ИТ — инородное тело.

пической астмой (с обратимой обструкцией дыхательных путей) кашляют больше, и что усиление кашля похоже на начало приступа.

По данным М. Shields, группа детей с влажным кашлем лечилась противоастматическими препаратами, а на самом деле причиной был хронический бактериальный бронхолит [4]. Таким детям следовало назначить курс антибактериальной терапии. Следует помнить, что причины кашля различны и для их установления необ-

СТОДАЛЬ®

**Кашель — разный,
а СИРОП — один!**



- ▶ Уменьшает интенсивность сухого кашля
- ▶ Ускоряет переход сухого кашля во влажный
- ▶ Улучшает отхождение мокроты при влажном кашле

Рис. 2. Суммарная оценка выраженности кашля у детей

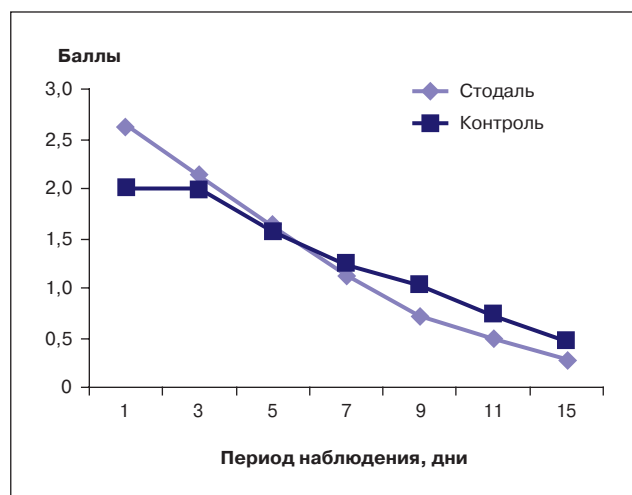
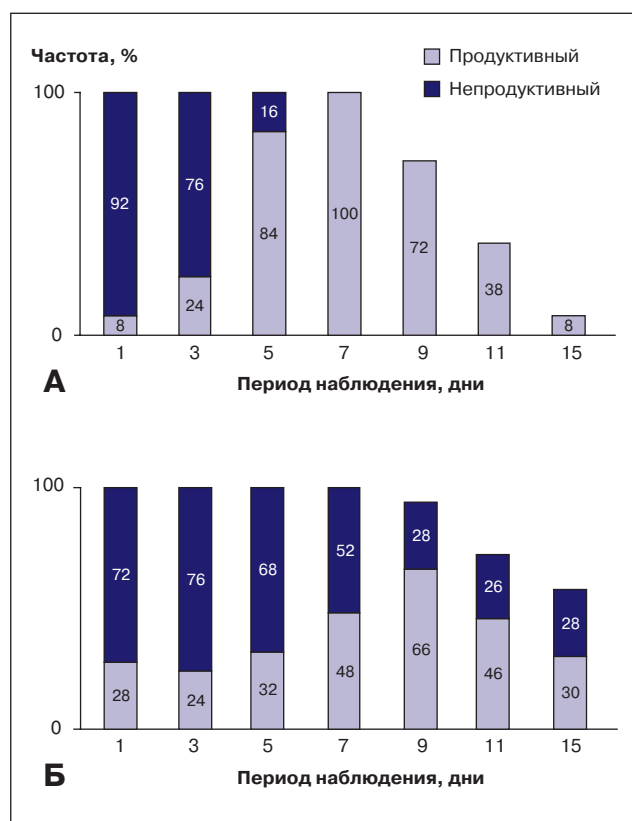


Рис. 3. Изменение характера хронического кашля у детей, получавших препарат Стодаль (А), и детей контрольной группы (Б)



ходимы специальные обследования, также как и индивидуальный подход к больному. Этиотропное и патогенетическое лечение, безусловно, предпочтительнее. В то же время наблюдают вполне здоровых детей с хроническим изолированным (без хрипов) сухим кашлем, которым ставят диагноз «неспецифический хронический кашель». Естественно, таких детей включают в группу риска по развитию бронхиальной астмы, а дальнейшие исследования бронхоальвеолярного отделяемого и мокроты показывают у них наличие эозинофильного воспаления. Анализ 11 систематизированных обзоров лечения изолированного неспецифического кашля у таких детей показал, что использование ИКС в этих случаях неэффективно [4].

Обзор отечественной литературы не выявил рекомендаций к массовому назначению ИКС в качестве противокашлевой терапии в отсутствие признаков дыхательной недостаточности [7]. Широко используются мукоактивные и противовоспалительные препараты [8], а в последние годы и натуропатические препараты. В эту большую группу, помимо препаратов природного происхождения, широко и давно используемых врачами и родителями, входят гомеопатические средства. Для удобства врачей, не владеющих основами гомеопатического метода лечения, на рынке предлагаются комплексные гомеопатические препараты. Один из них — сироп от кашля Стодаль (Лаборатория Буарон, Франция). Состав препарата обеспечивает воздействие на кашель различной этиологии и все его виды (влажный и сухой, острый и хронический), что подтверждено рядом клинических наблюдений в России и за рубежом [9, 10]. При хроническом кашле эффективность применения препарата составила 97%. Использование препарата Стодаль при лечении сухого кашля способствовало быстрому его переходу к продуктивному (рис. 2), а затем полному исчезновению симптома (рис. 3). Заметим, что в случае хронического кашля допустимо пролонгирование приема препарата до 10–14 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос, как и какими средствами лечить кашель продолжает обсуждаться. Окончательное решение при этом принимает врач в зависимости от конкретной клинической ситуации, проведя тщательный дифференциальный диагноз и остановившись на единственно правильном. Учитывать следует не только принадлежность назначаемого лекарственного средства к определенной группе, но и способ приема пациентом лекарственного средства (ингаляционный или пероральный). Главное, чтобы применяемое средство было эффективно и безопасно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Braman S.S. Common causes of chronic unexplained cough // *Pulm. Perspect.* — 1995; 95: 4–6.
2. Kameiri R.K. Chronic cough in children // *Pediatr. Clin. North Am.* — 1991; 38 (3): 593–605.
3. Thomas M. This house believes that chronic dry cough should be treated with inhaled corticosteroids (PRO) / *Acta Paediatrica Abstracts Abstracts from II Excellence in Paediatrics conference.* — London, UK, 2–4 декабря 2010. — P. 36.
4. Shields M. This house believes that chronic dry cough should be treated with inhaled corticosteroids (CON) / *Acta Paediatrica Abstracts Abstracts from II Excellence in Paediatrics conference.* — London, UK, 2–4 декабря 2010. — P. 37.
5. Scadding G. Interactions between upper and lower airway / *Acta Paediatrica Abstracts from II Excellence in Paediatrics*

conference. — London, UK, 2–4 декабря 2010. — P. 35.

6. URL: <http://www.rospotrebnadzor.ru>

7. Педиатрия. Национальное руководство. Том 2 / под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1024 с.

8. Зайцева О.В. Рациональный выбор мукоактивных препаратов в лечении кашля у детей // *РМЖ.* — 2009; 19: 12–16.

9. Селькова Е.П., Радциг Е.Ю., Богомилский М.Р. Эффективность комплексных гомеопатических препаратов в период сезонного всплеска заболеваемости // *Consilium medicum. Педиатрия.* — 2007; 2: 17–22.

10. Радциг Е.Ю. Кашель у детей: дифференциальный диагноз и лечение // *Consilium medicum. Педиатрия.* — 2009; 1: 24–29.

Е.Г. Цимбалова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Хронические запоры у детей

Контактная информация:

Цимбалова Екатерина Георгиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-15-82, e-mail: tsimbalova@list.ru

Статья поступила: 04.04.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В статье обсуждаются вопросы классификации, анатомо-физиологических особенностей и патогенетических аспектов формирования хронических запоров у детей. Проведен анализ проблем диагностики хронических запоров, а также их лечения с применением спазмолитической терапии.

Ключевые слова: дети, хронические запоры, диагностика, лечение.

Хронические запоры имеют широкую распространенность, поэтому представляют собой важную медико-социальную проблему. Редкие обращения родителей, особенно детей старшего возраста и подростков, к врачу и недостаточные знания о данной патологии самих педиатров приводят не только к развитию осложнений (энкопрез), каловой интоксикации, снижению качества жизни детей, но и социальной дезадаптации и самоизоляции ребенка. Конституционный синдром у детей в 95% случаев обусловлен функциональными запорами, что позволяет на ранних этапах заболевания при правильной диагностике и адекватной терапии полностью вылечить ребенка [1].

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о высокой распространенности запоров. В развитых странах запорами страдают 30–50% взрослого трудоспособного населения, а в возрасте старше 60 лет количество страдающих запорами различной степени выраженности достигает до 60% [2, 3]. У детей частота запоров варьирует от 0,3 до 28%. В России эпидемиологических исследований не проводилось, но считается, что запорами страдают 10–25% детского населения [4].

Диагностика и лечение хронических запоров затруднены в связи с отсутствием единых представлений о патогенезе, классификации и принципах терапии. По мере развития медицины и совершенствования методов исследования моторики толстой кишки взгляды на запоры менялись. Несмотря на очевидный прогресс в изучении деятельности толстой кишки, следует

признать, что наши знания о ее функциях, регуляции, взаимодействии с другими органами остаются недостаточными. Особенно важно наличие взаимосвязи между нарушениями кишечной микрофлоры, функциональными расстройствами билиарного тракта, поджелудочной железы, желудка, тонкой и толстой кишки.

Терминология

Запор — нарушение функции кишечника, проявляющееся увеличением интервалов между дефекациями (по сравнению с индивидуальной нормой) или систематически недостаточном опорожнении кишечника.

Согласно Римским критериям III (2006), функциональный запор — это расстройство толстого кишечника, проявляющееся периодически трудной, нечастой или неполной дефекацией, которое не соответствует критериям синдрома раздраженного кишечника (СРК) [5]. По мнению экспертов Американской ассоциации гастроэнтерологов, боль в животе также можно считать проявлением запора, если больной использует слабительные, в противном случае ее следует расценивать как один из симптомов СРК [6].

Диагностические критерии функционального запора (Римский консенсус III) отмечаются, по крайней мере, один раз в неделю в течение, по крайней мере, 2 мес до постановки диагноза и включают:

- 2 или менее произвольных дефекаций в неделю;
- по крайней мере, 1 эпизод недержания кала в неделю;
- указание на принятие вынужденной позы или чрезмерной волевой задержки стула;

Ye.G. Tsymbalova

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

Chronic constipation in children

The article discusses questions of classification, anatomic and physiological peculiarities and pathogenetic aspects of chronic constipations forming in children. The problems of diagnostics of chronic constipation and its treatment with spasmolytics are analyzed.

Key words: children, chronic constipation, diagnostics, treatment.

- признаки болезненной или затрудненной моторики кишечника;
- наличие объемных фекальных масс в прямой кишке;
- наличие стула очень большого диаметра.

Следует отметить, что названные выше критерии «работают» у детей старшего возраста. При этом основное значение придается увеличению интервалов между дефекациями в отличие от взрослых, когда в первую очередь учитывают длительность самого акта. В разном возрасте частота стула у детей различна: например, у новорожденного она обычно совпадает с числом кормлений. Д. Лемо и О. Брук, изучая частоту дефекаций у детей в возрасте от 3 дней до 2 лет жизни, показали, что частота стула колеблется от 4 дефекаций в день в течение 1-й нед жизни до 2 раз в день в двухлетнем возрасте [7]. В исследовании Л. Вевера и Х. Стейнера, в котором принимали участие 350 детей в возрасте от 1 года до 4 лет, частота стула в среднем составляла 1,6 раз в день на первом году жизни и 1,2 раза — в 4 года [8]. При исследовании новорожденных и грудных детей в возрасте от 2 до 20 нед, половина которых находилась на грудном вскармливании, а другая — на искусственном, было выявлено, что у 93% детей частота стула составляла от 1 до 7 раз в день. Дети, находившиеся на грудном вскармливании, имели большую частоту стула, но к 16 нед различия между группами исчезли, частота стула составила 2 раза в день [9]. Недостаточное опорожнение кишечника, отмечающееся в течение длительного времени, также считается одним из важных симптомов хронических запоров у детей. Плотные каловые массы, большой объем, так называемый «овечий кал» затрудняют и удлинляют акт дефекации. У грудных детей в возрасте до 6 мес считается нормальным кашицеобразный стул, с 6 мес — кашицеобразный и полуоформленный, а с 2 лет у детей стул должен быть оформленным. Удлинение продолжительности акта дефекации и длительное натуживание во время него более информативны в старшем возрасте и у детей-подростков, когда частота стула составляет 1 раз в 1–2 дня.

Факторы риска

Факторы риска развития запоров у детей разнообразны. В первую очередь, необходимо отметить отягощенный по гастроэнтерологической патологии семейный анамнез. При наличии у родителей хронических запоров частота развития запоров у детей составляет 52% [10]. Патологическое течение беременности и родов может привести к гипотоническим состояниям кишечника у детей и, как следствие, запорам. Недостаточное потребление воды детьми, находящимися на грудном вскармливании, часто приводит к изменению консистенции стула и уменьшению частоты дефекаций. К развитию запоров также приводит переход на смешанное или искусственное вскармливание, смена смеси. У детей среднего возраста среди причин, приводящих к запорам, чаще других отмечаются нарушение режима и характера питания, гиподинамия, кишечные инфекции, сопутствующие заболевания. В дошкольном и школьном возрасте встречаются условно-рефлекторные запоры, которые возникают при поступлении детей в детский сад или школу. Развитие хронических запоров возможно при назначении нестероидных противовоспалительных средств, антацидных препаратов, препаратов висмута, мочегонных средств, сорбентов [11]. При обследовании детей с жалобами на отсутствие стула в первую очередь необходимо исключить органические поражения толстой кишки (болезнь Гиршпрунга, долихомегаколон), механическую обструкцию кишечника.

Классификация

В настоящее время нет общепринятой классификации запоров у детей. Наиболее распространенной остается классификация А.И. Лёнюшкина, которая более полно учитывает причины запоров и специфику детского возраста. По этиопатогенетическому признаку выделяются следующие типы хронических запоров:

- алиментарные, возникающие при нарушении пищевого режима, неполноценном питании, недостаточном потреблении жидкости и витаминов группы В;
- дискинетические — гипотонические и гипертонические (спастические), в основе которых лежит нарушение моторики толстой кишки;
- органические, возникающие при наличии пороков развития спинного мозга, болезни Гиршпрунга, долихохиме, пресакральных опухолях, рубцах в области заднего прохода и аноректальной зоны;
- условно-рефлекторные, развивающиеся при систематическом подавлении позыва на дефекацию, нервно-психогенных причинах, стрессах. Развитие рефлекторного типа запоров возможно при парапроктитах, трещинах заднего прохода;
- интоксикационные, встречающиеся при острых или хронических интоксикациях ядовитыми веществами, а также медикаментами [12].

По механизму развития выделяют 3 вида хронических запоров:

- кологенный (снижение пропульсивной активности и замедление транзита каловых масс по толстой кишке);
- проктогенный (нарушение пассажа каловых масс по ректосигмоидному отделу);
- смешанный.

Обычно выделяют 3 стадии развития хронических запоров.

Компенсированная стадия:

- стул 1 раз в 2–3 дня, как правило, самостоятельный, но с чувством неполного опорожнения кишечника и метеоризмом;
- позывы на дефекацию сохранены;
- запор корректируется диетой.

Субкомпенсированная стадия:

- запор по 3–7 дней;
- дефекация после приема слабительных или очистительной клизмы;
- возможны вздутие и боли в животе.

Декомпенсированная стадия:

- запор более 7–10 дней;
- отсутствуют позывы на дефекацию;
- вздутие и боли в животе, каловая интоксикация;
- запор устраняется только после сифонной клизмы.

Необходимо отметить, дети в стадии декомпенсации нуждаются в госпитализации для проведения комплексного обследования, проведения сифонных клизм и других лечебных мероприятий.

Патогенез

Для понимания патогенеза хронических запоров необходимо знание процессов, лежащих в основе нормальной дефекации [13]. В акте дефекации принимает участие комплекс механизмов и анатомических структур, к которым относятся прямая кишка, мышцы тазового дна, группа мышц внутреннего и наружного анального сфинктера, а также автономная и вегетативная нервная система, кора головного мозга. Наружный и внутренний сфинктеры, окружающие анальный канал, и лонно-прямокишечная мышца образуют аноректальный угол, который в покое составляет 80–105°. При акте дефекации каловые массы проникают в прямую кишку и сопри-

касаются со слизистой оболочкой, раздражая нервные рецепторы. Растяжение прямой кишки, повышение давления в ней и раздражение рецепторов вызывает расслабление внутреннего анального сфинктера, что приводит к возникновению позыва на дефекацию. При этом наружный анальный сфинктер остается сомкнутым. Дефекация происходит произвольно под контролем коры головного мозга: лонно-прямокишечная мышца расслабляется, тазовое дно опускается, аноректальный угол расширяется, наружный анальный сфинктер расслабляется и происходит удаление каловых масс. У новорожденных и грудных детей роль коры головного мозга еще не развита, и акт дефекации происходит при расслаблении внутреннего анального сфинктера [14]. В патогенезе хронических запоров можно выделить несколько моментов:

- замедление продвижения каловых масс по кишечнику;
- слабость внутрибрюшного давления;
- нарушение дефекации.

Замедление движения каловых масс и слабость внутрибрюшного давления более характерны для детей старшего возраста и подростков. Движение каловых масс в кишечнике обеспечивают 4 типа сокращения: *сегментирующие движения* (локальные сокращения, которые перемешивают каловые массы, но не способствуют их движению по кишечнику); *перистальтические* (осуществляют продвижение содержимого кишечника); сравнительно редко (3–4 раза в сут) отмечаются *массо-сокращения* (охватывают большую часть кишки и обеспечивают ее опорожнение); *антиперистальтические* (способствуют перемешиванию содержимого кишечника). Ослабление перистальтических и массо-сокращений вызывают затруднение опорожнения кишечника. Обычно при этом происходит усиление сегментирующих и антиперистальтических сокращений, что также приводит к затруднению продвижения каловых масс по кишечнику [15].

Преобладание сегментирующих сокращений вызывает фрагментацию стула и усиливает болевой синдром. Гипер- и гипомоторные нарушения перистальтики кишечника могут быть изолированными или сочетаться с нарушениями дефекации и сенсорной чувствительности кишечника. Слабость внутрибрюшного давления не позволяет осуществлять давление на кишечник и стимулировать перистальтику.

Нарушение дефекации — основной механизм в патогенезе хронических идиопатических запоров у детей раннего возраста [16]. Для осуществления дефекации требуется не только полное расслабление мышц тазового дна, внутреннего и наружного сфинктеров, но и их совместное координированное действие. Спазм мышц тазового дна, лонно-прямокишечной мышцы, внутреннего анального сфинктера приводит к задержке кала в прямой кишке. Механизм «сдерживающих» или условно-рефлекторных запоров у детей дошкольного и школьного возраста напрямую связан с нарушениями акта дефекации. При смене места жительства, детского сада или школы, неудобном туалете ребенок сдерживает позыв на дефекацию, что приводит к переполнению прямой кишки, увеличению объема и уплотнению каловых масс. Когда происходит акт дефекации, каловые массы большого объема вызывают перерастяжение ануса, появление линейных трещин с сильным болевым синдромом. В сознании ребенка закрепляется боль при акте дефекации, и ребенок сознательно перестает ходить в туалет. Постепенно развивается длительная задержка стула, растяжение просвета кишечника, снижение сенсорной чувствительности. Постоянное напряжение мышц тазо-

вого дна и наружного анального сфинктера приводит к их гипотонии и последующему развитию недержания кала.

Клиническая картина

Симптоматика хронических запоров у детей разнообразна. Основными жалобами являются редкий стул или его отсутствие, чувство неполного опорожнения кишечника, изменение консистенции стула, боль в животе, метеоризм, вздутие живота, энкопрез, болезненная дефекация, кровь в стуле, парадоксальные поносы. Первые три признака присутствуют практически у всех детей с хроническими запорами. Боль в животе не является специфическим признаком хронического запора и отмечается приблизительно в половине случаев. Болезненная дефекация обычно наблюдается при прохождении твердых каловых масс большого диаметра, что приводит к перерастяжению стенки кишки и образованию трещин слизистой анального канала. Кровь в стуле, которая отмечается в этих случаях, обычно бывает в небольшом количестве, алого цвета и располагается на каловых массах в виде прожилок. Энкопрез (термин был предложен С. Вессенбергом в 1926 г.), или каломазание — один из важных симптомов хронического запора, являющийся прогностическим неблагоприятным признаком. В течение длительного времени энкопрез рассматривался одним из симптомов психиатрической патологии, и дети лечились у психологов и психиатров без положительного эффекта. Каломазание редко встречается у детей до 3 лет. По данным Медицинского центра Индианаполиса, средний возраст детей с энкопрезом составляет 9 лет [17]. Вторичному энкопрезу — «парадоксальному недержанию кала» (термин А.И. Лёнюшкина) обычно предшествует длительная задержка каловых масс [12]. При достаточном опорожнении кишечника недержание кала прекращается на 2–3 дня, а затем постепенно появляется вновь. Помимо этих симптомов, у детей с хроническими длительно протекающими запорами отмечаются другие внекишечные проявления: общая слабость, вялость, головная боль, быстрая утомляемость. Дети становятся невнимательными, отстают по школьной программе, у них также отмечаются явления вегетососудистой дистонии. Все эти жалобы можно считать проявлениями каловой интоксикации, которая отмечается в 70–80% случаев [18].

Обследование

Клиническое обследование детей с запорами должно быть комплексным. В первую очередь, необходим детальный сбор анамнеза с уточнением времени начала и динамики заболевания, характеристики частоты и консистенции стула. Необходимо уточнить, есть ли у ребенка кровь в стуле, болезненная дефекация, энкопрез. При осмотре обращают внимание на вздутие живота, при пальпации кишечника в сигмовидной кишке иногда можно пальпировать каловые камни. Обязателен осмотр крестцовой области и промежности. При видимых изменениях в этих областях (недостаточное расстояние между крыльями подвздошной кости, недоразвитие ягодичных мышц) необходимо исключить пороки развития спинного мозга и позвоночного столба. Осмотр промежности позволяет исключить атрезию ануса, пороки развития анальной области и мочеполовой системы. Всем детям с хроническими запорами необходимо проводить пальцевое исследование. При этом определяют состояние ампулы прямой кишки, силу сфинктерного аппарата, наличие зияния после извлечения пальца. Уже на этой стадии обследования проводится дифференциальный диагноз с болезнью

Гишпрунга, поражениями спинного мозга, стенозами ануса и другими органическими пороками развития.

Лабораторные методы диагностики при хронических запорах включают общий анализ крови, копрологическое исследование, анализ кала на дисбактериоз, анализ кала на яйца глистов. Для определения состояния стенки дистального отдела толстой кишки, ее толщины и мышечного слоя показано проведение УЗИ толстого кишечника [19]. Рентгенорадиологические исследования позволяют оценить структурное и функциональное состояние кишечника. Одним из наиболее информативных методов выявления структурных изменений толстой кишки остается ирригография. Наличие суженной зоны в дистальном (ректосигмоидном) отделе толстой кишки, воронкообразно переходящей в супрастенотическое расширение, позволяет диагностировать болезнь Гишпрунга [20]. Расширение прямой и сигмовидной кишки, сглаживание гаустр, медленная эвакуация свидетельствуют в пользу хронических запоров атонического типа. Усиление гаустрации и повышение тонуса прямой и сигмовидной кишки выявляются при хронических запорах спастического типа, при которых диаметр кишки и ее форма остаются в пределах нормы.

Сфинктероманометрия позволяет выявить нарушение функции аноректальной зоны; определить порог ректальной чувствительности (минимальный объем, необходимый для появления ощущения заполнения кишечника — ≥ 25 мл), минимальный объем для расслабления внутреннего анального сфинктера (объем, при котором возникает первый позыв на дефекацию в норме составляет 10–20 мл), порог для постоянного позыва на дефекацию (объем, необходимый для появления постоянного позыва — ≥ 220 мл) и максимально переносимый объем — 110–280 мл [21].

Лечение

Терапия детей с запорами требует от врача индивидуального подхода в каждом конкретном случае. При непродолжительных по времени запорах для достижения положительного эффекта достаточно изменить характер питания. Изменения характера питания и качества пищи, увеличение количества жидкости, изменения образа жизни с увеличением физической нагрузки — все эти факторы в большинстве случаев приводят к нормализации стула и улучшению качества жизни. В питание необходимо включить пищевые волокна, фрукты, овощи, в состав которых входит целлюлоза; при ослаблении моторной функции кишечника — желчные пигменты, сахаристые вещества, холодные блюда, клетчатку. Правильный режим питания и питьевой режим необходимы и матери, если ребенок находится на грудном вскармливании. В рацион грудных детей вводят фруктовое пюре: яблочное, абрикосовое, персиковое, пюре из чернослива, а также достаточный объем жидкости. При простых запорах можно использовать смеси, обогащенные олигосахаридами и содержащие пробиотики. Детям старше одного года при непродолжительных запорах возможно добавление в питание пшеничных отрубей [22].

Дети, которые долго страдают запорами и/или имеют энкопрез, нуждаются в длительном и систематическом лечении. Кроме диетотерапии, в этих случаях показаны медикаментозные средства, очистительные и гипертонические клизмы, физиотерапия.

Медикаментозная терапия включает назначение слабительных препаратов, прокинетики, препаратов для коррекции дисбиоза, метаболитную терапию. Слабительные средства относятся к препаратам, которые достаточно

часто родители самостоятельно применяют при лечении запоров до обращения к врачам.

Слабительные препараты разделяют на 3 основные группы:

1. Увеличивающие объем содержимого кишечника (агар-агар, морская капуста, льняное семя, метилцеллюлоза, целлюлоза).
2. Осмотические слабительные
 - солевые слабительные (натрия сульфат, магния сульфат);
 - дисахариды (лактолоза);
 - полимеры (макрогол).
3. Стимулирующие слабительные (антрахиноны и дифенолы) вызывают раздражение рецепторов слизистой оболочки толстой кишки.

Из осмотических слабительных препаратов наиболее часто в педиатрической практике используется лактулоза. Лактулоза не расщепляется и не всасывается в тонкой кишке. Толстую кишку препарат достигает в практически неизменном виде, где в процессе бактериального разложения распадается на короткоцепочечные жирные кислоты (молочную, уксусную, пропионовую, масляную). Это приводит к нормализации микрофлоры, повышению осмотического давления в просвете кишки, увеличению общего объема биомассы, снижению pH в просвете толстой кишки. Стимуляция кишечной моторики обеспечивается за счет увеличения объема каловых масс и прямого действия на кишечную стенку [23]. Лактулоза способствует восстановлению нормального состава микрофлоры кишечника не менее чем у 79% пациентов [24]. Увеличивая осмотическое давление в кишечнике примерно в 4 раза, лактулоза обладает менее выраженным осмотическим эффектом, чем неабсорбируемые соли, увеличивающие осмотическое давление в десятки раз. Такое небольшое повышение давление уменьшает потерю воды организмом и всасывание воды в толстой кишке. Так как лактулоза не расщепляется в тонкой кишке, ее применение не влияет на электролитный состав крови и не приводит к потере электролитов через желудочно-кишечный тракт. Эти два фактора имеют большое значение у новорожденных и грудных детей, склонных к развитию экзикоза. Также имеет значение стимулирование лактулозой роста ацидофильной флоры, в результате чего угнетается размножение протеолитических микроорганизмов и уменьшаются проявления каловой интоксикации у детей с хроническими запорами [25].

Макрогол — изоосмотическое слабительное средство, представляет собой длинные линейные полимеры, удерживающие посредством водородных связей молекулы воды, которая разжижает каловые массы, облегчает их эвакуацию и косвенно воздействует на перистальтику, не вызывая раздражающего эффекта. Не всасывается из пищеварительного тракта. Действие препарата развивается через 24–48 ч после приема. Детям в возрасте от 1 до 6 лет назначают по 1–2 саше/сут (предпочтительно утром). Содержимое саше предварительно растворить в 50 мл воды [26].

Следующая группа препаратов — стимулирующие слабительные (антрахиноны — препараты сенны и дифенолы — бисакодил, натрия пикосульфат). Однако применение антрахинонов (препараты сенны) ограничивают в детском возрасте, так как они имеют ряд побочных эффектов: аллергические реакции, лекарственная диарея с метаболическими нарушениями, меланоз толстой кишки, привыкание при длительном применении. В этой связи в Германии с 1996 г. антрахиноны не рекомендованы к применению у беременных, в период лактации и у детей в возрасте до 10 лет [27].



Бускопан®

**Останавливает спазмы,
останавливает боль!**

- Быстрое устранение боли
- Направленное действие
- Натуральная основа



Boehringer
Ingelheim

125 years more health

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 3
тел.: (495) 411 78 01; факс: (495) 411 78 02

www.buscopan.ru

**Бускопан® — препарат выбора
при боли и спазмах в области живота**

Суппозитории ректальные П N014739/01 от 14.04.2009
Таблетки, покрытые оболочкой П N014393/01 от 04.08.2010
Имеются противопоказания. Перед применением необходимо внимательно
ознакомиться с инструкцией либо проконсультироваться со специалистом.

Достаточно широко и на протяжении длительного времени (более 50 лет) используются стимулирующие слабительные из группы дифенолов (натрия пикосульфат и бисакодил), эффективность и безопасность которых была подтверждена многочисленными международными клиническими исследованиями. Результаты одного из последних исследований были продемонстрированы на ежегодных международных гастроэнтерологических конференциях в 2010 г. в США (Нью-Орлеан) и Европе (Барселона). Было доказано, что лечение хронического запора у взрослых пикосульфатом натрия улучшает функцию кишечника, которая проявляется в повышении частоты и регулярности опорожнения кишечника в течение всего времени приема. Эффективность наблюдалась в течение всех 4 нед исследования (без признаков привыкания). Натрия пикосульфат улучшал качество жизни, самочувствие пациентов, повышал их повседневную активность [28].

При лечении хронических функциональных запоров часто применяются препараты, влияющие на моторику толстой кишки. К этой группе лекарственных препаратов относятся избирательные спазмолитики и прокинетики. У больных с синдромом спастических запоров есть основания ожидать успеха от лечения спазмолитическими препаратами, тогда как прокинетики (цизаприд, домперидон) с успехом применяют у больных с атоническим запором [29].

Прокинетики — лекарственные препараты, которые оказывают первично стимулирующее действие на пропульсивную активность толстой кишки. В отличие от прокинетиков спазмолитики оказывают различные действия на мышечные волокна толстой кишки, но результат их действия один — подавляют сокращение гладкой мускулатуры кишечника. Спазмолитики не только купируют боль, но также способствуют восстановлению пассажа содержимого и улучшению кровоснабжения стенки органа [30]. Их назначение не сопровождается непосредственным вмешательством в механизмы болевой чувствительности и не затрудняет диагностику острой хирургической патологии.

В детском возрасте особенно важна безопасность лекарственных препаратов в сочетании с их высокой эффективностью и селективностью действия на гладкую мускулатуру кишечника. Чем более селективен препарат, тем меньшее число системных побочных эффектов он имеет [31]. М-холиноблокаторы — блокируют передачу нервного импульса на мышечное волокно (гиосцина бутилбромид — Бускопан, Берингер Ингельхайм), т.е. блокируют спазм на самом раннем этапе его возникновения.

Впервые препарат был зарегистрирован в Германии в 1951 г. В настоящее время он относится к наиболее изученным спазмолитическим препаратам. Важнейшее фармакологическое свойство Бускопана — его двойной спазмолитический эффект путем селективного связывания с мускариновыми рецепторами, расположенными на висцеральных гладких мышцах ЖКТ, и парасимпатический эффект блокирования нервных узлов через связывание с никотиновыми рецепторами, что обеспечивает избирательность подавления моторики ЖКТ [32]. Гиосцина бутилбромид вследствие высокой аффинности к мускариновым и никотиновым рецепторам распределяется главным образом в мышечных клетках органов брюшной полости и малого таза, а также в интрамуральных ганглиях органов брюшной полости. Поскольку препарат не переходит гематоэнцефалический барьер, частота системных антихолинергических (атропиноподобных) побочных реакций очень низкая и подобна плацебо [33].

Доказательством спазмолитического эффекта Бускопана является улучшение результатов инструментального исследования кишки при эндоскопическом и рентгенологическом исследовании, что продемонстрировано как увеличением просвета кишки, так и визуализацией полипов, дивертикулов, а также меньшей выраженностью болевых ощущений при проведении манипуляций [34, 35].

Различные формы введения препарата (свечи, таблетки) позволяют воздействовать на все звенья патогенеза хронических запоров. Ректальное применение гиосцина бутилбромида нормализует тонус анального сфинктера, а в сочетании с *per os* синергирует мышечные сокращения в прямой кишке и обеспечивает нормальный акт дефекации.

Из других спазмолитиков в детской практике применяются тримебутина малеата и мебеверин. Мебеверин оказывает антиспастический эффект, снижая проницаемость клеток гладкой мускулатуры для Na^+ , уменьшает отток K^+ , и постоянной релаксации или гипотонии не возникает. Детям в возрасте старше 12 лет — внутрь по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в сут за 20 мин до еды (утром и вечером), проглатывать целиком, запивая водой. Действие тримебутина малеата на ЖКТ связано с опосредованной агонист-активностью на периферические мю-, каппа- и дельта-опиатных рецепторов и высвобождением таких пептидов как мотилин, а также кишечных вазоактивных пептидов.

Особое место в лечении запоров занимают клизмы. По составу различают водные, солевые, масляные и травяные виды клизм. По концентрации солевого раствора можно выделить очистительные (1% раствор хлористого натрия — NaCl) и гипертонические клизмы (10% раствор NaCl). Максимальный объем вводимой жидкости при очистительных клизмах составляет 500 мл, при гипертонических — 200 мл. Сифонная клизма объемом 3–10 л (1% раствора NaCl) применяется у детей с длительными каловыми завалами, каловыми камнями. Количество вводимой жидкости должно быть равно количеству выводимой во избежание водной интоксикации. Вид клизмы и объем вводимой жидкости подбирают в каждом случае индивидуально. При длительных запорах и каловой интоксикации применение клизм предпочтительно в течение 3–4 нед. Педиатры чаще сталкиваются с условно-рефлекторными запорами, при которых можно ограничиться непродолжительным курсом данной терапии (5–10 дней) и небольшими объемами жидкости. Основной подход при подборе объема клизмы — определение ее минимального объема, при котором происходит дефекация (при аноректальной манометрии — минимальный объем, вызывающий позыв на дефекацию). При воспалительных изменениях в прямой кишке рекомендуются масляные клизмы. Лечение трещин анального канала, которые часто встречаются при «сдерживающих» запорах, необходимо проводить как можно раньше, так как они ухудшают течение заболевания.

В комплексном лечении хронических запоров также отмечают изменения микрофлоры кишечника. Наиболее часто встречается недостаточный рост лактобактерий. Добавление в терапию биопрепаратов позволяет получить ускоренный эффект, а длительное их применение — увеличивает продолжительность ремиссии. В лечении хронических запоров у детей часто используются препараты метаболического действия (глицин, Биотредин, Лимонтар, поливитамины). Хороший эффект дает применение физиотерапевтических методов лечения, криомассаж, ЛФК. При многолетних хронических запорах

и отсутствии адекватной терапии у детей развиваются необратимые изменения в стенках прямой кишки, а затем и вышележащих отделах, что приводит к необходимости хирургического лечения.

Заключение

Проблема хронических запоров в настоящее время является одной из актуальных в детской гастроэнтерологии. Лечение запоров представляет собой сложную задачу, которая требует от педиатра знания патофизио-

логии кишечника и особенностей детского возраста. Адекватная терапия, которую следует назначать как можно раньше, может значительно улучшить прогноз заболевания. Профилактические мероприятия, включающие сбалансированное питание с достаточным количеством овощей, клетчатки и пищевых волокон, достаточное количество жидкости, двигательную активность, и воспитание у детей позывов на дефекацию позволяют значительно снизить риск развития запоров в детском возрасте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Felt B., Brown P., Coran A. et al. Functional constipation and soiling in children // *Clin. Farm. Pract.* — 2004; 6: 709–730.
2. Kamm M.A., Lennard-Jones J.E. Constipation. — Petersfield (UK), Bristol (USA), 1994. — 402 p.
3. Rubin G., Dale A. Chronic constipation children // *BMJ.* — 2006; 333: 1051–1055.
4. Мазурин А.В., Цветкова Л.Н., Филин В.А. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии // *Педиатрия.* — 2000; 5: 19–22.
5. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology.* — 2006; 130 (5): 1377–1390.
6. Locke G.R., Pemberton J.H., Phillips S.F. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation // *Gastroenterology.* — 2000; 119 (6): 1761–1766.
7. Lemoh J.N., Brooke O.G. Frequency and weight of normal stools in infancy // *Arch. Dis. Child.* — 1979; 54 (9): 719–720.
8. Weaver L.T., Steiner H. The bowel habit of young children // *Arch. Dis. Child.* — 1984; 59 (7): 649–652.
9. Weaver L.T., Ewing G., Taylor L.C. The bowel habit of milk-fed infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1988; 7 (4): 568–571.
10. Алиева Э.И. Современные вопросы клиники, диагностики и лечения запоров у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — С. 5–6.
11. American Medical Association: Drug evaluation annual, 1992.
12. Лёнюшкин А.И. Хирургическая колопроктология детского возраста. — М.: Медицина, 1999. — 366 с.
13. Croffie J.M.B., Fitzgerald J.F. Pediatric gastroenterology disease/ Idiopathic constipation, Clinical manifestation and management. — 2000: 830–844.
14. Schuster M.M. The riddle of the sphincters // *Gastroenterology.* — 1975; 69 (1): 249–262.
15. Филин В.А., Алиева Э.И., Лукин В.В., Халиф И.Л. Хронические запоры у детей: Пособие для врачей. — М., 2000. — С. 8–10.
16. Loening-Baucke V. Constipation in children // *N. Engl. J. Med.* — 1998; 339 (16): 1155–1156.
17. Glayden G., Keshtgar A., Carcani-Rathwell I. et al. The management of chronic constipation and related faecal incontinence in childhood // *Arch. Dis. Child: Education and Practice Edition.* — 2005; 90: 58–67.
18. Loening-Baucke V. Factors determining outcome in children with chronic constipation and faecal soiling // *Gut.* — 1989; 30 (7): 999–1006.
19. Кедик Л.В. Клиническое и ультразвуковое изменения при нарушениях функции толстой кишки у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
20. Лёнюшкин А.И. О хронических запорах у детей // *Детский доктор.* — 2000; 1: 26–35.
21. Felt-Bersma R.J., Poen A.C., Cuesta M.A., Meuwissen S.G. Referral for anorectal function evaluation: therapeutic implications and reassurance // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1999; 11 (3): 289–294.
22. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Зайденварг Г.Е., Малова Н.Е. Запоры у детей первых лет жизни // *Вопросы современной педиатрии.* — 2004; 3 (1): 66–72.
23. Ewe K., Ueberschaer B., Press A.G. et al. Effect of lactose, lactulose and bisacodyl on gastrointestinal transit studied by metal detector // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 1995; 9 (1): 69–73.
24. Таболин В.А., Володин Н.Н., Гераськина В.П., Тихонов В.В. Применение Нормазе у недоношенных детей первого месяца жизни / Тезисы конференции «Применение препарата Нормазе в педиатрии». — М., 1992. — С. 34–36.
25. Осипова Г.И. Использование Нормазе при дисбактериозах кишечника у детей / Тезисы конференции «Применение препарата Нормазе при инфекционных заболеваниях». — Л., 1991. — С. 40–44.
26. Ramkumar D., Rao S.S. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005; 100: 936–971.
27. Loening-Baucke V. Controversies in the management of chronic constipation // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001; 32 (Suppl. 1): 38–39.
28. Mueller-Lissner S., Kamm M.A., Wald A. et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010; 105 (4): 897–903.
29. Цимбалова Е.Г., Потапов А.С., Баранов К.Н. Хронические запоры у детей // *Вопросы современной педиатрии.* — 2002; 1 (6): 2–7.
30. Ливзан М.А. Болевой синдром в гастроэнтерологии — алгоритм терапии // *Медицинский совет.* — 2010; 3–4: 68–70.
31. Дубровская М.И., Шумилова П.В., Мухина Ю.Г. Запоры у детей: современные подходы и тактика лечения // *Лечащий врач.* — 2008; 7: 43–48.
32. Tytgat G.N. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain // *Drugs.* — 2007; 67 (9): 1343–1357.
33. Tytgat G.N. Hyoscine butylbromide — a review on its parenteral use in acute abdominal spasm and as an aid in abdominal diagnostic and therapeutic procedures // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2008.
34. Lee J.M., Cheon J.H., Park J.J. et al. Effects of Hyosine N-butyl bromide on the detection of polyps during colonoscopy // *Hepatogastroenterology.* — 2010; 57 (97): 90–94.
35. Misra S.P., Dwivedi M. Role of intravenously administered hyoscine butyl bromide in retrograde terminal ileoscopy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial // *World. J. Gastroenterol.* — 2007; 13 (12): 1820–1823.

А.А. Алексеева^{1, 2}¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Применение комбинированного энтеросорбента в комплексной терапии atopического дерматита у детей

Контактная информация:

Алексеева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 967-14-12, e-mail: aleksaa06@yandex.ru

Статья поступила: 28.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В статье представлены результаты исследований по применению пребиотика со свойствами сорбента в комплексной терапии atopического дерматита (АтД) у детей. Известно, что АтД занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических заболеваний у детей. По статистике, у 70–80% больных АтД встречается дисбиоз кишечника, что в свою очередь приводит к нарушению барьерной функции кишечника. В протоколы лечения АтД у детей наряду с элиминационной диетой, приемом антигистаминных средств, местной терапией в течение многих десятилетий включают энтеросорбенты. В последние годы активно используются препараты на основе гидролизованного лигнина. К таким препаратам относится пребиотик Лактофильтрум.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, энтеросорбенты, лечение.

У детей одно из ведущих мест в структуре аллергических заболеваний занимает atopический дерматит (АтД), в основе которого лежит хроническое воспалительное иммунопатологическое заболевание кожи, сопровождающееся зудом. Распространенность заболевания, по данным эпидемиологических исследований, за последние три десятилетия увеличилась и составляет у детей в возрасте до 5 лет 10–15%, у детей школьного возраста — 15–20% [1]. В основе патогенеза клинических проявлений atopического дерматита лежит хроническое аллергическое воспаление кожи, обусловленное воздействием на сенсибилизированный организм ребенка различных аллергенов

[2]. Тот факт, что кожа является «иммунным органом», предполагает, что симптомы ее поражения представляют собой клиническое отражение дефектов иммунной системы у детей с АтД [3].

По статистике, у 70–80% больных АтД встречается дисбиоз кишечника, что в свою очередь приводит к нарушению барьерной функции кишечника. Под дисбиозом понимают состояние экосистемы, при котором нарушается функционирование ее составных частей и механизмов взаимодействия. Известно, что кожа, выполняющая в организме человека многочисленные функции, имеет физиологическую связь с различными органами и системами, являясь своеобразным экраном, отражающим

А.А. Alekseyeva^{1, 2}¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Combined enterosorbate in complex treatment of atopical dermatitis in children

The article presents a review of studies of prebiotic Lactofiltrum efficacy in complex treatment of atopical dermatitis (AD) in children. AD takes significant place in the structure of allergic diseases in children. 70–80% of patients with AD have intestinal dysbiosis resulting in disorder of barrier function of intestine. Protocols of AD treatment of children include not only elimination diet, antihistamine drugs, topical treatment but enterosorbates. Drugs based on hydrolyzed lignin are actively used during recent years. One of these drugs is prebiotic with sorbent effect Lactofiltrum.

Key words: children, atopical dermatitis, enterosorbates, treatment.

течение многих патологических процессов. В генезе атопического дерматита важная роль принадлежит пищевой сенсибилизации. Кроме того, нарушение адаптационных и компенсаторных процессов при данном заболевании ведет к накоплению в организме промежуточных продуктов обмена веществ, эндотоксинов, биологически активных веществ, вследствие чего развивается эндогенная интоксикация, что оказывает неблагоприятное воздействие на кишечный биотоп. Обязательное условие коррекции дисбиоза кишечника — выявление и устранение причины его возникновения, а также эффективная терапия основного заболевания [4–6].

В связи с этим принципы лечения АТД включают воздействие на основные звенья патогенеза аллергического воспаления и устранение аллергена. Оптимальная терапия ребенка с АТД должна включать:

- мероприятия по устранению аллергена (элиминационная диета и изменение аллергенного окружения);
- психотерапию;
- наружное лечение (увлажняющие и смягчающие средства; топические глюкокортикоиды; топические ингибиторы кальциневрина; антисептики и местные антибактериальные препараты при осложненных формах);
- системную терапию (антигистаминные препараты, стабилизаторы тучных клеток; антибактериальная

терапия; энтеросорбенты; при тяжелом течении — системная иммуномодулирующая терапия) [6, 7].

В протоколы лечения АТД у детей наряду с элиминационной диетой, приемом антигистаминных средств, местной терапией в течение многих десятилетий включают энтеросорбенты. В последние годы активно используются препараты на основе гидролизного лигнина — природного полимера растительного происхождения, продукта переработки древесины хвойных и лиственных пород деревьев. К таким препаратам относится Лактофильтрум (ОАО «Сти-Мед-Сорб», Россия), содержащий гидролизный лигнин (энтеросорбент) и лактулозу (пребиотик). Действие лигнинов основано на способности сорбировать и прочно удерживать токсины экзогенного и эндогенного происхождения, патогенные микроорганизмы, присутствующие в энтеральной среде. Лигнины обладают более высокой сорбционной емкостью по сравнению с другими сорбентами. Это обусловлено наличием в них не только активной поверхности частиц, но и развитой пористой системы. Лигнины не травмируют слизистую оболочку кишечника и обладают репаративными свойствами по отношению к ней [8, 9]. Лактулоза, входящая в состав препарата, является синтетическим дисахаридом. Она не подвергается расщеплению ферментами в тонком кишечнике. Активное вещество лактулозы начинает действовать в толстой кишке, где под влиянием кишечной



ЗДОРОВЫЙ КРАСИВАЯ
КИШЕЧНИК КОЖА



- улучшает бактерицидную функцию кожи
- эффективен при аллергических заболеваниях (атопический дерматит, крапивница)
- нормализует микрофлору кишечника
- восстанавливает иммунитет
- рекомендуется **детям с одного года**

ЛАКТОФИЛЬТРУМ®

ЗДОРОВЫЙ КИШЕЧНИК – КРАСИВАЯ КОЖА

www.lactofiltrum.ru

микрофлоры трансформируется в низкомолекулярные органические кислоты, в основном молочную, уксусную, масляную и пропионовую. Благодаря подкислению кишечного содержимого подавляется рост гнилостной и болезнетворной микрофлоры, увеличивается осмотическое давление в просвете толстой кишки. Необходимо отметить, что лактулоза не сорбируется на поверхности лигнина, так как ее молекула невелика по размеру и несет на своей поверхности (как и большинство активных групп лигнина) отрицательный заряд [10–13]. Особенностью комплекса пребиотика (лактюлозы) и сорбента (лигнина) является суммарный эффект, обеспечивающий формирование оптимального микробиоценоза кишечника [14]. Кроме того, препарат имеет существенное преимущество перед другими энтеросорбентами: он представлен не в виде порошка или геля, что затрудняет дозирование, а в таблетированной форме, существенно улучшающей его органолептические свойства и позволяющей более точно дозировать препарат.

Исследования эффективности комплекса лигнина и лактулозы проводились у детей с аллергическими формами патологии, в том числе с АтД. В 2002 г. в аллергологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН выполнено сравнительное исследование эффективности препаратов Филтрум (препарат растительного происхождения, получаемый из гидролизного лигнина) и Лактофилтрум в комплексной терапии детей с АтД и бронхиальной астмой [15]. Было обследовано 30 детей с АтД в возрасте от 3 до 15 лет (18 девочек и 12 мальчиков). Степень тяжести определялась с помощью шкалы SCORAD. Практически у всех детей (> 70%) имела сопутствующая патология ЖКТ. Все обследованные пациенты были разделены на две группы: 1-я группа в составе комплексной терапии получала препарат Филтрум, 2-я — Лактофилтрум. Препараты назначались в течение 2 нед за 1–1,5 ч до еды. В результате исследования была отработана оптимальная терапевтическая дозировка препаратов. На фоне проводимого лечения отмечалась выраженная положительная динамика клинических проявлений АтД. Так, в 1-й группе купирование гиперемии происходило в среднем через 3,5, в контрольной группе — через 4,7 ($p < 0,05$); зуд кожи — 4,4 и 6,8; сухости кожи — 10,1 и 12,3 дней, соответственно. Во 2-й группе отмечалась сходная картина. Раньше наступала ремиссия заболевания, отмечалось купирование кожной симптоматики (гиперемии — через 3,4; зуда — 4,3; сухости кожи — 9,8 дней). Следует отметить, что на фоне проводимой терапии у больных отмечалась нормализация состояния пищеварительного тракта. Почти у 80% детей 2-й группы, страдавших функциональными запорами, на фоне приема комплекса лигнина и лактулозы была отмечена нормализация стула, тогда как в контрольной группе — лишь у 36% детей. Среди детей 2-й группы с неустойчивым, разжиженным стулом после назначения комплексного препарата состояние улучшилось в течение 1–2 дней в 90% случаев, в контрольной группе — у 26% детей. Анализ двух схем применения препаратов, включающих 3-и 4-разовый приемы, достоверных различий не выявил. На основании проведенного наблюдения были сделаны вывод о том, что комплексные

препараты на основе гидролизного лигнина обладают энтеросорбентным действием. В отличие от имеющих лекарственных форм энтеросорбентов (порошков, гелей, сиропов) таблетированная форма выпуска более удобна в применении, а также при дозировании, что важно в педиатрической практике. Рекомендуемый курс лечения при АтД и бронхиальной астме составляет 14 дней. Препарат назначается за 1–1,5 ч до еды 3 раза в день в следующих дозировках: в возрасте 3–7 лет — по 1 таблетке, 7–12 лет — по 1–2 таблетки, старше 12 лет — по 2–3 таблетки, соответственно. При наличии функциональных запоров, метеоризма у детей с АтД целесообразным является назначение комбинированного энтеросорбента по представленной выше схеме. На основании результатов исследования можно рекомендовать данные энтеросорбенты в комплексной терапии детей с АтД и бронхиальной астмой.

В 2009 г. в Курском государственном медицинском университете было проведено исследование, в котором участвовали 96 детей в возрасте от 3 до 6 лет, страдающих АтД [16]. Все дети были разделены на 3 группы в зависимости от применяемой терапии. Пациентам 1-й группы ($n = 30$) проводили только традиционное лечение (антигистаминные, мембраностабилизирующие, витаминные препараты, ингибиторы кальциневрина). Дети 2-й группы ($n = 33$) дополнительно к традиционному лечению получали Лактофилтрум по 0,5 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Детям 3-й группы ($n = 33$) дополнительно назначали иммуномодулятор с противовирусным действием. У пациентов 2 и 3-й групп клиническая ремиссия наступала в среднем на 3–6 суток раньше, чем у пациентов 1-й группы. Во всех группах в результате проведенного лечения выявлена нормализация симптомов поражения ЖКТ. Оценка терапевтической эффективности проводилась на основании динамики клинических проявлений (индекс SCORAD), а также показателей иммунного статуса. В группах детей, которым проводилось комплексное лечение, выявлено достоверное снижение индекса SCORAD, а также хорошая переносимость в представленных дозах у всех детей. Побочных реакций не выявлено. Таким образом, включение указанных препаратов в комплексную терапию АтД у детей дошкольного возраста способствовало быстрому наступлению клинической ремиссии, выраженной динамики симптомов нарушения гастроинтестинальной системы и коррекции иммунологических показателей. Высокая терапевтическая и иммуномодулирующая эффективность, отсутствие осложнений и побочных реакций позволяют рекомендовать эти препараты в комплексном лечении детей дошкольного возраста, страдающих АтД.

На кафедре педиатрии факультета последипломного образования Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького было проведено наблюдение за 35 детьми с АтД в стадии обострения и дисбиозом кишечника различной степени выраженности [17]. Комплекс обследования детей включал клинический осмотр, анализ жалоб и медицинской документации, данные лабораторного исследования: клинического анализа периферической крови, уровня общего IgE в сыворотке крови, копроцитограммы, бактериологического исследо-

вания кала. Лактофильтрум был назначен детям внутрь по 0,5 таблетки, в предварительно измельченном виде, запивая 100 мл воды, 3 раза в сутки за 1 ч до еды и/или приема других лекарственных препаратов в течение 3 недель. Эффективность препарата оценивали по динамике жалоб детей и отзывам медицинского персонала, изменению клинических и лабораторных данных (клинического анализа крови, копроцитограммы, состава кишечной микрофлоры). В процессе работы фиксировали также наличие и характер побочных явлений, возникавших на фоне приема препарата. С целью сравнительной оценки эффективности медикаментозной коррекции пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести заболевания. В контрольной группе ($n = 12$) проводили традиционное комплексное лечение: элиминационная диета с назначением кисломолочных смесей или кисломолочных продуктов, применение антигистаминных и местных средств. Основная группа ($n = 23$) получала идентичное лечение, дополненное энтеросорбентом. По результатам исследования, клиническое улучшение течения АТД в виде купирования отека, гиперемии кожи, экссудации у детей основной группы наблюдалось раньше (на 4-й день), чем в контрольной (на 10-й). Кроме того, у детей основной группы раньше отмечалось исчезновение высыпаний на коже, ее сухости и зуда (на 4–7-й дни) по сравнению с больными контрольной группы (12–18-й дни). Быстрый регресс кожного аллергического синдрома у детей достоверно быстро ликвидировал гастроинтестинальные симптомы. Так, улучшение аппетита у детей основной группы наблюдалось в среднем через 6 дней, в контрольной группе — на 14-й. В результате приема энтеросорбента у детей раньше исчезли диспепсические расстройства, метеоризм; нормализовались частота и характер стула (на 6 и 15–22-й дни, соответственно). Показатели копрологического

исследования к концу 2-й недели лечения нормализовались у большинства (83%) пациентов основной группы, у остальных (17%) — значительно улучшились. В то же время, в контрольной группе нормализация изучаемых показателей начиналась позднее: к концу 2-й недели она отмечалась менее чем у половины больных, к концу 3-й — у 67% детей. Исследование состава микрофлоры толстой кишки через 2 нед после окончания терапии показало, что у всех принимавших Лактофильтрум отмечено увеличение в микробном «пейзаже» количества бифидобактерий (более 10^8 КОЕ/г), лактобацилл (более 10^6 КОЕ/г), полноценных форм кишечной палочки (10^6 КОЕ/г), уменьшение условно-патогенной флоры. В контрольной группе улучшение микробного пейзажа толстой кишки отмечено только у 5 (42%) пациентов. В результате 3-недельного приема энтеросорбента у всех детей происходило более раннее купирование симптомов АТД и существенное улучшение состава микрофлоры кишечника. Катамнестическое наблюдение в течение 2 мес свидетельствовало о сохранении ремиссии со стороны кожи и пищеварительной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисбиоз кишечника является часто встречающимся нарушением со стороны пищеварительного тракта у детей с АТД. В этой связи в протоколы лечения АТД у детей наряду с элиминационной диетой, приемом антигистаминных средств, местной терапией в течение многих десятилетий включают энтеросорбенты. В последние годы активно используются препараты на основе гидролизованного лигнина, к которым относится пребиотик со свойствами сорбента — Лактофильтрум. Опыт клинических исследований его эффективности позволяет рекомендовать препарат для коррекции дисбиоза кишечника у детей с АТД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2003; 49: 1088–1095.
2. Bos J.D., Sillevius Smitt J.H. Atopic dermatitis // *EADV.* — 1996; 7: 101–114.
3. Смирнова Г.И. Аллергодерматозы у детей. — М., 1998. — 299 с.
4. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. — М.: Медицина, 1991. — 270 с.
5. Пинегин Б.В., Мальцев В.Н., Коршунов В.М. Дисбиозы кишечника. — М., 1984.
6. Ревякина В.А. Атопический дерматит у детей: Автореф. ... докт. мед. наук. — М., 1993. — 30 с.
7. Потемкина А.М. Атопический дерматит у детей: профилактика, лечение, диспансеризация. — Казань, 1999. — 40 с.
8. Бондаренко В.М., Учайкин В.Ф., Мурашова А.О., Абрамов Н.А. Дисбиоз. Современные возможности профилактики и лечения. — М., 1995.
9. Gibson G.B., Wang X. Bifidogenic properties of different types of fructooligosaccharides // *Food. Microbiol.* — 1994; 11: 491–498.
10. Duffy L.C., Zielezny M.A., Riepenhoff-Talty M. et al. Effectiveness of *Bifidobacterium bifidum* in experimentally induced MRV infection: dietary implications in formulas for newborn // *Endocr. Regulations.* — 1993; 27: 223–229.
11. Ballongue J., Crociani J., Grill J.P. In vitro study of the effect of lactulose and lactitol on growth and metabolism of intestinal bacteria // *Gut.* — 1995; 37 (Suppl. 2): 48.
12. Huchzermeyer H., Schumann C. Lactulose — a multifaceted substance // *Z. Gastroenterol.* — 1997; 35: 945–955.
13. Clausen M.R., Mortensen P.B. Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences // *Drugs.* — 1997; 53: 930–942.
14. Bezkorovainiy A., Miller-Catchpole R. Biochemistry and physiology of bifidobacteria. — CRC Press, Boca Raton, 1989. — 226 с.
15. Ревякина В.А. Энтеросорбенты в терапии аллергических заболеваний у детей // *Лечащий врач.* — 2002; 4: 27.
16. Сароян А.С., Силина Л.В. Опыт применения Лактофильтрума и Гепона при атопическом дерматите у детей дошкольного возраста / Сборник тезисов НАДК. — Уфа, 2009.
17. Нагорная Н.В., Лимаренко М.П., Логвиненко Н.Г., Бежко Н.В. Одновременное проведение энтеросорбции и коррекции дисбиоза кишечника у детей с атопическим дерматитом препаратом Лактофильтрум. — Казань, 2008. — С. 29–31.

Т.М. Бзарова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, С.И. Валиева¹, Н.А. Цурикова¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹, Т.В. Слепцова¹, Е.В. Митенко¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

Эффективность этанерцепта у ребенка с тяжелым полиартикулярным вариантом 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: 29.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В статье представлен случай тяжелого, длительного течения полиартикулярного варианта ювенильного ревматоидного артрита, резистентного к терапии классическими иммунодепрессантами, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикостероидами. Описано успешное применение растворимых рецепторов к ФНО α — этанерцепта в дозе 0,4 мг/кг массы тела. Терапия этанерцептом проводится на протяжении 36 нед. Уже через 4 нед после начала лечения уменьшились болезненность и экссудативные изменения в суставах, значительно увеличился объем движений в них. Через 9 мес терапии этанерцептом достоверно повысилось качество жизни ребенка и его семьи.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, этанерцепт.

Ювенильный артрит (ЮА) — системное хроническое заболевание, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет, характеризующееся преимущественным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности. В основе возникновения и, как правило, прогрессирующего течения ЮА лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые проявляются определенной клинической картиной, снижением качества жизни и нередко тяжелой инвалидизацией [1]. Тяжелая, обычно пожизненная инвалидность у 50% детей с этим заболеванием наступает в течение первых 10 лет болезни [2]. Учитывая, что средний воз-

раст начала ЮА более чем у половины заболевших детей составляет 4–5 лет, значительное число детей уже к 14–15 годам становится инвалидами [3]. ЮА приводит к резкому ограничению возможности передвижения и самообслуживания, физической, психической и социальной дезадаптации детей. Изменяется процесс межличностного взаимодействия больного ребенка с окружающими, что связано с невозможностью посещать детские коллективы, полноценно общаться со сверстниками [3, 4]. Постоянное эмоциональное напряжение приводит к социально-психологической дезадаптации, что значительно снижает качество жизни больных ЮА [5]. Многие дети не посещают образовательные учреждения и вынуждены заниматься на дому, в связи с чем

Т.М. Bzarova¹, Ye.I. Alekseyeva^{1, 2}, S.I. Valiyeva¹, N.A. Tsurikova¹, Ye.G. Chistyakova^{1, 2}, K.B. Isayeva¹, R.V. Denisova¹, 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

Efficacy of etanercept in child with severe polyarticular type of juvenile rheumatoid arthritis

The article presents a case report of severe and prolonged polyarticular rheumatoid arthritis resistant to the treatment with classic immunosuppressive agents, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids. Authors describe successful treatment with soluble receptors to TNF α — etanercept 0.4 mg for 1 kg of body weight during 36 weeks. Pain and exudative inflammation in joints lessened and the range of motions in joints increased in 4 weeks after the beginning of treatment. 9 months of treatment significantly increased the quality of life of a child and parents.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, etanercept.

усложняется процесс получения знаний, снижается уровень образования, что в последующем затрудняет их социализацию и трудоустройство и, в конечном счете, сказывается на будущих трудовых ресурсах и интеллектуальном потенциале страны [2]. Таким образом, ранняя инвалидизация детей, страдающих разными вариантами ЮА, приводит к значительному снижению качества жизни, низкой социальной активности родителей, существенным затратам на содержание ребенка-инвалида.

Лечение ЮА остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. В терапии этого заболевания используется широкий спектр противоревматических препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды для перорального, внутривенного и внутрисуставного введения, хинолиновые производные, Д-пеницилламин, иммуноглобулин человеческого нормальный, препараты золота, сульфасалазин, лефлуномид, иммунодепрессанты из группы цитостатиков (циклофосфамид, азатиоприн, хлорамбуцил), антиметаболитов (метотрексат) и селективные иммуносупрессанты (циклоsporин) [1, 6–11].

В многочисленных исследованиях показана эффективность комбинированной терапии базисными (болезнь-модифицирующими) противовоспалительными лекарственными средствами при ревматоидном и ювенильном ревматоидном артрите (ЮРА): циклоспирином и метотрексатом, циклоспирином и лефлуномидом, лефлуномидом и метотрексатом и другими сочетаниями [12, 13].

Все перечисленные разнообразны по химической структуре и фармакологическим свойствам лекарственные средства (ЛС) относятся к «патогенетическим». Их объединяет способность в большей или меньшей степени за счет различных механизмов подавлять иммуноагрессивный процесс при ювенильном артрите. Однако большинство из этих ЛС разрабатывались для лечения не ревматических, а онкологических заболеваний или нужд трансплантологии.

Базовая иммуносупрессивная терапия существенно улучшает клиническое состояние и качество жизни у большинства больных ЮА [14], но у многих пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной [15–19]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии, основанных на современных медицинских технологиях и расшифровке фундаментальных механизмов развития болезни.

В основе патогенеза ЮА лежат генетически детерминированные иммуноагрессивные процессы. Огромную роль в развитии патологического воспалительного процесса играют цитокины [20] и, в частности, фактор некроза опухолей (ФНО) α [21]. ФНО α представляет собой негликозилированный белок, секреторная часть которого состоит из 157 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 17 кД. Ген ФНО α представлен одной копией на 6-й хромосоме человека внутри главного комплекса гистосовместимости [22]. ФНО α обладает цитотоксическими, иммуномодулирующими и провоспалительными свойствами, подавляющее большинство которых имеют принципиальное значение в развитии клинических проявлений и патогенезе поражений суставов при ревматоидном и ЮА [23]. Таким образом, блокирование эффектов ФНО α — эффективный метод антиревматической терапии.

Прогресс в лечении ревматических заболеваний, наблюдающийся в последние годы, связан с разработкой принципиально новой группы ЛС, которые получили название «биологические агенты» [24, 25]. В настоящее время

к ним относят несколько препаратов, синтезированных с помощью методов генной инженерии: моноклональные антитела против определенных детерминант иммунокомпетентных клеток или провоспалительных цитокинов, противовоспалительные цитокины и ингибиторы цитокинов и др.

Новые болезнь-модифицирующие препараты произвели революцию в лечении ревматоидного артрита, особенно биологические агенты. Важно отметить, что эти препараты статистически значимо улучшают функциональную активность больных и качество их жизни. Многие клинические исследования подтверждают, что повышение качества жизни на фоне лечения биологическими агентами связано с увеличением физической активности, уменьшением утомляемости и усталости, повышением эмоционального фона и трудоспособности [26].

Одним из первых биологических агентов стал препарат из группы ингибиторов ФНО α — этанерцепт. Препарат представляет по своей структуре белок, состоящий из растворимого рецептора к ФНО α , соединенного с Fc-фрагментом человеческого IgG₁. Этанерцепт специфически связывается с ФНО α и блокирует его взаимодействие с рецепторами, находящимися на поверхности клеток, устраняя тем самым биологический эффект ФНО α . В связи с тем, что этанерцепт является растворимым рецептором к ФНО α , нейтрализующие антитела к данному препарату не образуются, следовательно, эффект терапии сохраняется в течение длительного времени, кроме того, значительно снижается риск развития вторичной неэффективности. В клинической практике для лечения ЮА этанерцепт применяется более 10 лет и пока является единственным генно-инженерным биологическим препаратом, зарегистрированным в России для терапии ЮА у детей с возраста 4-х лет.

В данной статье мы хотим представить историю болезни девочки с тяжелым полиартикулярным вариантом ЮРА, торпидным к классическим иммунодепрессантам.

Больная А., возраст 8 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с апреля 2010 г.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей физиологически, срочных родов. Масса при рождении составила 3350 г, длина тела — 50 см. До возраста 1 год ребенок находился на естественном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику. Реакция Манту — отрицательная. Перенесенные заболевания: редкие острые респираторные инфекции. Наследственный анамнез по заболеваниям соединительной ткани не отягощен.

Девочка заболела в возрасте 2,5 лет (апрель, 2004), когда на фоне полного здоровья стала прихрамывать на левую ногу, родители заметили припухлость левого коленного сустава. Обратились в поликлинику по месту жительства, где девочке было проведено амбулаторное обследование. В клиническом анализе крови: СОЭ — 14 мм/ч, уровень Hb — 108 г/л, число лейкоцитов — $9,2 \times 10^9$ /л. Ревматоидный фактор (РФ) в сыворотке крови — отрицательный. По результатам проведенного обследования был выставлен диагноз «реактивная артропатия левого коленного сустава», назначена терапия НПВП. Несмотря на лечение НПВП суставной синдром продолжал прогрессировать: к октябрю 2005 г. в патологический процесс были вовлечены коленные и голеностопные суставы, постоянно беспокоила сильная боль в них, отмечалась утренняя скованность до 60 мин, девочка перестала ходить. Учитывая тяжесть состояния, ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства. При поступлении состояние девочки было расценено как среднетяжелое, за счет

экссудативно-пролиферативных изменений в коленных и голеностопных суставах движения в них были ограничены, болезненные; пораженные суставы — горячие на ощупь, отмечалась локальная гиперемия над суставами. В клиническом анализе крови: СОЭ — 37 мм/ч, уровень Hb — 97 г/л, число лейкоцитов — $8,5 \times 10^9$ /л. В иммунологическом анализе крови: С-реактивный белок (СРБ) — положительный (++) , РФ — отрицательный. После проведенного обследования ребенку впервые был выставлен диагноз «ювенильный ревматоидный артрит». Девочке была назначена иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 5 мг/м² поверхности тела в неделю внутрь. Несмотря на проводимую терапию,

Рис. 1. Общий вид больной до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом



Рис. 2. Функциональная способность височно-нижнечелюстных суставов до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом



заболевание продолжало прогрессировать, суставной синдром приобрел полиартикулярный характер за счет вовлечения в патологический процесс локтевых и лучезапястных суставов. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии, быстрое прогрессирование суставного синдрома, в январе 2006 г. девочка госпитализирована в одно из федеральных учреждений г. Москвы. При поступлении в стационар состояние ребенка расценено как тяжелое. При осмотре отмечалось ограничение движений в височно-нижнечелюстных сочленениях, шейном отделе позвоночника, припухлость, боль и ограничение движений в плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных и голеностопных суставах. Походка резко нарушена. Утренняя скованность достигала 90 мин. В клиническом анализе крови: СОЭ — 40 мм/ч, уровень Hb — 90 г/л, число лейкоцитов — $10,2 \times 10^9$ /л. В иммунологическом анализе крови: СРБ — резко-положительный (+++), РФ — отрицательный. Учитывая прогрессирующий характер заболевания и полиартикулярный вариант суставного синдрома, доза метотрексата была повышена до 10 мг/м² в неделю. На протяжении всей госпитализации ребенку неоднократно проводились внутрисуставные инъекции бетаметазона. На фоне указанного лечения уменьшилась припухлость в пораженных суставах, увеличился объем движений в них, улучшилась походка, практически исчезла утренняя скованность. Пациентка была выписана под наблюдение детского ревматолога с рекомендациями продолжить лечение метотрексатом. После выписки состояние ребенка некоторое время оставалось стабильным, однако через 1 мес девочку вновь начала беспокоить боль в пораженных суставах, наросли экссудативные изменения в них, увеличилась продолжительность утренней скованности, заболевание продолжало прогрессировать. Ребенка повторно госпитализировали в стационар по месту жительства, где после проведенного обследования к терапии метотрексатом был добавлен сульфасалазин. Однако на фоне лечения сульфасалазином и метотрексатом развился токсический гепатит, и сульфасалазин был отменен. Девочка продолжила прием метотрексата в дозе 10 мг/м² в неделю, проводились внутрисуставные инъекции бетаметазона в коленные и голеностопные суставы. Учитывая длительность заболевания, отсутствие эффекта от приема метотрексата в дозе 10 мг/м² в неделю и внутрисуставных инъекций бетаметазона, в 2009 г. в стационаре была предпринята попытка повышения дозы метотрексата до 25 мг/м² поверхности тела в неделю. В связи с развившейся неукротимой рвотой после инъекции препарата доза метотрексата была снижена до 15 мг/м² поверхности тела в неделю. Заболевание продолжало прогрессировать. Для определения тактики дальнейшего ведения в 2010 г. девочка была направлена в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

Впервые в отделение ребенок поступил в апреле 2010 г., через 6 лет от начала заболевания. Состояние девочки при поступлении в клинику было расценено как тяжелое. Обращали на себя внимание признаки интоксикации, общая слабость, бледность кожных покровов, «тени» под глазами (рис. 1 А). Суставной синдром носил полиартикулярный характер: ограничение движений в височно-нижнечелюстных сочленениях (рис. 2 А), шейном отделе позвоночника (рис. 3 А); экссудативно-пролиферативные изменения в локтевых (рис. 4 А), лучезапястных (рис. 5 А), проксимальных межфаланговых суставах пальцев кистей. Движения в них ограничены, болезненные. Отмечались экссудативно-пролиферативные изменения в коленных

и голеностопных суставах, ограничения движений и боль в них (рис. 6 А, 7 А). В связи с выраженным болевым синдромом и ограничением движений в коленных суставах девочка с трудом передвигалась. Ребенка беспокоила утренняя скованность продолжительностью до 90 мин. Девочка перестала посещать школу, стала замкнутой, боялась медицинских манипуляций. При обследовании выявлены высокие лабораторные показатели активности заболевания: в клиническом анализе крови — увеличение СОЭ до 30 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — увеличение сывороточной концентрации СРБ до 22 мг/л (норма — < 5 мг/л). По данным ультразвукового исследования выявлен синовит обоих коленных суставов, изменения хрящевой и костной ткани. На рентгенограмме кистей — околоуставной остеопороз, множественные эрозии суставных поверхностей пястных костей. На основании данных анамнеза, клинического осмотра, результатов лабораторно-инструментальных методов исследования девочке был подтвержден диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, полиарткулярный вариант».

В связи с кратковременным и недостаточным эффектом от внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, а также в связи с риском развития побочных эффектов, от локальной гормональной терапии решено было отказаться. При определении дальнейшей тактики ведения больной рассматривались различные терапевтические стратегии. Согласно существующим клиническим рекомендациям, препаратом первой линии для лечения больных ЮРА является метотрексат. Однако в данном случае, несмотря на достаточно длительный прием препарата в терапевтической дозе, явной положительной динамики добиться не удалось: суставной синдром неуклонно прогрессировал и рецидивировал, произошла быстрая трансформация олигоартрита в тяжелый полиартрит. От назначения сульфасалазина было решено отказаться в связи с тем, что, во-первых, при такой форме болезни этот препарат, как правило, неэффективен, а во-вторых, на фоне приема сульфасалазина у ребенка развился токсический гепатит. Принимая во внимание все вышеизложенное, с целью предотвращения дальнейшего прогрессирования суставного синдрома и инвалидизации ребенка, а также для повышения качества жизни больной и ее семьи было принято решение о назначении ей генно-инженерного биологического препарата.

Быстрый и долгосрочный терапевтический эффект при суставных вариантах ЮРА достигается при использовании ингибиторов ФНО α [27–31]. Нами было принято решение о назначении ингибитора ФНО α , который имеет показания — ювенильный ревматоидный артрит — Энбрел (Пфайзер). Этанерцепт представляет собой комбинированный препарат, состоящий из 2 компонентов — Fc-фрагмента IgG человека и рекомбинантных димерных форм растворимых ФНО рецепторов — р 75 [32].

Эффективность терапии этанерцептом в комбинации с метотрексатом была доказана в многочисленных открытых нерандомизированных и рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых с ревматоидным артритом и детей с ЮРА [32–36]. Одно из самых длительных исследований по оценке безопасности и эффективности терапии этанерцептом у пациентов с ЮРА проводилось на протяжении 8 лет. В исследовании были включены 69 больных: 42 ребенка лечились этанерцептом на протяжении 4 лет, 26 — в течение 8 лет. У 100% пациентов зарегистрировано 70%-ное улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR Pedi) через 8 лет терапии этанерцептом. Случаев туберкулеза, оппортунистических инфек-

Рис. 3. Функциональная способность шейного отдела позвоночника до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом

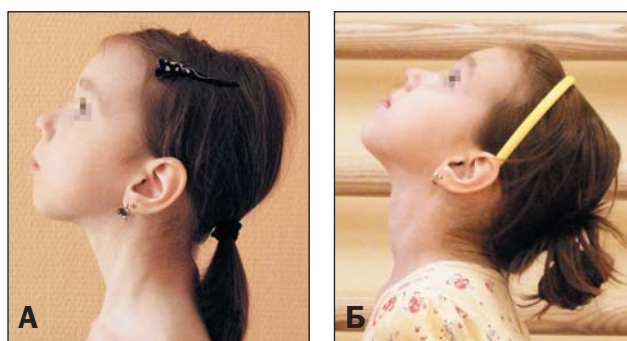


Рис. 4. Функциональная способность локтевых суставов до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом

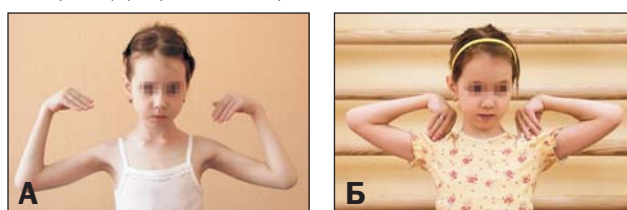


Рис. 5. Функциональная способность лучезапястных суставов до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом



Рис. 6. Функциональная способность коленных суставов до (А) и на фоне терапии этанерцептом

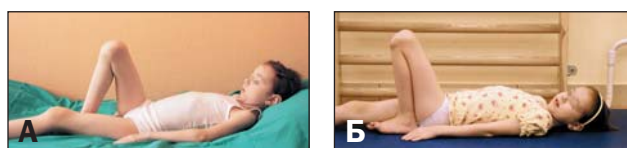
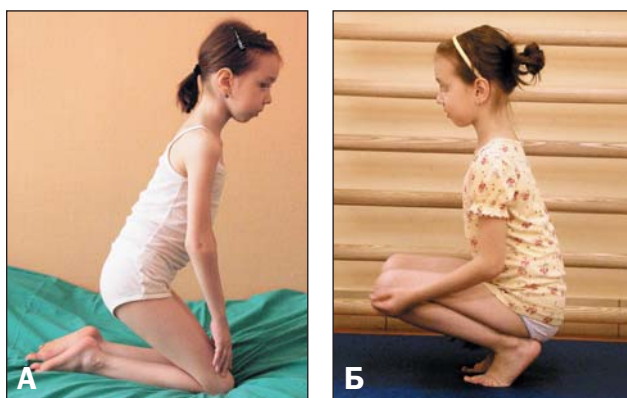


Рис. 7. Функциональная способность тазобедренных, коленных и голеностопных суставов до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом



ций, системной красной волчанки, демиелинизирующих заболеваний и смерти не отмечалось. Таким образом, на протяжении 8 лет терапии этанерцептом допустимое число нежелательных реакций не повышалось, а клиническое улучшение сохранялось у всех пациентов, продолжавших лечение [32].

Еще одно многоцентровое исследование по изучению эффективности и безопасности этанерцепта у боль-

ных с юношеским полиартритом проводилось в США. Из 69 пациентов, которые были включены в это исследование, 34 лечились этанерцептом на протяжении 4 лет. По данным проведенного исследования, у 32 больных к последнему визиту достоверно было достигнуто 70% улучшение по критериям ACR Pedi [33].

В Германии в открытое нерандомизированное исследование было включено 604 пациента с установленным диагнозом «ювенильный идиопатический артрит»: 1-я группа ($n = 504$) лечилась этанерцептом в комбинации с метотрексатом, 2-я ($n = 100$) — этанерцептом. Целью исследования явилось изучение эффективности терапии этанерцептом в комбинации с метотрексатом в сравнении с монотерапией этанерцептом. Эффективность терапии, как и в предыдущем исследовании, оценивалась по критериям ACR Pedi (30, 50, 70% улучшение). Согласно результатам наблюдений, после 12 мес терапии все показатели активности заболевания достоверно снизились в обеих группах: 30, 50 и 70% улучшение, по данным ACR Pedi, было зарегистрировано у 70, 63 и 45% пациентов, лечившихся этанерцептом, и 81, 74, 62% детей — этанерцептом в комбинации с метотрексатом [34].

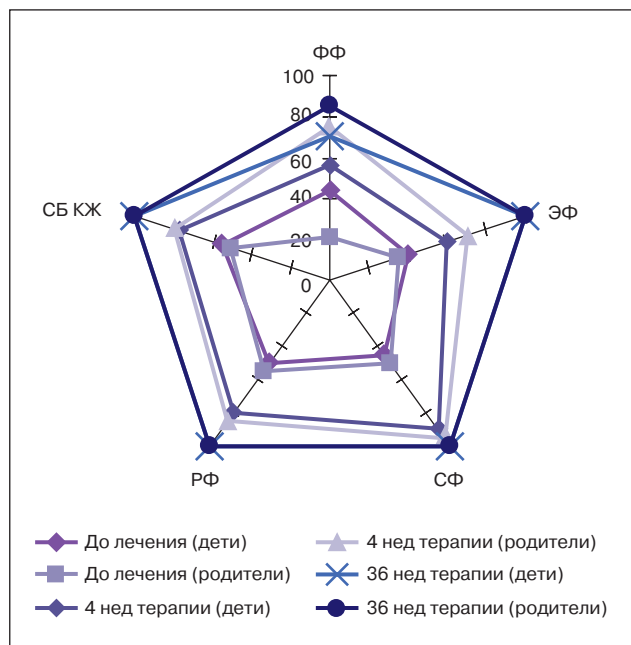
Согласно данным регистра Нидерландов, у 77% из 146 пациентов с различными вариантами ЮРА уже к 3-му месяцу терапии этанерцептом было достигнуто 30% улучшение, по критериям ACR Pedi. У 36% пациентов зарегистрирована ремиссия. У большинства детей достигнутое улучшение сохранялось на протяжении 75 мес наблюдения [35].

Учитывая положительные результаты клинических исследований эффективности и безопасности этанерцепта у детей, больной А. в мае 2010 г. была начата терапия этим препаратом в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение в виде подкожных инъекций 2 раза в неделю. Назначение препарата было одобрено локальным этическим комитетом НЦЗД РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. До начала лечения было проведено полное обследование с целью исключения активного и латентного туберкулеза (реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки).

До начала терапии этанерцептом состояние девочки расценивалось как тяжелое. В патологический процесс была вовлечена большая группа суставов: шейный отдел позвоночника, височно-нижнечелюстные суставы, плечевые, локтевые, лучезапястные, пястно-фаланговые суставы пальцев кистей, коленные и голеностопные суставы (см. рис. 4 А, 5 А, 6 А). Во всех пораженных суставах выражена болезненность и ограничение функциональной активности: девочка не могла запрокинуть голову назад; уши, лопатки, плечи кистями рук не доставала, с трудом могла собрать пальцы рук в кулак (см. рис. 3 А, 4 А, 5 А); с трудом передвигалась, не садилась на корточки (см. рис. 7 А). Ребенка ежедневно беспокоила утренняя скованность длительностью около 90 мин.

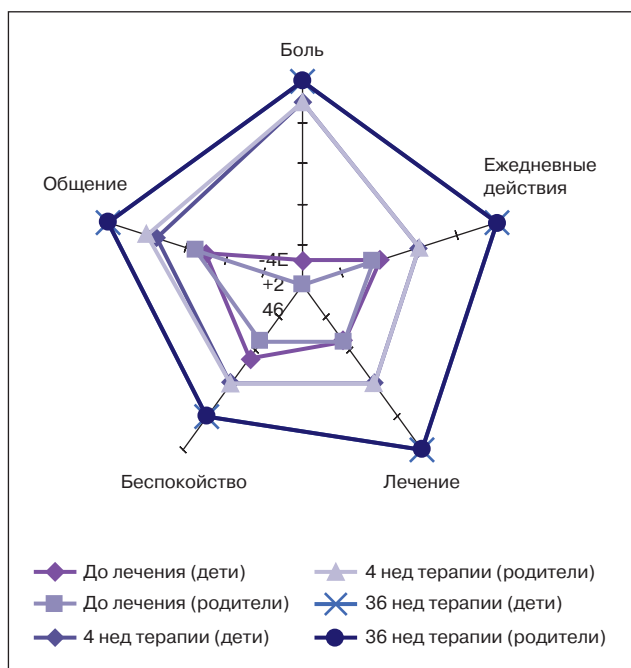
Анализ качества жизни до начала терапии этанерцептом по опросникам PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module продемонстрировал его низкие показатели как по мнению родителей, так и самой девочки (рис. 8, 9). У ребенка был выражен болевой синдром: балл по шкале боли и утренней скованности составил 12,5 и 0, соответственно, выявлены затруднения в повседневной деятельности, болезненное отношение к медицинским манипуляциям, выраженное беспокойство; трудности в общении с медицинским персоналом по поводу заболевания (см. рис. 9). Оценка функционального статуса пациентки показала выраженную

Рис. 8. Профиль качества жизни больной А., 8 лет, до и на фоне лечения этанерцептом по опроснику PedsQL Generic Core Scale



Примечание. ФФ — физическое функционирование; ЭФ — эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование; РФ — ролевое функционирование (жизнь в детском саду/школе).

Рис. 9. Профиль качества жизни больной А., 8 лет, до и на фоне лечения этанерцептом по опроснику PedsQL Rheumatology Module



Энбрел

ИСПОЛНЯЕТ ЖЕЛАНИЯ

детей с ювенильным артритом



Единственный генно-инженерный биологический препарат в России
для терапии ювенильного идиопатического полиартрита у детей с 4-х лет
при неэффективности или непереносимости метотрексата¹⁻⁵

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел (лиофилизат), утверждена РЗН 23.07.2009 г., рег. уд. ЛСР-006031/09 от 23.07.2009 г. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ремикейд, зарегистрирован в РФ в 2001 г., рег. уд. П №012948/01
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Хумира, зарегистрирован в РФ 29.12.06 г., рег. уд. ЛС-002422 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Мабтера, зарегистрирован в РФ 08.12.06 г., рег. уд. П №013127/01 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Актима, зарегистрирован в РФ 16.04.09 г., рег. уд. ЛСР-003012/09

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Один флакон с лиофилизатом содержит 25,0 мг этанерцепта. Данная лекарственная форма рекомендована пациентам с массой тела менее 62,5 кг, включая детей. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки, и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО.

Показания к применению: Ювенильный идиопатический полиартрит у детей с 4-х лет, ревматоидный артрит средней и высокой степени тяжести, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз у взрослых и детей с 8 лет.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы; сепсис или риск возникновения сепсиса; активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции (в т.ч. туберкулез); Беременность и период лактации; Детский возраст до 3 лет (растворитель содержит бензиловый спирт).

Меры предосторожности: Больные должны обследоваться на наличие инфекций до назначения Энбрела, в ходе лечения и после окончания курса терапии Энбрелом. Прием Энбрела следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. До назначения Энбрела все больные должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. В случае диагностики активного туберкулеза Энбрел назначаться не должен. Диагноз неактивного туберкулеза предполагает назначение стандартной

противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом.

Способ применения и дозы: Энбрел вводится подкожно. При терапии ювенильного идиопатического артрита доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалами 3-4 дня. По другим показаниям - см. полную информацию в инструкции по применению.

Побочное действие: Очень часто (>1/10): инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи), местные реакции после инъекций (включая кровотечение, образование подкожной гематомы, эритему, зуд, боль, припухлость). Частота и виды побочных реакций у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов с ревматоидным артритом.

Условия хранения: Хранить при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать.

Восстановленный раствор хранить во флаконах при температуре от 2 до 8 °C не более 14 суток. Возможно использовать 2 дозы из одного флакона лиофилизата для одного пациента.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.



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



Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии этанерцептом у больной А., 8 лет

Показатель	До терапии	Через 4 нед от начала терапии	Через 36 нед от начала терапии
Длительность утренней скованности, мин	90	0	0
Число болезненных суставов, абс.	21	12	0
Число суставов с экссудацией, абс.	12	8	2
Число суставов с ограничением функции, абс.	21	18	2
Активность заболевания по оценке врача (по ВАШ), баллы	75	36	5
Активность заболевания по оценке пациента (по ВАШ), баллы	86	40	0
Индекс качества жизни CHAQ, баллы	2,4	1, 5	0
СОЭ, мм/ч	30	5	3
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	436	302	280
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	9,57	5,7	6,1
СРБ, мг% (норма < 5)	22	8	1

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (min 0 — max 100); CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire (min 0 — max 3); СРБ — С-реактивный белок.

функциональную недостаточность (CHAQ = 2,4). До начала терапии отмечались высокие лабораторные показатели активности болезни (табл.).

Лечение этанерцептом было начато 4 мая 2010 г. на фоне терапии метотрексатом в дозе 15 мг/м² в неделю внутримышечно. Нежелательных явлений на введение этанерцепта не отмечено. К настоящему моменту больная лечится этанерцептом в течение 36 нед.

Анализ темпов развития терапевтического эффекта этанерцепта показал, что уже на следующий день после первой инъекции препарата значительно уменьшилась выраженность боли в суставах. Через 4 дня от начала терапии уменьшилась продолжительность утренней скованности, девочка начала легче вставать по утрам после сна. Через 4 нед после первого введения этанерцепта в состоянии ребенка наметилась явная положительная динамика: полностью купировалась утренняя скованность, ребенок стал самостоятельно передвигаться с самого утра, движения в суставах стали безболезненными, уменьшились экссудативные изменения, значительно увеличился объем движений во всех группах суставов, равно как и общая активность больной (см. табл.). Уменьшилось число болезненных суставов, суставов с экссудацией и

с ограничением движений (рис. 10, 11). Снизилась активность заболевания как по оценке (с помощью визуальной аналоговой шкалы — ВАШ) врача, так и родителей пациентки. В клиническом и иммунологическом анализах крови через 4 нед от начала терапии значительно понизились лабораторные показатели активности заболевания: нормализовались СОЭ и сывороточная концентрация СРБ (см. табл.; рис. 12, 13).

Анализ качества жизни показал, что уже через 4 нед от начала лечения этанерцептом оно повысилось по всем шкалам опросников: купировалась боль, уменьшилось беспокойство, девочке стало проще совершать ежедневные действия, общаться со сверстниками, легче проводить медицинские манипуляции (см. рис. 8, 9).

Положительный эффект сохранился и к 36 нед от начала лечения. У девочки полностью купировалась утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах, нормализовались лабораторные показатели активности болезни (рис. 1–7 Б; табл.). Сохранилась тенденция улучшения качества жизни. По детской и родительской версиям опросника PedsQL Generic Core Scale, суммарный балл качества жизни повысился в 2 раза и составил 90 и 85, по шкале физического

Рис. 10. Динамика числа суставов с активным артритом на фоне терапии этанерцептом у больной А., 8 лет

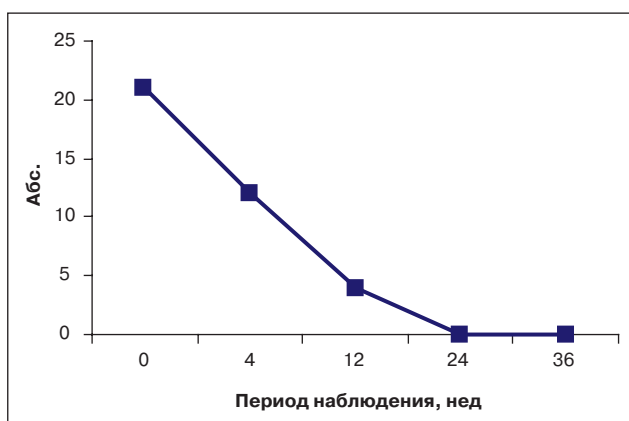


Рис. 11. Динамика числа суставов с ограничением функциональной активности на фоне терапии этанерцептом у больной А., 8 лет

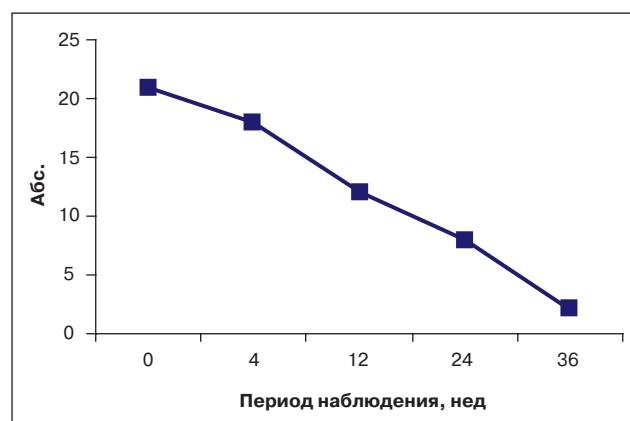


Рис. 12. Динамика СОЭ на фоне терапии этанерцептом у больной А., 8 лет

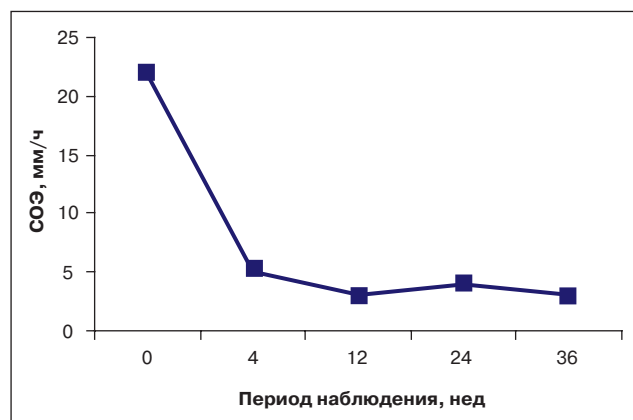
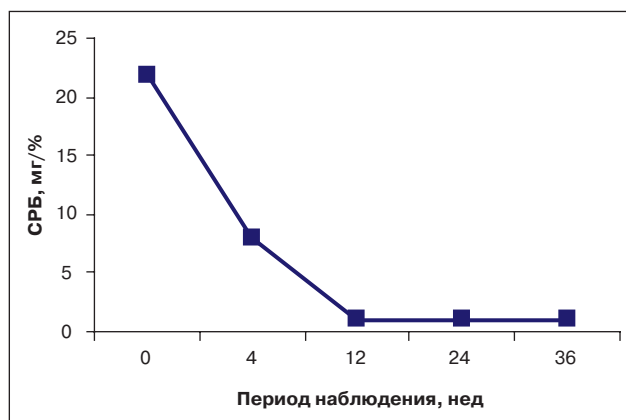


Рис. 13. Динамика сывороточной концентрации СРБ на фоне терапии этанерцептом у больной А., 8 лет



Примечание. СРБ — С-реактивный белок.

функционирования — 85 и 75 баллов, соответственно; по шкалам эмоционального, социального функционирования девочка не отличалась от здоровых детей (см. рис. 8). Анализ качества жизни по опроснику PedsQL Rheumatology Module показал, что у пациентки практически полностью купировался болевой синдром. Об этом свидетельствует высокий балл (100) по шкале «боль/утренняя скованность» как по мнению девочки, так и ее мамы. По детской и родительской версиям опросника, у пациентки балл по шкале «ежедневные действия» повысился до 100, соответственно, исчез страх перед медицинскими манипуляциями (балл по шкале лечения составил 100 и 95), беспокойство (балл по данной шкале повысился до — 80 и 80), ей стало проще задавать и отвечать на вопросы по поводу заболевания (балл по шкале «общение» составил 100 по обеим версиям, соответственно) (см. рис. 9). Таким образом, через 36 нед от начала терапии этанерцептом у девочки восстановился объем движений в пораженных суставах, нормализовались лабораторные показатели активности болезни, повысилось качество жизни, улучшился эмоциональный фон (рис. 14).

Эффект терапии также оценивался по педиатрическим критериям АКРпеди.

Для оценки эффекта по АКР используются следующие показатели:

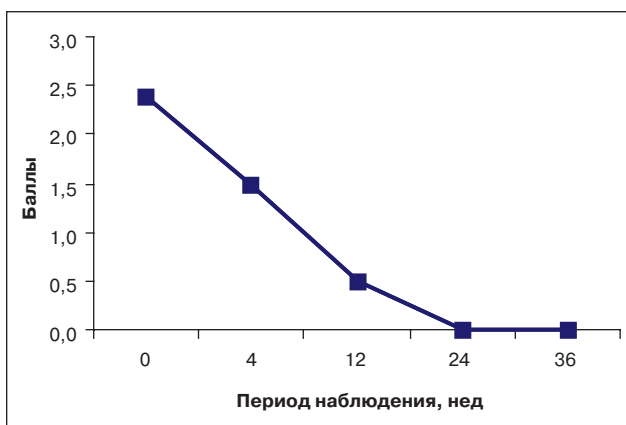
- число суставов с признаками активного воспаления;
- число суставов с ограничением функции;
- СОЭ или сывороточная концентрация С-реактивного белка;
- общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ);
- оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ);
- оценка функциональной способности с помощью опросника CHAQ.

Показатели АКРпеди 30, 50 и 70 определяются как улучшение соответственно на 30, 50 или 70% по сравнению с исходным значением не менее 3 из 6 выше перечисленных показателей при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 показателя. Неэффективность препарата констатируется в случае отсутствия 30% улучшения по педиатрическим критериям АКР в течение 3 месяцев.

К 4 нед лечения этанерцептом у девочки было зарегистрировано 30% улучшение, к 12 нед — 50%, а к 24 нед лечения — 90% улучшение по критериям АКР.

Функциональную активность пациентки также определяли по индексу качества жизни в баллах от 0 до 3 (по опро-

Рис. 14. Динамика качества жизни по опроснику CHAQ на фоне терапии этанерцептом у больной А., 8 лет

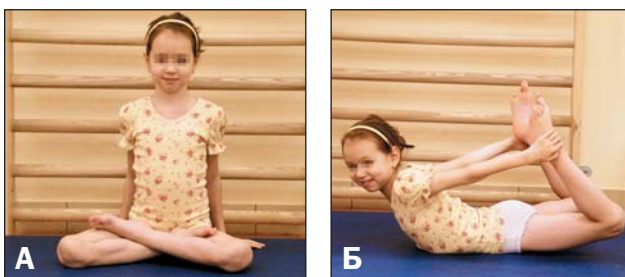


снику Childhood Health Assessment Questionnaire — CHAQ). До начала терапии этанерцептом оценка по CHAQ составила 2,4, что соответствовало тяжелому течению ЮРА. На фоне терапии качество жизни ребенка и ее семьи значительно возросло, и оценка по CHAQ составила 1,5 на 4-й неделе лечения и 0 — уже на 24-й неделе лечения ингибитором ФНО α (рис. 15).

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует очень тяжелое непрерывно рецидивирующее и прогрессирующее течение полиарткулярного варианта ЮРА, характеризующееся быстрой инвалидизацией, низким уровнем качества жизни, высоким индексом функцио-

Рис. 15. Улучшение эмоционального фона через 36 нед терапии этанерцептом



нальной недостаточности и торпидностью к традиционным иммунодепрессантам и глюкокортикоидам. Выбор терапии ингибитором ФНО α — этанерцептом был оправдан. Анализ терапевтической эффективности этанерцепта у девочки с длительно текущим ЮРА, резистентным к стандартной противоревматической терапии, показал, что включение препарата в схему лечения значительно снизило активность суставного синдрома, привело к нормализации лабораторных показателей, повышению качества жизни девочки и ее семьи уже через 4 нед после начала лечения. Дальнейшее применение препарата обеспечило прекращение рецидивирования суставного синдрома, уменьшение числа суставов с активным артритом, восстановление функции в большинстве пораженных суставов, нормализация лабораторных показателей активности. Хороший терапевтический эффект сопровождался значительным повышением качества жизни

ребенка, возвращением девочки в детский коллектив, восстановлением полноценного общения со сверстниками, повышением социальной активности родителей. Необходимо отметить, что терапия этанерцептом позволила воздержаться от назначения глюкокортикоидов *per os* и внутрисуставного введения бетаметазона, а следовательно, избежать таких тяжелых последствий для ребенка, как гормонозависимость, низкорослость, остеопороз, отставание в половом развитии и т.д. Результаты лечения больной А. позволяют сделать вывод о том, что терапия этанерцептом индуцирует развитие ремиссии болезни, обеспечивает восстановление функции суставов и может быть альтернативой глюкокортикоидной терапии у больных тяжелым полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита, характеризующимся рефрактерностью к классическим иммунодепрессантам и глюкокортикоидам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Клинические рекомендации. Педиатрия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 387–420.
2. Алексеева Е.И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // Качество жизни. Медицина. — 2008; 1: 14–17.
3. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения / под общ. ред. А.А. Баранова. — М.: ВЕДИ, 2007. — С. 325–339.
4. Яковлева Л.В. Психологические особенности личности детей с ювенильным ревматоидным артритом // Рос. педиатр. журнал. — 1998; 6: 20–21.
5. Huygen A.C., Kuis W., Sinnema G. Psychological, behavioral and social adjustment in children and adolescents with juvenile chronic arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2000; 59 (4): 276–282.
6. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов // Терапевтический архив. — 2007; 5: 5–8.
7. Cassidy J., Petty R. Textbook of paediatric rheumatology. — Elsevier Saunders, 2005.
8. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита // Аутоиммунные заболевания. — 2002; 5: 127.
9. Szer I.S., Kimura Yu., Malleson P.N., Southwood T.R. Arthritis in children and Adolescents: Juvenile idiopathic arthritis. — Oxford University Press, 2006. — 456 p.
10. Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // Med. Monatsschr. Pharm. — 2008; 31: 326–336.
11. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // JAMA. — 2005; 294: 1671–1684.
12. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В. Эффективность и безопасность комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином А и метотрексатом у больных тяжелым ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (2): 19–27.
13. Ruperto N., Nikishina I.P., Pachanov E.D. et al. A randomized double-blind clinical trial of two doses of Meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results // Arthritis Rheum. — 2005; 52: 563–572.
14. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. — Москва, 2000. — 127 с.
15. El-Gabalawy H.S., Lipsky P.E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? // Arthritis Res. — 2004; 4 (Suppl. 2): 297–301.
16. Foster H.E., Marshall N., Myers A. et al. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study // Arthritis Rheum. — 2003; 48: 767–775.
17. Lomater C., Gerloni V., Gattinara M. et al. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years // J. Rheumatol. — 2000; 27: 491–496.
18. Minden K., Niewerth M., Listing J. et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2002; 46: 2392–2401.
19. Woo P., Wilkinson N., Prieur A.M. et al. Open label phase 2 trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement // Arthritis Res. Ther. — 2005; 7: 1281–1288.
20. Feldman M., Brennan F., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // Annu. Rev. Immunol. — 1996; 14: 397–440.
21. Ackermann C., Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease // Expert. Opin. Ther. Targets. — 2007; 11: 1369–1384.
22. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Русский медицинский журнал. — 2000; 17: 8–12.
23. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в 21 век // Клиническая медицина. — 2005; 6: 8–12.
24. Olsen N.J., Stein C.M. New drugs for rheumatoid arthritis // New. Engl. J. Med. — 2004; 350: 2167–2179.
25. 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.
26. Strand V., Singh J.A. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials // Am. J. Manag. Care. — 2008; 14 (4): 234–254.
27. 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.
28. Alexeeva E., Valieva S., Bzarova T. Efficacy and safety of treatment with infliximab in patients with early and long-standing oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis // Abstract in the 4th Conference Biological Agents and Emerging Treatments in the Management of Rheumatic Diseases. — Italy, Genoa. — May 27th–30th, 2010.
29. Алексеева Е.И., Лисицин А.О., Карагулян Н.А. Адалимуаб: новые возможности лечения ювенильных артритов // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (3): 88–94.
30. Sfikakis 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.
31. Feher J., Lengyel G. Effectiveness and safety of biological therapy with adalimumab // Orv. Hetil. — 2009; 150 (26): 1215–1222.
32. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Денисова П.В. Перспективы применения растворимых рецепторов к ФНО- α в терапии ювенильных артритов // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (5): 51–57.
33. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2008; 58 (5): 1496–1504.
34. Giannini E.H., Ilowite N.T., Lovell D.J. et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis // Arthritis Rheum. — 2009; 60 (9): 2794–2804.
35. Horneff G., De Bock F., Foeldvari I. et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (4): 519–525.
36. Prince F.H., Twilt M., Cate R. et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (5): 635–641.

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.В. Слепцова¹, С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹, Е.В. Митенко¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

Опыт применения ритуксимаба у больного ювенильным полиартериитом

Контактная информация:

Слепцова Татьяна Владимировна, аспирант ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94, e-mail: tatyana108@mail.ru

Статья поступила: 24.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В статье представлен случай тяжелого течения узелкового полиартериита. Заболевание характеризовалось высокой активностью, агрессивным течением, рефрактерностью к терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом в сочетании с сеансами плазмафереза, а также препаратами, улучшающими кровообращение. Описано успешное применение химерных анти-CD20 моноклональных антител — препарата ритуксимаб. Уже через 4 нед терапии уменьшились проявления тромбангиитического синдрома, симптомы интоксикации. К 16 нед полностью купировались проявления болезни. Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность ритуксимаба: у пациента с тяжелым течением узелкового полиартериита клинико-лабораторная ремиссия болезни сохраняется в течение 52 нед.

Ключевые слова: дети, узелковый полиартериит, ритуксимаб.

193

Узелковый полиартериит — острое, подострое или хроническое заболевание, в основе которого лежит поражение периферических и висцеральных артерий преимущественно мелкого и среднего калибра, развитие деструктивно-пролиферативного васкулита и последующей периферической и висцеральной ишемии.

Распространенность узелкового полиартериита у детей неизвестна. В настоящее время классический узелковый полиартериит встречается крайне редко, чаще — ювенильный полиартериит с выраженным гиперергическим компонентом, возможным формированием очагов некрозов кожи и слизистых оболочек, а также гангрены дистальных отделов конечностей. Заболевание встречается во всех периодах детства, но ювенильный поли-

артериит чаще развивается у детей в возрасте до 7 лет и у девочек [1, 2].

Как самостоятельное заболевание, узелковый полиартериит впервые был выделен в 1866 г. терапевтом А. Куссмаулем и патологоанатомом Р. Майером, которые описали основные симптомы и морфологические признаки болезни на основании двух патологоанатомических наблюдений. В России узелковый полиартериит у взрослых был описан С.С. Абрамовым (1899), у ребенка — в 1924 г. М.И. Черепниной [3]. До 1940–1950-х гг. узелковый полиартериит относили к диффузным болезням соединительной ткани, однако в 1965 г. это заболевание было выделено в Международной статистической классификации ВОЗ

Ye.I. Alekseyeva^{1, 2}, T.V. Sleptsova¹, S.I. Valiyeva¹, T.M. Bzarova¹, K.B. Isayeva¹, R.V. Denisova¹, 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

Experience of treatment with rituximab in patient with juvenile polyarteritis

The article presents a case report of severe course of nodular polyarteritis. The disease was highly active, aggressive, and refractory to treatment with corticosteroids and cyclophosphamide combined with plasmapheresis and drugs for microcirculation improvement. The treatment with chimerical anti-CD20 monoclonal antibodies — rituximab — was successful. Symptoms of intoxication and tromboangiatic syndrome decreased in 4 weeks. Disease was stopped up to 16th week. The case report demonstrates high efficacy of rituximab: patient with severe nodular polyarteritis remains clinical and laboratory remission during 52 weeks.

Key words: children, nodular polyarteritis, rituximab.

в самостоятельную группу — «Узелковый полиартериит и близкие состояния», в МКБ-10 — «Узелковый полиартериит и родственные состояния» (M30) [3].

Самый большой опыт наблюдения за детьми, страдающими узелковым полиартериитом в России, был накоплен Л.А. Исаевой и Г.А. Лыскиной. В 1984 г. эти авторы впервые опубликовали монографию, посвященную этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, лечению и прогнозу этого заболевания [3].

В патогенезе узелкового полиартериита основную роль играют иммунокомплексные процессы с активацией комплемента и накоплением лейкоцитов в зоне фиксации иммунных комплексов. Иммунокомплексное воспаление развивается в стенке мелких и средних артерий. Следствием этого выступают деструктивно-пролиферативный васкулит, деформация сосудистого русла, замедление кровотока, реологические и гемокоагуляционные нарушения, тромбоз просвета сосудов, тканевая ишемия.

Течение заболевания у детей имеет ряд особенностей. Выделяют два варианта болезни: ювенильный полиартрит (с преимущественным поражением периферических сосудов) и классический узелковый полиартериит (с преимущественным поражением сосудов внутренних органов). Для ювенильного полиартериита характерно развитие тромбангиитического синдрома, который проявляется появлением очагов некроза кожи и слизистых оболочек.

Для лечения тяжелых форм системных васкулитов применяют комбинированную терапию глюкокортикоидами и циклофосфамидом, в некоторых случаях в сочетании с сеансами плазмафереза [4–6]. Однако лечение иммунодепрессантами может быть токсичным и повышать риск развития инфекционных заболеваний и новообразований. Комбинированная терапия сопровождается побочными эффектами у 25% пациентов уже в течение первого года ее проведения. Несмотря на агрессивное лечение, не всегда удается достичь ремиссии заболеваний [7, 8]. В связи с вышеизложенным, актуальным становится поиск и внедрение новых лекарственных препаратов для лечения тяжелого ювенильного полиартериита.

В настоящее время проводятся исследования эффективности и безопасности ритуксимаба при различных аутоиммунных заболеваниях. Центральную роль в патогенезе аутоиммунных болезней играют В лимфоциты. Помимо синтеза аутоантител В клетки участвуют в презентации антигенов, активации Т лимфоцитов, а также вырабатывают провоспалительные цитокины [9–12, 15]. Таким образом, деплеция В клеток может остановить развитие аутоиммунного процесса. Препарат ритуксимаб представляет собой химерное анти-CD20 моноклональное антитело, содержащее человеческий IgG1k компонент и вариабельный мышиный регион. Антиген CD20 экспрессируется на поверхности пренаивных и зрелых В лимфоцитов и клетках памяти, но никогда — на плазматических и стволовых клетках [13, 14]. Деплеция В клеток связана с механизмами антитело- и комплемент-зависимой цитотоксичности и апоптозом.

Исследования эффективности ритуксимаба при васкулитах проводились в основном у взрослых. По данным 6 исследований, лечение ритуксимабом индуцировало ремиссию у 50 из 54 больных системными васкулитами [16–22]. В педиатрической ревматологии опубликованы только небольшие ретроспективные исследования и описаны отдельные случаи применения ритуксимаба для лечения системных васкулитов у детей [23–26]. Особого внимания заслуживает многоцентровое ретроспективное европейское исследование по оценке безопасности

и эффективности биологических агентов при системных васкулитах у 25 детей [27]. Десять пациентов лечили ритуксимабом: из них 4 — с васкулитом Вегенера, 1 — с узелковым полиартериитом и 5 — с неклассифицированным васкулитом. У всех пациентов ($n = 10$), лечившихся ритуксимабом, через 23 мес терапии зарегистрировано снижение оценки активности по шкале BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) с 9 (3; 32) до 4 (3; 12) баллов ($p = 0,028$). Необходимо отметить, что на фоне лечения ритуксимабом удалось добиться снижения суточной дозы кортикостероидов (медиана) с 1 (0,3; 2,0) до 0,4 (0,18; 1) мг/кг массы тела в сутки ($p = 0,008$). За период наблюдения серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано.

Немаловажный интерес представляет другое многоцентровое ретроспективное исследование эффективности и безопасности ритуксимаба у 64 детей с различными аутоиммунными заболеваниями [24]. Из них 15 детей было с системными васкулитами; большинство пациентов лечились ритуксимабом в дозе 375 мг/м² поверхности тела. Полная ремиссия заболевания зарегистрирована у 14% детей с васкулитами, частичная — у 71%, прогрессирование болезни — у 7% больных. У всех пациентов на фоне лечения ритуксимабом была выявлена деплеция В лимфоцитов. За время наблюдения статистически значимого увеличения частоты инфекционных заболеваний не зарегистрировано.

В приведенном ниже клиническом наблюдении мы хотим представить собственный опыт применения ритуксимаба у мальчика с ювенильным полиартериитом, резистентным к терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом. Больной В., 15 лет, поступил в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН в июне 2009 г. Из анамнеза известно, что мальчик родился от 1-й беременности, первых срочных родов. Масса при рождении составила 3700 г, рост — 54 см. В периоде новорожденности перенес перинатальную энцефалопатию, синдром повышенной нервной-рефлекторной возбудимости. В дальнейшем физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику. Перенесенные заболевания: частые острые респираторные инфекции (ОРИ), на втором году жизни — перелом левой плечевой кости, крапивница, ветряная оспа.

Мальчик заболел в январе 2006 г., в возрасте 12 лет, когда через месяц после перенесенной ОРИ появились боль и увеличение в объеме левого коленного сустава, ограничение движений из-за болевого синдрома. В течение последующих двух недель отмечались синюшность и отек в области правого коленного сустава, голени, ягодиц, на лице; резкая боль в области голеностопных суставов. Мальчик госпитализирован в стационар по месту жительства. При обследовании в клиническом анализе крови — умеренный лейкоцитоз (до $11 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофильным сдвигом, увеличение СОЭ (до 60 мм/ч). При рентгенографии коленных суставов, грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено. Мальчику поставлен диагноз: Ревматоидный артрит, суставная форма, полиартрит, высокой степени активности, узловатая эритема. Лечился антибактериальными, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), компрессами с диметилсульфоксидом (Димексид) на коленные суставы. Ремиссия заболевания зафиксирована в апреле 2006 г. В течение последующих 2 лет самочувствие ребенка было хорошим, обострения заболевания не отмечено.

Ухудшение состояния началось с сентября 2008 г., когда после перенесенной ангины мальчика стали беспокоить

боли в бедрах, при движении и пальпации левого колена, отеки. Ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства. При поступлении состояние расценивалось как средней степени тяжести. На 3-и сут пребывания в стационаре температура тела повысилась до 38°C. Левый коленный сустав резко увеличился в объеме. В клиническом анализе крови — нейтрофильный лейкоцитоз до $22 \times 10^9/\text{л}$, 91% нейтрофилов, ускорение СОЭ (до 50 мм/ч). В иммунологическом анализе — резко повышенные сывороточные уровни С-реактивного белка — СРБ (++++), фибриногена — 6000 мг/л. На 5-й день госпитализации появились синюшные элементы в области спины, нижних и верхних конечностей, которые сопровождались зудом. Назначены вазодилаторы, дезагреганты, короткий курс (4 дня) преднизолона в дозе 90 мг внутривенно капельно, однако самочувствие ребенка ухудшалось за счет отека и боли в области левой стопы, левого локтевого сустава, обоих голеностопных, лучезапястных, локтевых суставов, правой кисти. Отмечалась выраженная болезненность при пальпации мышц бедер. Обнаружены признаки васкулита сосудов кожи на ограниченном участке (тыл левой стопы, внутренняя поверхность правого голеностопного сустава, левый локтевой сустав) с признаками преднекротических изменений мягких тканей. В этот же день беспокоила боль в животе с тошнотой, однократной рвотой. Проведен курс пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 750 мг в сутки в течение 3 последовательных дней, назначен метотрексат внутримышечно в дозе 13–20 мг/м² на введение. На фоне проводимого лечения самочувствие улучшилось, нормализовалась температура тела, купировались явления тромбангиита. Однако через 2 дня после окончания курса пульс-терапии у мальчика возобновились подъемы температуры до фебрильных цифр, появилась выраженная болезненность при пальпации икроножных мышц, отечность подошвенных поверхностей обеих стоп, боль при пальпации и опоре на стопы, посинение и онемение пальцев стоп. Вновь проведена пульс-терапия метилпреднизолоном с постепенным снижением дозы и переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 30 мг, продолжен прием метотрексата. На фоне лечения постепенно купировались все проявления заболевания, в анализах крови уменьшился лейкоцитоз до $12,6 \times 10^9/\text{л}$, нормализовалась сывороточная концентрация СРБ и СОЭ.

С сентября по ноябрь 2008 г. постепенно отменен преднизолон для перорального приема. Самочувствие больного не страдало, признаков васкулита не отмечалось. С декабря 2008 г. по июнь 2009 г. у мальчика сохранялась ремиссия заболевания на фоне терапии метотрексатом в дозе 20 мг/нед.

Очередное обострение заболевания началось в июне 2009 г., когда после перенесенной ОРВИ отмечены подъем температуры тела до фебрильных цифр, отек и гиперемия кожи в области правого голеностопного сустава, боль при движении нижних конечностей, появление очага некроза в области левой ушной раковины. При осмотре в стационаре по месту жительства состояние расценено как тяжелое. Мальчик при осмотре был вялый, апатичный, аппетит отсутствовал. Обращало на себя внимание выраженное потоотделение, бледность кожных покровов; дистальные отделы конечностей были холодными на ощупь; акроцианоз; беспокоило чувство онемения в кончиках пальцев правой кисти; на разгибательной поверхности правой голени и бедра просматривались 8 синюшных элементов от 0,5×0,2 до 1×2 см, болезненные при пальпации; в области спины слева, в правой поясничной области, на передней поверхности грудной

клетки — образования эластической консистенции, размером 6×4 и 3×2 см, резко болезненные при пальпации; 1 некротический элемент в области левой ушной раковины. Отмечался выраженный отек правой стопы и голеностопного сустава, гиперемия кожи над ним, был выражен болевой синдром при пальпации и движении. Ребенку назначена антибактериальная терапия, НПВП, вазодилаторы, дезагреганты. В дальнейшем состояние прогрессивно ухудшалось: появились боли, отек и синюшность в области локтевых и лучезапястных суставов, болезненные элементы мелкой узловой сыпи в области кончика языка, слизистой полости рта, посинение и боль в пальцах рук. В области старых элементов сыпи — кровоизлияния. Ребенок не ходил, не мог себя обслуживать в связи с выраженным болевым синдромом.

В связи с тяжестью состояния и некупируемой активностью болезни для уточнения диагноза и лечения мальчик был направлен в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

При поступлении состояние ребенка расценивалось как крайне тяжелое. Мальчик был вялый, не сидел, не ходил. Температура тела — 38,5°C, вес — 52 кг, рост — 170 см. Кожные покровы бледные, выраженная мраморность; выявлялись болезненные элементы мелкой узловой сыпи в области кончика языка, слизистой полости рта; синюшные, резко болезненные элементы в области нижних и верхних конечностей, на спине, груди. Правый голеностопный сустав был отечен, кожа над ним и левым локтевым суставом синюшная. Отмечалась синюшность кожи с черным оттенком, распространявшаяся на дистальные фаланги больших пальцев рук и ног, 4-й палец правой стопы. Ладони и стопы холодные. Выраженная лимфаденопатия. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. ЧД — 32 в мин. Границы относительной тупости сердца не расширены. Тоны сердца достаточной звучности, ритмичные. ЧСС — 92 в мин, АД — 110/60 мм рт. ст. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень из-под края реберной дуги не выступала, селезенка не пальпировалась. Мочеиспускание — свободное.

В клиническом анализе крови: уровень Hb — 92 г/л, число лейкоцитов — $25,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — $580 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 65 мм/ч (см. табл.). Биохимические показатели крови — не изменены. В иммунологическом анализе крови: антитела к кардиолипину IgG — 1,4 ЕД/мл (в норме — < 10 ЕД/мл), IgM — 2,3 ЕД/мл (в норме — < 7 ЕД/мл); антитела к двуспиральной ДНК не выявлены; антиядерные и антицитоплазматические антитела не выявлены. Сывороточная концентрация IgG — 17,85 г/л, IgM — 0,8 г/л, IgA — 1,8 г/л (норма — 0,47–2,49 г/л), СРБ — 141,1 мг/л, циркулирующие иммунные комплексы — 980 мВ (норма — 109–352 мВ); ревматоидный фактор — отрицательный. Коагулограмма: протромбиновый индекс — 83%, международное нормализованное отношение — 1,1; фибриноген — 6,56 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 33,8 с (норма — 28–40 с), тромбиновое время — 18 с (норма — 14–21 с), растворимые комплексы фибрин-мономеров — 280, D-димер — 0,49 (норма — < 0,5 мкг/мл). Клинический анализ мочи — без патологии. УЗИ брюшной полости, ЭхоКГ — без патологии.

Учитывая данные анамнеза (острое начало, лихорадка, боли в мышцах и крупных суставах, абдоминальный синдром), клинической картины (боль в мышцах, крупных суставах, гиперестезия, ливедо, локальные отеки, тромбангиитический синдром) и лабораторно-инструментального обследования, поставлен диагноз: Узелковый полиартериит, острое течение, перифериче-

Таблица. Динамика показателей активности болезни у больного на фоне терапии ритуксимабом

Показатель	Норма	Июнь 2009 г., при поступлении	Январь 2010 г., до терапии ритуксимабом	Через 4 нед после 1 инфузии ритуксимаба	Через 24 нед после 1 инфузии ритуксимаба
СОЭ, мм/ч	5–15	65	50	14	5
Гемоглобин, г/л	115–140	92	100	114	133
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	3,9–5,3	3,75	3,81	4,0	5,79
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,8–9,8	25,4	30,1	12,1	7,93
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	150–450	580	531	467	250
СРБ, мг/л	< 5	141,1	156,1	1,8	1,0
IgG, г/л	7,1–17,1	17,9	17,9	10,1	8,6
IgM, г/л	0,15–1,88	0,8	0,8	0,7	0,42
Фибриноген, г/л	2,0–4,0	6,56	5,89	3,84	3,7

ская форма. Тромбангиитический синдром — преднекротические изменения в области обоих бедер, левого плеча, правого голеностопного сустава, больших пальцев рук и ног, 4-го пальца правой стопы, подошвенной поверхности левой стопы. Ливедо.

Учитывая тяжесть состояния, тромбангиитический синдром, развитие преднекротических изменений мягких тканей, мальчику проводилась инфузионная терапия, включавшая пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг с постепенной отменой в течение 5 последовательных дней, инфузии алпростатида, актовегина, пентоксифиллина, никотиновой кислоты, глюкозо-прокаиновой смеси; инъекции препаратов низкомолекулярного гепарина. Помимо инфузионной терапии мальчик получал преднизолон из расчета 1 мг/кг в сутки (50 мг), дипиридамол, препараты кальция, гепатопротекторы. В качестве базисной терапии назначен азатиоприн 1,5 мг/кг в сутки (75 мг/сут).

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: купировались лихорадка, проявления тромбангиитического синдрома, болевой синдром, нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Мальчик стал активен, начал ходить, появился аппетит. В конце июля 2009 г. ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение ревматолога по месту жительства. Доза преднизолона постепенно снижена до 20 мг в сутки. На фоне снижения дозы глюкокортикоидов у мальчика появились боли в области голеностопных суставов, преднекротические изменения на бедрах, плечах, пальцах рук и ног.

В связи с обострением заболевания в январе 2010 г. ребенок был повторно госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН.

При поступлении состояние расценивалось как тяжелое. Отмечались преднекротические изменения кожи в области локтевых и голеностопных суставов, бедер, плеч, концевых фаланг пальцев рук и ног (рис. 1–3); микролимфаденопатия. Функциональные нарушения со стороны легких не определялись. При аускультации тоны сердца были достаточной звучности, ритмичные. ЧД — 26 в мин. ЧСС — 88 в мин, АД — 110/55 мм рт. ст. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Мочеиспускание свободное.

При обследовании в клиническом анализе крови: уровень Hb — 100 г/л, число лейкоцитов — $30,1 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — 531×10^9 /л, СОЭ — 50 мм/ч (см. табл.). Биохимические показатели крови — не изменены.

В иммунологическом анализе крови: антитела к кардиолипину и двуспиральной ДНК не выявлены; антиядерные и антицитоплазматические антитела не выявлены. Сывороточная концентрация IgG — 17,9 г/л, IgM — 0,9 г/л, IgA — 1,8 г/л, СРБ — 156,1 мг/л, циркулирующие иммунные комплексы — 810 мВ, ревматоидный фактор — отрицательный. Коагулограмма: протромбиновый индекс — 93%, международное нормализованное отношение — 1,0, фибриноген — 5,89 г/л, АЧТВ — 30,4 с, тромбиновое время — 17 с, растворимые комплексы фибрин-мономеров — 280, D-димер — 0,22. Клинический анализ мочи — без патологии. УЗИ брюшной полости, ЭхоКГ — без патологии.

Учитывая тяжесть состояния, тромбангиитический синдром, развитие преднекротических изменений в области голеностопных суставов, пальцев рук и ног, а также недостаточную эффективность проводимой сосудистой и иммуносупрессивной терапии, проведено 3 сеанса плазмафереза, синхронизированных с пульс-терапией метилпреднизолоном (через день по 1000/500 мг метилпреднизолона с последующим постепенным снижением дозы и полной отменой). С целью купирования активности болезни мальчику начата терапия циклофосфамидом из расчета 15 мг/кг массы тела на введение. На фоне проводимого лечения состояние мальчика улучшилось, уменьшился болевой синдром, явления тромбангиита. Однако через 2 нед после сеансов плазмафереза и инфузии циклофосфамида на фоне острой герпетической инфекции у ребенка усилились явления тромбангиита, увеличились преднекротические изменения на подошвенной стороне левой стопы, 4-м пальце правой стопы.

Учитывая неэффективность терапии глюкокортикоидами, циклофосфамидом в сочетании с сеансами плазмафереза, азатиоприном, а также высокую эффективность ритуксимаба у взрослых и детей, больных васкулитами, было принято решение о проведении ребенку анти-В клеточной терапии препаратом ритуксимаб (Мабтера, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение в неделю по схеме 0–1–2–3 нед после окончания противовирусной терапии. Препарат предварительно разводили в инфузионном флаконе стерильным, апиrogenным, 0,9% водным раствором натрия хлорида до концентрации 2,5 мг/мл; вводили капельно с начальной скоростью инфузии при первом введении 50 мг/ч с постепенным ее увеличением на 50 мг/ч каждые 30 мин (максимальная скорость 400 мг/ч). Назначение препарата было одобрено локальным этическим коми-

Рис. 1. Яркое древовидное ливедо, отек и преднекрозы кожи области стоп у пациента, развившиеся при обострении заболевания

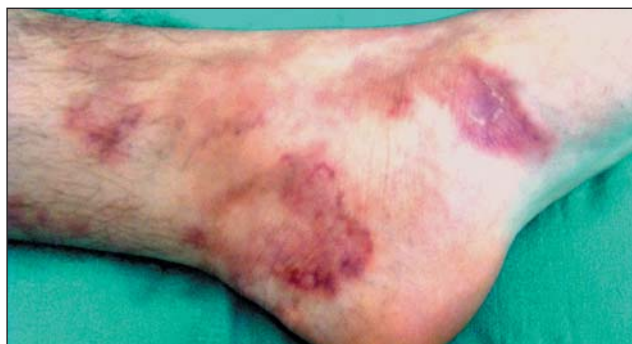


Рис. 2. Отек и преднекрозы кожи локтевых областей у пациента, развившиеся при обострении заболевания



Рис. 3. Отек, цианоз и гипотермия концевых фаланг пальцев у пациента, развившиеся при обострении заболевания



тетом Научного центра здоровья детей РАМН. Родители мальчика и ребенок подписали информированное согласие на применение препарата.

Во время первой инфузии препарата на коже рук и ног пациента отмечалось появление пятнистой зудящей сыпи. Реакция купирована после внутривенного введения метилпреднизолона в дозе 5 мг/кг массы тела, после возобновления инфузии реакции не наблюдались. Перед последующими инфузиями ритуксимаба проводилось внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 350 мг. В дальнейшем побочных реакций на введение препарата не было. Кроме того, больному проводились инфузии алпростадилла, актовегина, пентоксифиллина, никотиновой кислоты, глюкозо-прокаиновой смеси, инъекции препаратов низкомолекулярного гепарина.

Рис. 4. На фоне терапии ритуксимабом яркое древовидное ливедо, отек и преднекротизация кожи области правой стопы пациента исчезли



Рис. 5. На фоне терапии ритуксимабом преднекротизация локтевых областей исчезла



Анализ темпов развития эффекта ритуксимаба показал, что к 4-й неделе после первого введения мальчик стал более активным, купировались симптомы интоксикации и болевой синдром, значительно уменьшились явления васкулита (рис. 4–6). Снизились лабораторные показатели активности заболевания (см. табл.). Биохимические показатели крови — не изменены. На момент выписки из отделения состояние мальчика расценено как удовлетворительное, постепенно купировались все проявления заболевания. Дома состояние ребенка также оставалось стабильным, обострений заболевания не было. Мальчик продолжал лечиться азатиоприном в дозе 1,5 мг/кг массы тела в сутки и преднизолоном.

Рис. 6. На фоне терапии ритуксимабом отек и цианоз концевых фаланг пальцев кистей купированы



Доза преднизолона постепенно снижена до 12,5 мг (0,25 мг/кг в сутки).

Через 24 нед мальчик снова поступил в клинику с целью проведения контрольного обследования и повторного курса терапии ритуксимабом. За время пребывания дома ребенок однократно перенес ОРВИ, обострения заболевания не было. За 24 нед наблюдения мальчик прибавил в массе на 2 кг и вырос на 6 см.

При поступлении состояние было расценено как удовлетворительное. Мальчик был активен, чувствовал себя хорошо. При обследовании патологии со стороны кожи, сосудов и внутренних органов не выявлено. Лабораторные показатели активности болезни были в пределах нормальных значений (см. табл.). Для поддержания ремиссии заболевания пациенту проведен второй курс лечения ритуксимабом в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение по схеме 0–2 нед. Перед введением препарата инфузия глюкокортикоидов не проводилась. Реакций на введение не отмечалось. Состояние при выписке оценивалось как удовлетворительное. За время последующего наблюдения (52 нед) у мальчика сохранялась ремиссия заболевания, нежелательных явлений на фоне терапии не отмечалось.

На фоне лечения ритуксимабом отмечалась депляция В-клеток. До начала терапии доля CD19+ В-лимфоцитов в крови составляла 8% общего числа лимфоцитов, CD20+ — 18% (норма — 6–23%, по данным клиничко-гематологической лаборатории НЦЗД РАМН). Через 4 нед после первой инфузии ритуксимаба отмечена практически полная элиминация данных попу-

ПОЗИТИВНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

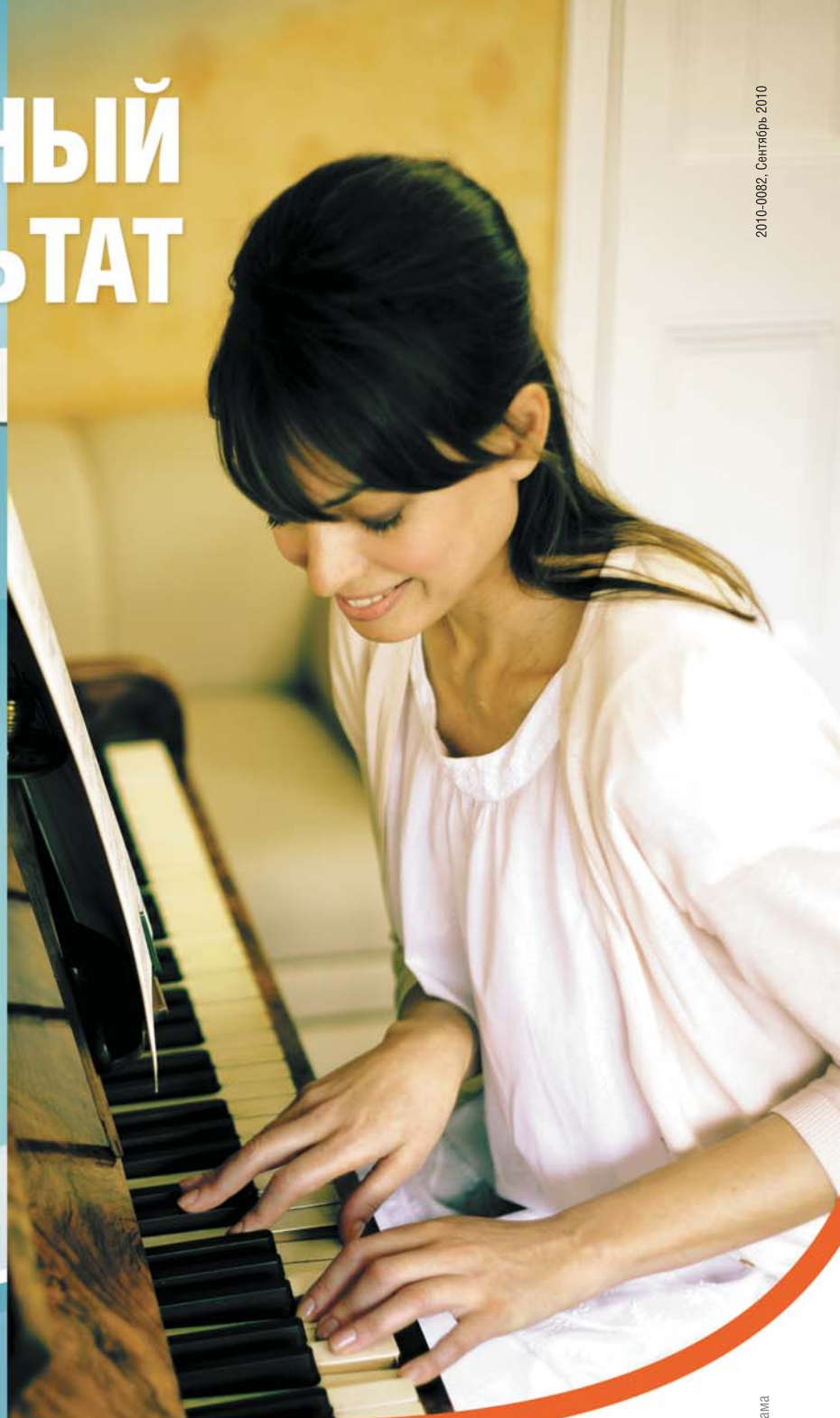
80% пациентов с РА
серопозитивны
по РФ и/или АЦЦП*

РФ+



и/или

АЦЦП+



2010-0082, Сентябрь 2010

Реклама

*Persellin J.E. Diagnosis of Rheumatoid Arthritis: Medical and Laboratory Aspects. // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 1991. – Vol. 265. – P. 73-82.

Мабтера® (Ритуксимаб). Регистрационный номер: П N013127/01. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/10 мл и 500 мг/50 мл. **Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные. **Иммунологические свойства:** ритуксимаб – химерное моноклональное антитело, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20, расположенным на В-лимфоцитах. **Показания:** ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО-α). **Противопоказания:** гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата или к белкам мыши; острые инфекционные заболевания; выраженный первичный или вторичный иммунодефицит. **Способ применения и дозы:** *первоначальная терапия:* 1000 мг в/в капельно, медленно, через 30 мин после в/в введения метилпреднизолона 100 мг, 1 раз в 2 недели, курс - 2 инфузии; *повторное применение:* возможно через 6-12 месяцев и более после первого курса терапии; 1000 мг 1 раз в 2 недели, курс - 2 инфузии. **Условия хранения:** при температуре 2-8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте. **Подробная информация** изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Мабтера®.

МАБТЕРА®
РИТУКСИМАБ

В-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ. СЕРОПОЗИТИВНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ.

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



ляций В лимфоцитов из периферического кровотока (единичные клетки). Ко второму курсу введения препарата (через 24 нед после первого введения) содержание CD19+ и CD20+ лимфоцитов крови повысилось до 4 и 6%, соответственно.

Заключение

Анализ представленного клинического случая демонстрирует очень тяжелое рецидивирующее течение ювенильного полиартрита, характеризующееся тромбангиитическим синдромом, резистентностью к терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом. В свою очередь, решение начать терапию генно-инженерными химерными моноклональными антителами к CD20 на В лимфоцитах было оправданным. Лечение ритуксимабом купировало тромбангиитический синдром, обеспечило снижение и нормализацию лабораторных показателей активности, способствовало преодолению гормонозависимости и гормонорезистентности. Одним из самых значитель-

ных эффектов ритуксимаба стала возможность снижения дозы глюкокортикоидов для перорального приема. У мальчика исчезли все признаки экзогенного гиперкортицизма, которые развились на фоне внутривенного и перорального приема глюкокортикоидов, а также возобновился процесс роста. Минимальные нежелательные явления на введение препарата наблюдались лишь при первой инфузии. Последующие инфузии проведены без осложнений. Анализ данного клинического случая свидетельствует о высокой эффективности, достаточной безопасности химерных анти-CD20 моноклональных антител — ритуксимаба при лечении узелкового полиартериита. Препарат индуцировал развитие ремиссии у тяжелого больного узелковым полиартериитом, резистентного к терапии глюкокортикоидами и цитостатиками. Таким образом, ритуксимаб может быть препаратом выбора у детей с узелковым полиартериитом в случае неэффективности стандартной терапии иммунодепрессантами и глюкокортикоидами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лыскина Г.А. Узелковый полиартериит. Детская ревматология / под общей ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. — М.: Медицина, 2002. — С. 228–243.
2. Лыскина Г.А. Узелковый полиартериит. Кардиология и ревматология детского возраста / под общей ред. Г.А. Самсыгиной, М.Ю. Щербаковой. — М., 2004. — С. 228–243.
3. Исаева Л.А., Лыскина Г.А. Узелковый полиартериит у детей. — М.: Медицина, 1984. — С. 5–11, 48–165.
4. Dillon M.J. Vasculitis treatment — new therapeutic approaches // Eur. J. Pediatr. — 2006; 165: 351–357.
5. Langford C.A. Small-vessel vasculitis: therapeutic management // Curr. Rheumatol. Rep. — 2007; 9: 328–335.
6. Wright E., Dillon M.J., Tullus K. Childhood vasculitis and plasma exchange // Eur. J. Pediatr. — 2007; 166: 145–151.
7. Brogan P.A., Dillon M.J. The use of immunosuppressive and cytotoxic drugs in non-malignant disease // Arch. Dis. Child. — 2000; 83: 259–264.
8. Jayne D. How to induce remission in primary systemic vasculitis // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. — 2005; 19: 293–305.
9. Noorchashm H., Noorchashm N., Kern J. et al. B-cells are required for the initiation of insulinitis and sialitis in nonobese diabetic mice // Diabetes. — 1997; 46: 941–946.
10. Chan O.T., Hannum L.G., Haberman A.M. et al. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus // J. Exp. Med. — 1999; 189: 1639–1648.
11. Takemura S., Braun A., Crowson C. et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis // J. Immunol. — 2001; 167: 1072–1080.
12. O'Neill S.K., Shlomchik M.J., Glant T.T. et al. Antigen-specific B cells are required as APCs and autoantibody-producing cells for induction of severe autoimmune arthritis // J. Immunol. — 2005; 174: 3781–3788.
13. Balint G., Gergely P. Clinical immunotoxicity of antirheumatic drugs // Inflamm. Res. — 1996; 45: 91–95.
14. Flato B., Vinje O., Forre O. Toxicity of antirheumatic and anti-inflammatory drugs in children // Clin. Rheumatol. — 1998; 17: 505–510.
15. Anolik J.H., Barnard J., Cappione A. et al. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. — 2004; 50: 3580–3590.
16. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab // J. Intern. Med. — 2005; 257: 540–548.
17. Aries P.M., Hellmich B., Voswinkel J. et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations // Ann. Rheum. Dis. — 2006; 6: 853–858.
18. Smith K.G., Jones R.B., Burns S.M. et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: remission, relapse, and re-treatment // Arthritis Rheum. — 2006; 54: 2970–2982.
19. Stasi R., Stipa E., Del P.G. et al. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab // Rheumatology (Oxford). — 2006; 45: 1432–1436.
20. Keogh K.A., Ytterberg S.R., Fervenza F.C. et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006; 173: 180–187.
21. Keogh K.A., Wylam M.E., Stone J.H. et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis // Arthritis Rheum. — 2005; 52: 262–268.
22. Omdal R., Wildhagen K., Hansen T. et al. Anti-CD20 therapy of treatment-resistant Wegener's granulomatosis: favourable but temporary response // Scand. J. Rheumatol. — 2005; 34: 229–232.
23. Jansson A.F., Sengler C., Kummerle-Deschner J. B-cell depletion for autoimmune diseases in pediatric patients: a retrospective study // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (3): 300.
24. El-hallak M., Binstadt B.A., Leichtner A.M. et al. Clinical effects and safety of rituximab for treatment of refractory pediatric autoimmune diseases // J. Pediatr. — 2007; 150 (4): 376–382.
25. Binstadt B., Caldas A., Stuart E. Rituximab therapy for multisystem autoimmune diseases in pediatric patients // J. Pediatr. — 2003; 143: 598–604.
26. Polido-Pereira J., Ferreira D., Rodrigues A. et al. Rituximab use in pediatric autoimmune diseases: four case reports // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2009; 1173: 712–720.
27. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab // J. Intern. Med. — 2005; 257: 540–548.

Е.С. Жолобова, М.Н. Николаева, О.Г. Суховьева

Университетская детская клиническая больница Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Эффективность инфликсимаба у больного с системной формой ювенильного ревматоидного артрита

Контактная информация:

Жолобова Елена Спартаковна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, тел.: (499) 248-40-41, e-mail: zholobova@mma.ru

Статья поступила: 23.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В статье обсуждается клиническое наблюдение за ребенком с диагнозом «ювенильный ревматоидный артрит, системная форма». Анализируется эффект инфликсимаба (Ремикейд) при системных вариантах ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА). Подчеркивается недопустимость лечения ЮРА высокими дозами преднизолона в связи с риском развития тяжелых побочных эффектов.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, системная форма, инфликсимаб, преднизолон, лечение.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — мультифакторное системное хроническое воспалительно-иммуноаутоагрессивное заболевание с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата [1–3]. В основе патогенеза ЮРА лежит активация клеточного и гуморального звеньев иммунного аутоагрессивного процесса [2]. Предполагается, что чужеродный или измененный аутоантиген воспринимается и обрабатывается макрофагами, которые представляют его Т лимфоцитам. Взаимодействие антиген-презентирующей клетки с Т лимфоцитами стимулирует синтез цитокинов, вызывающих каскад патогенных изменений с развитием системных проявлений заболевания и прогрессирующего воспаления в полости сустава. При этом системные проявления ЮРА (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, похудание и др.) связывают с повышением синтеза и активностью фактора некроза опухоли (ФНО) α , а также интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, [1, 2].

Наиболее неблагоприятным в качестве диагностики, течения, прогноза и терапии является системный вариант развития заболевания, при котором, наряду с поражением суставов, в патологический процесс вовлекаются другие органы и системы. Проявления системного варианта заболевания полиморфны и включают в себя как общие

изменения (лихорадка, интоксикация, лимфаденопатия, полиморфная сыпь), так и отдельные висцеральные проявления (кардит, плеврит, гепатоспленомегалия) [1–3]. Вариателность клинической картины существенно затрудняет своевременность и правильность постановки диагноза, а следовательно, и раннее начало адекватной терапии, что существенно влияет на дальнейший прогноз заболевания. При системной форме ЮРА нередко необоснованно назначаются массивная антибактериальная терапия и высокие дозы глюкокортикоидов. Все это ведет к развитию серьезных осложнений, таких как нарушение роста, тяжелый остеопороз (с возможным возникновением компрессионных переломов позвоночника), эрозивные процессы в ЖКТ. ЮРА за счет формирования деструктивных изменений костной и хрящевой ткани, а также развития внесуставных проявлений, часто приводит к развитию инвалидизации пациента и существенно нарушает качество его жизни.

Важным является своевременное — уже в первые месяцы от начала заболевания — назначение эффективной базисной терапии ЮРА. Это позволит предотвратить развитие необратимых деструктивных изменений опорно-двигательного аппарата и избежать опасных осложнений. В схеме стандартной противовоспалительной терапии

201

Ye.S. Zholobova, M.N. Nikolayeva, O.G. Sukhov'yeva

University Children's Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Effectiveness of infliximab in patient with systemic type of juvenile rheumatoid arthritis

The article presents the case report of a child with juvenile rheumatoid arthritis, systemic type. The efficacy of infliximab (Remicade) in treatment of systemic types of juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is analyzed. Treatment of JRA with high doses of prednisolone is unacceptable due to the risk of severe adverse events.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, systemic type, infliximab, prednisolone, treatment.

ЮРА используются следующие иммуносупрессивные препараты: метотрексат, сульфасалазин, циклоспорин А. В последнее время стал достаточно широко применяться лефлуномид. Эти препараты используются как в виде монотерапии, так и комбинации друг с другом. Однако стандартная противоревматическая терапия для детей с ЮРА часто остается недостаточной. В 90-х годах XX столетия получил развитие новый подход к лечению ревматоидного артрита — непосредственное воздействие на клетки-мишени и цитокины: терапия биологическими агентами.

Многолетний опыт использования в клинической практике имеет инфликсимаб (Ремикейд), который широко применяется в мире и нашей стране для лечения ревматоидного и псориатического артритов, а также спондилоартритов у взрослых. Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела, его молекула состоит из мышиного фрагмента, обладающего высокой аффинностью (связывающей способностью) к ФНО α , и на 2/3 — из фрагмента человеческого иммуноглобулина (IgG1k). Благодаря блокированию ФНО α и связанных с ним цитокинов происходит значительное уменьшение продукции медиаторов воспаления, участвующих в деструкции хряща и кости. Этот препарат рекомендован к использованию с 18-летнего возраста, а в детском возрасте может применяться только с разрешения локального этического комитета. Однако существует немало исследований в нашей стране и за рубежом, свидетельствующих об успешном и безопасном использовании инфликсимаба у детей [2, 4–6]. Терапия антителами к ФНО α в детской практике так же, как и при ревматоидном артрите, высокоэффективна, достоверно снижала активность суставного синдрома и показатели лабораторной активности болезни, достоверно улучшала качество жизни пациентов [2, 5, 6]. В детской клинической больнице Первого МГМУ им. И.М. Сеченова имеется положительный опыт лечения 42 пациентов с ЮРА, а также ювенильным спондилоартритом (ЮСА). Наиболее успешно использование инфликсимаба у пациентов с ЮСА и суставной формой ЮРА, однако в некоторых случаях препарат был эффективен и у больных с системной формой ЮРА.

Клинический пример

В клинику поступил пациент Е., 11 лет. Из анамнеза заболевания: в 2004 г., в возрасте 8 лет после перенесенной пневмонии появились артралгии в области правого коленного, правого плечевого и обоих лучезапястных суставов, субфебрильная лихорадка. Госпитализирован в больницу по месту жительства. При обследовании выявлена высокая активность: лейкоцитоз — до 12 тыс. кл/м³, умеренная анемия Hb — 108 г/л, тромбоцитоз — до 460 тыс. кл/м³, СОЭ — 63 мм/ч, СРБ — 3,0 мг/дл. Выявлена стафилококковая инфекция. Состояние расценено как реактивный артрит. Проведена антибактериальная терапия цефазолином и амоксициклом, в качестве нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) назначен диклофенак, также проводились внутрисуставные пункции коленных суставов с введением глюкокортикоидов. На фоне лечения положительного эффекта достичь не удалось, ребенок продолжал лихорадить, в процесс вовлекались новые суставы: отмечены экссудативно-пролиферативные изменения в коленных, лучезапястных, плечевых, голеностопных суставах с ограничением подвижности в них. Ребенку был назначен сульфасалазин в дозе 750 мг/сут. Пациент направлен для дальнейшего обследования и лечения в одну из московских больниц. У ребенка сохранялась лихорадка, на фоне которой появилась пятнисто-папулезная сыпь, лимфа-

денопатия, выявлена гепатоспленомегалия, изменения в межфаланговых и пястно-фаланговых суставах кистей рук. Были значительно повышены лабораторные показатели активности (СОЭ до 50–60 мм/ч), усугубилась анемия (Hb — 88 г/л), тромбоцитоз — 868 тыс. кл/м³. При обследовании ребенка были исключены онкогематологические заболевания, инфекционные процессы, туберкулез. Поставлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, системная форма». Назначена базисная терапия метотрексатом из расчета 10 мг/м² поверхности тела в неделю с января 2005 г., диклофенак в дозе 75 мг/сут. Несмотря на проводимую терапию, состояние мальчика — без существенной динамики, сохранялся выраженный суставной синдром, высокие лабораторные показатели активности. В последующую госпитализацию (март, 2005 г.) метотрексат отменен, в качестве базисного препарата назначен циклоспорин А в дозе 100 мг/сут. В апреле 2005 г. из-за сохраняющейся высокой гуморальной и местной активности, лихорадки, выраженности системных проявлений ребенку назначен преднизолон из расчета 2 мг/кг (60 мг/сут!). Позже вновь был добавлен метотрексат в дозе 10 мг/м². Состояние несколько стабилизировалось, снизилась гуморальная активность, уменьшились проявления суставного синдрома. Однако при снижении дозы преднизолона вновь обострилось основное заболевание. На фоне массивной иммуносупрессивной терапии у пациента развилась вторичная бактериально-вирусная инфекция (паронихии, фурункулез, герпесвирусная инфекция), отмечались частые острые респираторные инфекции, что в свою очередь способствовало тяжелому течению основного заболевания. Через месяц после назначения преднизолона у ребенка появились жалобы на боли в животе, развился синдром Иценко–Кушинга. За время наблюдения состояние мальчика оставалось тяжелым, торпидным к проводимой противоревматической терапии. В лечении использовалось несколько базисных препаратов с частой их сменой (метотрексат, циклоспорин, миклофенолат мофетил), чередованием высоких и низких доз пероральных глюкокортикоидов. На фоне терапии отмечена вторичная инфекция, нефро- и гепатотоксичность, медикаментозный синдром Иценко–Кушинга, остеопороз, приведший к компрессионному перелому позвоночника в Th11–12 весной 2006 г.

В клинике пациент наблюдается с 2007 г. На момент поступления ребенок лечился метотрексатом в дозе 15 мг/нед, миклофенолата мофетилом — в дозе 3 г/сут, преднизолоном — 15 мг/сут, мелоксикамом — в дозе 7,5 мг/сут.

В клинической картине отмечались выраженные признаки синдрома Иценко–Кушинга (ожирение, стрии, гипертрихоз, выраженный остеопороз, компрессионный перелом Th11–12). Суставной синдром был представлен экссудативно-пролиферативными изменениями в лучезапястных, коленных, тазобедренных, голеностопных суставах с деформациями и ограничением подвижности, формированием контрактур в межфаланговых суставах кистей рук (рис. 1, 2). Самостоятельно ребенок передвигался с трудом в связи с выраженными болями в позвоночнике, обусловленными компрессионным переломом и тяжестью суставного синдрома. Сохранялись системные проявления в виде субфебрильной лихорадки, лимфаденопатии, гепатомегалии. Отмечались снижение эмоционального фона, апатия, нежелание общения со сверстниками. При обследовании отмечена высокая активность: лейкоцитоз — 18 тыс. кл/м³, тромбоцитоз — 734 тыс. кл/м³, анемия Hb — 110 г/л, СОЭ — 53–72 мм/ч, сывороточный уровень СРБ — 15,1 мг/дл, IgA — 350 мг%. По данным рентгенологического исследования, в голеностопных



Ремикейд®
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышиных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), 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, псориаз. Противопоказания. Реакция повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзогенные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулёз 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 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 встроенным 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 туберкулёзного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулёзом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулёзом. 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 туберкулёзный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулёза 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, псориазического 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 встроенным 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 сыпчатой болезни, головная боль, вертиго, 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, туберкулёз, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, периорбитальный отек, эхимоз/гематома, гипертония, гипотензия, обморок, петиши, 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, себорея, 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, оппортунистические инфекции (туберкулёз, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, коцидиоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сыпчатая болезнь, васкулит, панцитопения, демиелинизирующее заболевание (рассеянный склероз, ретробульбарный неврит), синдром Гийена-Барре, нейротит, 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.

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Авторские права © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119049, г. Москва, Шаболовка, д. 10, корп. 2,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94
www.merck.com

03-2013-RMC-03-2011-RUS-010-JA



Рис. 1. Проявления поражений межфаланговых, пястно-фаланговых и лучезапястных суставов при системном ювенильном ревматоидном артрите



Рис. 2. Поражение голеностопных суставов, отечность голеней и стоп при системном ювенильном ревматоидном артрите



суставах — неравномерность и сужение суставных щелей в области запястьев, слева в костях запястья отмечаются узуры. При эзофагогастродуоденоскопии выявлен эрозивный бульбит, антральный гастрит.

В ходе обследования установлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, системная форма, активность 3-й степени, рентгенологическая стадия 2–3, НФ2Б. Осложнения терапии: медикаментозный синдром Иценко–Кушинга, компрессионный перелом Th11–12. Эрозивный бульбит. Антральный гастрит».

Нами был отменен микофенолата мофетил, возобновлен прием циклоспорина в дозе 100 мг/сут, метотрексата — по 15 мг/м², рекомендовано дальнейшее снижение дозы преднизолона, проведено лечение гастропатии, вызванной применением НПВС. При повторной госпитализации в декабре 2007 г. с учетом недостаточной эффективности стандартной противоревматической терапии метотрексатом и циклоспорином рекомендо-

вана терапия биологическими агентами. Ребенку проведены реакция Манту, рентгенография органов грудной клетки, получено разрешения фтизиатра на проведение терапии инфликсимабом. После получения от родителей информированного согласия начата терапия инфликсимабом по схеме 0–2–6 нед и далее каждые 8 нед из расчета 3,3 мг, что составило 200 мг препарата на введение. На фоне терапии отмечена выраженная положительная динамика в виде снижения активности заболевания, уменьшения проявлений суставного синдрома (уменьшение отеков голеностопных суставов, расширение объема движений в коленных и тазобедренных суставах), удалось несколько снизить дозу преднизолона. Однако на фоне обострения вторичной герпетической инфекции состояние мальчика вновь ухудшилось, выросла местная и гуморальная активность заболевания (СОЭ — 42 мм/ч), вновь отмечены экстраартикулярные изменения в виде лихорадки, лимфаденопатии, гепатомегалии, выражен суставной синдром. В ходе обследования у ребенка выявлены нефротоксичность, по-видимому, на фоне лечения циклоспорином. В связи с этим проведена замена базисного препарата на лефлуномид по следующей схеме: в течение 3 дней мальчик получал по 100 мг/сут, далее лефлуномид применялся по 20 мг ежедневно. Проведена коррекция дозы инфликсимаба с 200 мг (3,3 мг/кг) до 300 мг (6 мг/кг) на введение. На фоне комбинированной терапии состояние мальчика постепенно улучшилось. Снизились лабораторные показатели активности заболевания (СОЭ — 12–20 мм/ч), уменьшились проявления суставного синдрома. Существенно увеличился объем движений в суставах — лучезапястных, межфаланговых, коленных и шейном отделе позвоночника. Амплитуда движений практически восстановлена, она несколько ограничена при разведении в тазобедренных и сгибании в голеностопных суставах. К январю 2010 г. удалось полностью отменить преднизолон. Ребенок похудел, стал активнее, общительнее. Купированы проявления медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга, боли в спине. Намечалась тенденция к нормализации линейного роста. Если в возрасте 12 лет рост ребенка составлял 144 см при весе 67 кг, то в 14 лет — 161 см и 53 кг, соответственно. Отмечалось приостановление рентгенологических признаков прогрессирования болезни. На фоне терапии улучшился эмоциональный фон, существенно возросло качество жизни: ребенок катается на велосипеде, помогает маме по хозяйству, спокойно общается со сверстниками. Приведенный клинический пример демонстрирует хороший эффект комбинированной терапии инфликсимабом (Ремикейд) в сочетании с иммуносупрессивными препаратами (метотрексатом и лефлуномидом), а также дозозависимость эффекта инфликсимаба у больного тяжелой формой системного варианта ЮРА. Пример еще раз показывает пагубность лечения ЮРА высокими дозами преднизолона в связи со значительным риском развития тяжелых побочных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidi J.T., Petty R.E. Textbook of Pediatric Rheumatology. — Toronto: W. B. Saunders Company, 2002. — 819 p.
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения / под общей ред. А.А. Баранова. — М.: ВЕДИ, 2007. — 368 с.
3. Шахбазян И.Е. Детская ревматология: Руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. — М.: Медицина, 2002. — С. 271–310.
4. Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M. et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory

- juvenile idiopathic arthritis: results of an open-label prospective study // Arthritis Rheum. — 2005; 52 (2): 548–553.
5. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. Эффективность и безопасность лечения инфликсимабом у больных ювенильным ревматоидным артритом / Материалы X конгресса педиатров России // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (1): 17–23.
6. Lamot L., Bukovac L.T., Vidovic M. et al. The 'head-to-head' comparison of etanercept and infliximab in treating children with juvenile idiopathic arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 2011; 29 (1): 131–139.

Р.Р. Рахматуллин, О.И. Бурлуцкая, Л.Р. Адельшина, Т.И. Бурцева

Оренбургский государственный университет

Эффективность нового метода восстановления дефекта кожи у больного с врожденным буллезным эпидермолизом: клиническое наблюдение

Контактная информация:

Рахматуллин Рамиль Рафаилович, кандидат медицинских наук, заведующий научно-производственной лабораторией клеточных технологий Оренбургского государственного университета

Адрес: 460000, Оренбург, пр-т Победы, д. 13, тел.: (912) 846-72-03, e-mail: ram2525@mail.ru

Статья поступила: 07.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

205

В статье описан первый случай применения биоматериала для восстановления дефекта кожи у ребенка 12 лет с врожденным буллезным эпидермолизом. Отмечена высокая эффективность биопластического материала на основе нативной формы гиалуроновой кислоты. Зафиксирована быстрая регенерация язвенного дефекта кожи.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз, биопластический материал, лечение.

Наследственный буллезный эпидермолиз — группа пузырных наследственных кожных заболеваний, характеризующихся ранним началом, чаще — с рождения или первых дней жизни, и возникновением пузырей или эрозий на коже и слизистых оболочках в результате незначительной механической травмы (механобуллезная болезнь) [1, 2]. Образование пузырей — следствие цитолиза базальных эпителиоцитов, при этом неповрежденная базальная мембрана находится в основании пузыря. Пузыри быстро эрозируются; часто развивается вторичное инфицирование эрозий. Высыпания приобретают вид полушаровидных пузырей с напряженной покрывкой и серозным, геморрагическим или гнойным

содержимым. Заживление комплекса эрозивных изменений растягивается на 1–1,5 мес.

Пациент Д., 12 лет, находился в отделении дерматологии РДКБ г. Москвы с 18.11.2008 по 16.12.2008 гг. с диагнозом «Врожденный буллезный эпидермолиз. Латентный дефицит железа. ГЭР с неэрозивным эзофагитом. Стенозы пищевода. Хронический гастрит, стадия ремиссии. Дисхолия». Мальчик от третьей беременности, третьих своевременных родов, осложненных асфиксией. Масса тела при рождении — 3500 г. К груди приложен на 3-и сутки жизни, сосал вяло. Наследственность не отягощена. В первые дни жизни дерматологом диагностирован врожденный буллезный эпидермолиз, по поводу

R.R. Rakhmatullin, O.I. Burlutskaya, L.R. Adelshina, T.I. Burtseva

Orenburg State University

Efficacy of new skin defect restoration method in patient with congenital epidermolysis bullosa: a case report

The article describes the first case of biomaterial use for the skin defect restoration in patient 12 years old with congenital epidermolysis bullosa. High efficacy of bioplastic material based on native form of hyaluronic acid was shown. Ulcerous skin defect regenerated rapidly.

Key words: congenital epidermolysis bullosa, bioplastic material, treatment.

Рис. 1. Дефект кожного покрова области дорзальной поверхности правого предплечья



Рис. 2. Процесс укладки биоматериала «Гиаматрикс»



которого ребенок лечился в течение 2 мес в Детской областной больнице г. Оренбурга, получал кортикостероиды. Выписан с улучшением под наблюдение дерматолога и педиатра по месту жительства. Обострения заболевания отмечались весной и осенью, по поводу которых ежегодно госпитализировался в отделение дерматологии РДКБ г. Москвы. Лечение в связи с последней госпитализацией (18.11.2008–16.12.2008 гг.) включало: стол № 15 + дополнительное питание, седативная микстура, 10% сульфат магния, Актовегин внутримышечно, глюконат кальция, эбастин, фенитоин. Наружно: Левомеколь мазь, Солкосерил гель, материал «НУАФФ» на глубокие эрозии. Фонофорез с ферменколом № 10 на кисти. Лечебная гимнастика кистей.

Пациент выписан с рекомендациями о необходимости постоянного ухода, медицинского наблюдения и лечения. Прогноз в отношении выздоровления неблагоприятный. В связи с этим родители мальчика обратились

за помощью к специалистам научно-производственной лаборатории клеточных технологий Оренбургского государственного университета.

При осмотре: патологический кожный процесс хронического воспалительного характера, распространенный, симметричный. Локализован по всему кожному покрову. Представлен множественными пузырями с серозным и геморрагическим содержимым, на месте разрешившихся пузырей — эрозии, некоторые покрыты серозно-геморрагическими корками; после их разрешения кожа истончена, со сглаженным кожным рисунком. Ногтевые пластинки отсутствуют, отмечается мутиляция (самопроизвольное отторжение некротизированной ткани) всех концевых фаланг. Сгибательная рубцовая контрактура фаланг. На коже живота желудочный свищ (гастростома). Страдает частыми эрозиями и язвами кожи, появляющимися после механических воздействий.

В целях защиты эрозивно-раневых поверхностей кожи и их заживления был использован биопластический материал «Гиаматрикс», разработанный на основе гиалуроновой кислоты (ГК) — линейного несulfатированного гликозаминогликана, содержащего от 2000 до 25000 дисахаридных единиц D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, соединенных между собой бета-1,3- и бета-1,4-гликозидными связями [3]. Как полианион, ГК гигроскопична, эффективно связывает молекулы воды и образует вязкий гидрогель.

Исходный гидрогель ГК подвергался воздействию ультрафиолетового облучения ($\lambda_{\text{max}} = 230 \text{ nm}$), в результате чего происходила фотохимическая сшивка макромолекул. Использование данного метода придает биоматериалу оптимальные биоинженерные свойства: эластичность, адгезию, дренажные качества и значительно улучшает биосовместимость за счет метаболизации материала в ране. Преимущества фотохимической сшивки еще и в том, что для приготовления полимера не используются химические реагенты и в биоматериале отсутствуют химические примеси, что позволяет избежать аллергической реакции в условиях сниженного местного иммунитета.

После предварительной оценки биосовместимости материала (аллергических реакций не отмечалось), биоматериал «Гиаматрикс» был уложен на дефект кожного покрова овальной формы размером 3×5 см в области дорзальной поверхности правого предплечья (рис. 1). Процесс укладки изображен на рис. 2. После укладки биоматериал плотно адгезируется к ране, при движении рукой не смещается, сверху накладывается легкая повязка.

В процессе динамического наблюдения в первые сутки отмечена мацерация биоматериала с сохранением его структуры (рис. 3). При снятии повязки материал не смещался и не прилипал к повязке, в центре лоскута биопластического материала было выкроено «окно» для контроля реакций подлежащих тканей, после осмотра «окно» закрывалось соответствующим по размеру участком биоматериала. Дно раны слегка гиперемировано, отека раны не наблюдалось. Пациент отмечал отсутствие болезненных ощущений. На 5-е сутки наблюдения в ране отмечались первичные грануляции, гиперемия подлежащих тканей отсутствовала (рис. 4).

На 9 и 14-е сутки наблюдения сохранялась положительная динамика репаративного гистогенеза, центростремительное сокращение кожного дефекта с формированием кожного регенерата первичным натяжением (рис. 5).

Рис. 3. Первые сутки наблюдения



Рис. 4. Признаки репаративного гистогенеза на 5-е сутки наблюдения



Рис. 5. Признаки репаративного гистогенеза на 9-е (А) и 14-е (Б) сутки наблюдения



Рис. 6. Заживление эрозивно-раневого дефекта кожи: 19-е сутки наблюдения



По мере заживления излишки биоматериала удалялись. К 19-м суткам наблюдения отмечено полное заживление эрозивно-раневого дефекта кожи (рис. 6).

Заключение

Представленный клинический случай показал, что применение биопластического материала «Гиаматрикс» у больного с врожденным буллезным эпидермолизом позволило достичь полного восстановления дефекта кожного покрова и избежать смены повязок, которые болезненно переносились пациентом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбанова В. И. Буллезный эпидермолиз. В кн.: Моногенные дерматозы. — Йошкар-Ола, 1993. — С. 104–126.
2. Суворова К. Н., Альбанова В. И. Наследственный буллезный эпидермолиз. В кн.: Детская дерматовенерология. — Казань, 1996. — С. 69–80.
3. Рахматуллин Р. Р., Поздняков О. А. Биопластический материал. Патент № 2367476 // Б. И. — М., 2009; 26: 12.

Н.В. Кухтинова

Новосибирский государственный медицинский университет

Нутриционная поддержка септического пациента с исходной кахексией

Контактная информация:

Кухтинова Наталья Владиленовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии Новосибирского государственного медицинского университета

Адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел.: (383) 223-67-21, e-mail: natalya_kuhtinova@mail.ru

Статья поступила: 24.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Энтеральное питание детей, находящихся в критическом состоянии, является важным направлением лечебной деятельности педиатра детского стационара. Наряду с поддержанием жизненно важных функций и лечением основного патологического процесса энтеральное питание позволяет существенно улучшить прогноз заболевания, а также снизить длительность нахождения в условиях отделения интенсивной терапии. Значимой практической проблемой является адекватный выбор метода и объема нутритивной поддержки, а также продукта лечебного питания в зависимости от конкретной клинической ситуации. Представлен клинический пример, который иллюстрирует эффективность практической реализации современных технологий в коррекции белково-энергетического дефицита пациентки с тяжелым сепсисом и полиорганной недостаточностью, развившейся вследствие нелеченного тяжелого муковисцидоза, осложненного кахексией и неконтролируемой хронической синегнойной инфекцией.

Ключевые слова: дети, энтеральное питание, муковисцидоз, сепсис, кахексия.

208

Недостаточность питания детей широко распространенная в практике врача-педиатра форма патологии. Она выявляется у 30–60% пациентов, поступающих в стационар [1]. Неусвоение нутриентов, обусловленное основным хроническим заболеванием, сопровождается, как правило, мальдигестией и/или мальабсорбцией, что подвергает больных риску осложненного течения и неблагоприятного исхода заболевания. Наиболее ярким примером может служить кистозный фиброз поджелудочной железы [2]. Проспективные наблюдения за пациентами с таким заболеванием впервые показали, что состояние нутритивного статуса, определяемого индексом массы тела (ИМТ), прямо коррелирует с параметрами легочной функции — форсированной жизненной емкостью легких, объемом форсированного выдоха за первую секунду, а степень дефицита массы тела является предиктором выживаемости [3]. Не менее актуальна проблема мальнутриции и у детей с остро развившимися патологическими изменениями метаболизма при ожогах, множественной травме, обширных хирургических вмешательствах, сепсисе и полиорганной недостаточности [4]. Раннее назначение энтерального питания в соответствии с фактиче-

скими энергетическими затратами конкретного больного позволяет снизить летальность, существенно уменьшить длительность интенсивной терапии и стационарного этапа пребывания, уменьшить число и тяжесть осложнений, и следовательно, уменьшить затраты на лечение [5–7]. Приводим клинический пример, который иллюстрирует эффективность практической реализации современных технологий в нутритивной поддержке пациента с полиорганной недостаточностью, развившейся вследствие не леченного ранее тяжелого муковисцидоза, осложненного кахексией и неконтролируемой хронической синегнойной инфекцией.

Профиль пациента: девочка, 5 лет. Диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение. Хронический бронхит с двусторонними бронхоэктазами. Пневмосклероз. Двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, дыхательная недостаточность III. Хроническая синегнойная инфекция. Гепатоспленомегалия. Синдром портальной гипертензии. Хроническая панкреатическая недостаточность. Гипотрофия 3-й степени. Отставание физического развития ниже 3-го перцентиля. Мегаколон. Вторичная пост-

N.V. Kukhtinova

Novosibirsk State Medical University

Nutritional support of septic patient with initial cachexia

Enteral nutrition provided to children in critical state is necessary area of pediatrician's activity in children's hospital. Enteral nutrition is able to improve the prognosis of the disease significantly along with maintenance of essential functions and treatment of pathologic process, decrease of duration of stay in intensive care department. Proper choice of method and volume of nutritional support and product for medical treatment depending on clinical situation is significant problem. The clinical case described in the article illustrates efficacy of modern technologies in correction of protein and energy deficiency in patient with severe sepsis and multiple organ failure developed as a result of severe untreated cystic fibrosis with cachexia and uncontrolled chronic pseudomonas infection as complications.

Key words: children, enteral nutrition, cystic fibrosis, sepsis, cachexia.

гипоксическая кардиомиопатия, ХСН III стадии, ФК IV. Вторичная легочная гипертензия. Гипоксическая энцефалопатия. Кома.

Из анамнеза жизни. Ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 2-й нед, ОРВИ, хронической внутриматочной инфекцией (уреаплазмоз). Роды самопроизвольные на сроке 36 нед, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов, масса — 2300 г, рост — 45 см. На 7-е сут выписана домой с диагнозом «Недоношенность 1-й степени». На грудном вскармливании до 10 мес.

Анамнез заболевания. В возрасте 1 мес появился частый жидкий стул, замедление темпов прибавки массы тела до 350 г в месяц. К 2 мес кратность стула достигла 12 раз в сут. С 3,5 мес в рацион питания введена рисовая каша, после чего отмечалась некоторая положительная динамика в виде урежения стула до 4–5 раз в день. В 6 мес после прививки БЦЖ впервые обструктивный бронхит и вновь учащение стула до 6–8 раз в день, стеаторея. В 8 мес проведено исследование пота на хлориды, но результат неизвестен; со слов матери диагноз муковисцидоза официально не задокументирован.

С июля 2005 г. отсутствуют записи в амбулаторной карте, так как ребенок наблюдался в центре тибетской медицины. Родители девочки полностью отказались от приема каких-либо лекарственных препаратов. Масса тела в 1 год — 7 кг, в 2 года — 8300 г. Обострения обструктивного бронхита до 10 раз в год.

В июне 2010 г. пациентка доставлена в стационар бригадой скорой помощи в состоянии крайней степени тяжести, обусловленном легочно-сердечной недостаточностью III степени, кахексией, крайней степенью угнетения ЦНС, симптомами генерализованной инфекции. ЧДД — 48 в мин, ЧСС — 150 уд/мин, Sat O₂ — 63%.

Состояние нутритивного статуса при поступлении: вес — 11 кг, рост — 101 см; ИМТ — 10,7 кг/м², физическое развитие — ниже 3-го перцентиля.

Результаты обследования. Общий анализ крови: эритроциты — $4,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — 19×10^9 /л, палочкоядерные — 38%, сегментоядерные — 37%, лимфоциты — 10%, моноциты — 8%, СОЭ — 40 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок — 52 г/л, альбумины — 23,7 г/л, хлориды — 94 ммоль/л, прокальцитонинный тест (ПКТ) ≥ 2 нг/л.

Посев мокроты на микрофлору: *Pseudomonas aeruginosa* — 7×10^5 , *Staphylococcus haemolyticus* — 2×10^4 , *Acinetobacter baumannii* — 2×10^8 , *Candida albicans* — 4×10^6 .

ЭКГ: эпизоды синоатриальной блокады II ст. Синдром ранней реполяризации желудочков.

ЭхоКГ: расширено правое предсердие, тенденция к дилатации правого желудочка. Глобальная сократительная способность миокарда левого желудочка снижена (фракция выброса — 27%). Функционирующее овальное окно — 0,3 см. Расчетное давление в легочной артерии — 43 мм рт. ст.

R-грамма органов грудной клетки: определяется снижение пневматизации легочных полей, множество очаговых теней различной величины и интенсивности, сливающихся между собой. Легочный рисунок деформирован, обогащен. Ателектаз нижних долей с обеих сторон. Отек легких.

Мультиспиральная компьютерная томография: при исследовании органов брюшной полости выявлены признаки гепатомегалии, диффузных изменений печени и поджелудочной железы, портальной гипертензии. При исследовании органов грудной клетки обнаружены признаки мешотчатых бронхоэктазов, пневмосклероза, бронхопневмонии правого и левого легкого, лимфаденопатии парааортальных лимфатических узлов. Объемное обра-

Нутрини Хорошо растем!

Для детей от 1 года до 6 лет
(или с массой тела от 8 до 20 кг)

- ♦ **Оптимальное соотношение энергии и белка** для компенсации дефицита роста и веса у детей в возрасте от 1 года до 6 лет
- ♦ **Высокое содержание сывороточных белков** (до 60%) для лучшего усвоения и коррекции белкового обмена
- ♦ **Оптимальный баланс микро- и макронутриентов** для гармоничного интеллектуального и психосоматического развития
- ♦ **Уникальная смесь пищевых волокон — пребиотиков** в Нутрини с пищевыми волокнами для правильного развития флоры ЖКТ, естественного формирования иммунитета, снижения риска возникновения инфекций
- ♦ **Стерильные, полностью готовые к использованию продукты** для перорального и зондового питания

Нутрини

Бутылка 200 мл

200 ккал	5,0 г
БЕЛКОВ	
НЕ содержит лактозу глютен	Питательное волокно 0

Нутрини с пищевыми волокнами

Бутылка 200 мл

200 ккал	5,0 г
БЕЛКОВ	
НЕ содержит лактозу глютен	Питательное волокно 1,6 г

Нутрини Энергия

Бутылка 200 мл

300 ккал	8,2 г
БЕЛКОВ	
НЕ содержит лактозу глютен	Питательное волокно 0

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

За более подробной информацией обращайтесь:
ООО «Нутриция», Россия, 143500, Московская область, г. Истра, ул. Московская, д. 48
Тел./факс: +7 (495) 739-48-09
E-mail: dmn.ru@nutricia.com
Web: www.nutricia-medical.ru

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition

Продукты зарегистрированы и сертифицированы в Российской Федерации

зование в заднем средостении, вероятней всего за счет конгломерата лимфатических узлов.

Реакция Манту с 2 ТЕ: папула 2 мм.

В реанимационный период проводились инотропная терапия и респираторная поддержка, соответствующие степени выраженности гемодинамических и дыхательных расстройств, антибактериальная терапия. После стабилизации функций организма, по истечении 12 ч пребывания в стационаре, больной начата активная зондовая нутриционная поддержка по абсолютным показаниям:

- критическое снижение ИМТ;
- гипопроteinемия;
- гипоальбуминемия;
- абсолютная лимфопения.

После определения показаний проведен расчет фактической энергетической потребности по стандартной формуле [8]:

$$\text{ФЭП} = \text{ОО} \times \text{ФА} \times \text{ФП} \times \text{ТФ} \times \text{ДМТ},$$

где ФЭП — фактическая энергетическая потребность, ОО — основной обмен, ФА — фактор активности, ФП — фактор повреждения, ТФ — температурный фактор, ДМТ — дефицит массы тела.

Основной обмен рассчитан в соответствии с возрастом, согласно существующим рекомендациям ВОЗ: для девочки 3–10 лет — $22,5 \times 11 \text{ кг} + 499 = 746,5$; фактор активности соответствует постельному режиму и равен 1,1; фактор повреждения — сепсис, равен 1,5; температурный фактор равен 1,1 (так как температура тела нашей пациентки за время наблюдения не превышала 38°C); дефицит массы тела составил 7 кг, что расценено как тяжелая недостаточность питания, соответствующая коэффициенту 1,3.

Итоговый расчет показал, что действительный расход энергии данной больной составил 2115 ккал/сут.

Третьим шагом в нутриционной поддержке (после определения показаний и количественных параметров) стал выбор препарата для лечебного энтерального питания с учетом особенностей клинического профиля пациентки:

- исходное тяжелое наследственное заболевание, характеризующееся хронической панкреатической недостаточностью, циррозом печени при отсутствии заместительной энзимотерапии;
- тяжелое диффузное двустороннее гнойное поражение легких;
- течение хронической синегнойной инфекции с выраженной системной воспалительной реакцией;
- наличие сердечной недостаточности и формирующейся легочной гипертензией;
- угроза развития отека головного мозга.

Таким образом, продукт клинического питания должен отличаться высоким содержанием белка и энергии, осуществлять нутритивную поддержку пациента, которому

необходимо ограничить введение жидкости и обеспечить эффективную антиоксидантную защиту. Всем перечисленным требованиям, по нашему мнению, наиболее соответствовал специализированный продукт для лечебного питания детей с массой тела от 8 до 20 кг «Нутрини Энергия» (Нутриция, Нидерланды). Жидкий, готовый к использованию продукт был назначен в первые сутки болюсно по 50 мл 6 раз в день через зонд (450 ккал). Учитывая хорошую толерантность больной к предложенному объему, со вторых суток доза лечебной смеси была увеличена до 70 мл 6 раз, одномоментно были назначены ферменты поджелудочной железы из расчета 10000 ЛЕ/кг в сутки, и до 1700 мл в сутки на 3 и 4-е сутки. После стабилизации общего состояния и полного восстановления сознания (на 5-е сут) девочка переведена на сиппинговое питание (кормление маленькими глотками). Суточный объем «Нутрини Энергия» составил 1400 мл (2100 ккал/сут), что полностью соответствовало фактическим энергетическим затратам девочки. На 12-е сут пребывания в стационаре больная переведена из отделения реанимации в профильное пульмонологическое отделение, где прием лечебного питания был продолжен в качестве дополнительного продукта по 250 мл на второй завтрак и полдник.

На 38-е сут ребенок выписан домой под наблюдение врача по месту жительства. Состояние при выписке — тяжелое по заболеванию, со значительным улучшением самочувствия и психоэмоционального фона. Частота дыханий в покое до 36 в мин. Частота сердечных сокращений — 130 в мин, Sat O_2 — 94%.

Контрольное обследование. Клинический анализ крови: эритроциты — $3,67 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты — $8,5 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 52%, лимфоциты — 37%, моноциты — 5%, эозинофилы — 5%, СОЭ — 7 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок — 72 г/л, альбумины — 56,7 г/л, С-реактивный белок — 0 ммоль/л, ПКТ — 0 нг/л.

Нутритивный статус: масса тела — 13100 г (+2100 г за 36 дней), рост — 101 см, ИМТ — $13,1 \text{ кг}/\text{м}^2$.

Больной рекомендовано продолжить дополнительное лечебное питание. В качестве лечебного продукта выбран «Нутрини Энергия». Схема приема: по 200 мл на второй завтрак и полдник (600 ккал/сут) в течение не менее 6 мес в сочетании с заместительной терапией хронической панкреатической недостаточности. Лечебный продукт является полноценной высококалорийной смесью для энтерального питания с большим содержанием легкоусвояемого белка. Продукт хорошо переносится и позволяет эффективно корректировать тяжелую степень белково-энергетической недостаточности у детей в критических состояниях, а в дополнение к основному рациону — быстро восполняет высокие потребности в полноценном питании при хронических соматических заболеваниях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Щербакова Г. И., Рагимов А. А. Энтеральное питание в многопрофильном стационаре. — М., 2010.
2. Sawicki G. S., Rasouliyan L., McMullen A. H. et al. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* — 2010; 16: 25–31.
3. Truby H., Cowshaw P., O'Neil C., Wainwright C. The long term efficacy of gastrostomy feeding in children with cystic fibrosis on anthropometric markers of nutritional status and pulmonary function // *Respir. Med. J.* — 2009; 4 (3): 112–115.
4. Elborn J. S., Bell S. C. Nutrition and survival in cystic fibrosis // *Thorax.* — 1996; 51 (10): 971–972.
5. Tume L., Latten L., Darbyshire A. An evaluation of enteral feeding practices in critically ill children // *Nurs. Crit. Care.* — 2010; 15 (6): 291–299.
6. Joffe A., Anton N., Lequier L. et al. Nutritional support for critically ill children // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009; 2: CD005144.
7. Quenot J. P., Plantefevre G., Baudel J. L. et al. Bedside adherence to clinical practice guidelines for enteral nutrition in critically ill patients receiving mechanical ventilation: a prospective, multi-centre, observational study // *Crit. Care.* — 2010; 14 (2): 37.
8. Вологжанин Д. А., Хорошилов И. Е., Струков Е. Ю. Справочные материалы по оценке статуса питания и проведению энтеральной нутриционной поддержки. — СПб., 2009.

А.А. Алексеева^{1, 2}, Ю.Г. Левина^{1, 2}, Р.М. Торшхоева^{1, 2}, Е.А. Вишнева¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

Клинический пример использования рибосомального комплекса в терапии часто болеющего ребенка

Контактная информация:

Алексеева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 967-14-12, e-mail: aleksaa06@yandex.ru

Статья поступила: 31.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

По данным экспертов ВОЗ, у детей ведущей патологией остаются острые респираторные инфекции (ОРИ). В последние годы увеличивается число больных с затяжными, рецидивирующими вариантами течения ОРИ. Такие пациенты впоследствии пополняют группу часто и длительно болеющих детей. Для профилактики ОРИ применяют средства неспецифической иммунопрофилактики, так называемые иммуностимуляторы и иммуномодуляторы. Среди обширной группы бактериальных иммуномодуляторов наиболее изученным препаратом системного действия, удовлетворяющим всем требованиям по эффективности и профилю безопасности в педиатрической практике, является Рибомунил. В статье представлен клинический пример использования рибосомального комплекса в терапии часто болеющего ребенка с аллергопатологией.

Ключевые слова: часто болеющие дети, аллергия, острые респираторные инфекции, лечение.

По данным экспертов ВОЗ, ведущей патологией у детей остаются острые респираторные инфекции (ОРИ), что связано с широкой распространенностью инфекций вне зависимости от возраста и региона проживания, а также большим числом возбудителей. Наиболее высокий уровень заболеваемости ОРИ отмечается в детской популяции раннего и младшего школьного возраста [1]. Самыми распространенными возбудителями ОРИ являются вирусы (респираторный синцитиальный, парагриппа, рино- и аденовирусы) [2].

В последние годы возросло число больных с затяжными, рецидивирующими вариантами течения бронхоле-

гочных процессов (особенно пневмоний и бронхитов). Такие пациенты впоследствии попадают в группу часто и длительно болеющих детей (ЧБД), которая, по данным разных авторов, составляет от 20 до 65% детской популяции, причем наибольшая часть представлена детьми первых 3–5 лет жизни [3]. Результаты многочисленных исследований затяжных и рецидивирующих респираторных инфекций у детей показали, что в основе подавляющего большинства этих состояний лежат вторичные, приобретенные в ходе инфекционного процесса нарушения иммунного гомеостаза, причем, как правило, транзиторного характера. Именно поэтому в последние

211

А.А. Alekseyeva^{1, 2}, Yu.G. Levina^{1, 2}, R.M. Torshkoyeva^{1, 2}, Ye.A. Vishnyova¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Clinical case of treatment with ribosomal complex in child with compromised immunity

The leading pathology in children is acute respiratory infections (ARI) according to the expert data of WHO. The incidence of prolonged and recurrent types of ARI increases during recent years. Patients with these diseases subsequently form the group of children with compromised immunity. Immunogens and immunomodulators are the drugs of nonspecific prophylaxis which are used for the prevention of ARI. The group of bacterial immunomodulators is big but most well-studied systemic drug from this group is Ribomunil. Ribosomal complex is effective and safe in pediatric practice. The article presents the clinical case of treatment with ribosomal complex in immunocompromised child with allergic pathology.

Key words: children with compromised immunity, allergy, acute respiratory infections, treatment.

годы в комплексном лечении неблагоприятно протекающих заболеваний респираторного тракта и острых форм вирусных инфекций большое значение придается восстановлению нарушенного иммунного гомеостаза, т.е. иммунокоррекции [3, 4].

Общепризнано, что эффективным методом защиты от инфекции является специфическая иммунопрофилактика — вакцинация. Поскольку ко всем вирусам и бактериям невозможно выработать вакцины с целью иммунокоррекции применяют неспецифическую иммунопрофилактику (иммуностимуляторы и иммуномодуляторы) — лекарственные средства (ЛС), обладающие иммунотропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы и обеспечивают эффективную иммунную защиту [5]. К этой группе препаратов относятся интерфероны; индукторы выработки эндогенного интерферона; иммуномодуляторы бактериального происхождения; средства, получаемые из зобной железы крупного рогатого скота; производные эхинацеи пурпурной, заманихи, корня солодки, а также витаминно-микроэлементные комплексы [6].

Важно помнить, прежде, чем выбрать тот или иной препарат для применения, необходимо удостовериться в наличии клинических исследований по данному ЛС среди детского населения и ознакомиться с результатами эффективности и безопасности.

В педиатрии особой популярностью пользуются иммуномодуляторы бактериального происхождения (в том числе с точки зрения доказательной медицины), что связано с многолетним опытом их клинического использования (с начала XX века). В состав бактериальных иммуномодуляторов входят лиофилизированные экстракты (лизаты) наиболее распространенных возбудителей респираторных инфекций. Такие ЛС при введении в организм способны индуцировать специфический иммунный ответ, а для их назначения не требуется предварительного иммунологического обследования пациента [7, 8]. Бактериальные иммуномодуляторы принято классифицировать на препараты преимущественно местного и системного действия. Среди обширной группы бактериальных иммуномодуляторов наиболее изученным препаратом системного действия, удовлетворяющим всем требованиям по эффективности и профилю безопасности в педиатрической практике, является Рибомунил (Pierre Fabre, Франция). Иммуномодулятор представляет собой рибосомально-протеогликановый комплекс, состоящий из рибосом четырех наиболее встречаемых возбудителей болезней верхних и нижних дыхательных путей (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*), а также содержит в качестве адъюванта протеогликаны клеточной стенки *K. pneumoniae*.

Рибосомы, входящие в состав препарата, содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий. В организме человека они способны вызывать образование специфических антител к указанным возбудителям. Доказано, что рибосомальные фракции более очищены и более иммуногенны, чем лизаты цельных бактерий. Высокую иммуностимулирующую активность препарата объясняют содержанием в рибосомах иммуногенных

детерминант общих с детерминантами клеточной поверхности, но связанных с РНК рибосом (1 мкг рибосом эквивалентен по иммуногенности 1 мг лизата и защищает так же, как 1 мкг ослабленной вакцины). Мембранные протеогликаны *K. pneumoniae* в составе препарата усиливают выраженность антительного ответа в 5 и более раз по сравнению с изолированным приемом рибосом, а также стимулируют влияние на неспецифический иммунитет за счет усиления фагоцитарной активности макрофагов, полинуклеарных лейкоцитов, повышения концентрации факторов неспецифической резистентности [2, 9, 10].

Во многих исследованиях доказано, что рибосомальный комплекс стимулирует образование специфических антител к антигенам респираторных патогенов как со стороны механизмов местного, так и системного иммунитета; функциональную активность Т и В лимфоцитов; выработку специфических антител (IgM, IgG и особенно — сывороточного и секреторного IgA); повышает количество СД3+, СД4+; синтез некоторых интерлейкинов (ИЛ 1, ИЛ 6) и интерферонов; нормализует показатели перекисного окисления липидов; активизирует хемотаксис и фагоцитоз (макрофагальный и полинуклеарный); обладает двойным эффектом: специфической стимуляцией иммунитета к наиболее распространенным патогенам и неспецифической активацией клеток системы иммунитета; имеет хороший профиль безопасности (практически не имеет противопоказаний); не взаимодействует с другими препаратами. Препарат разрешен к применению у детей с 6-месячного возраста [9–11]. Таким образом, учитывая иммунокорригирующие свойства рибосомального комплекса, можно говорить о его иммуномодулирующем эффекте, формирующем длительную иммунную память. Средняя продолжительность терапевтического эффекта после проведения 3-месячного курса лечения обычно составляет 1,5–2 года [12]. Данный препарат может применяться как для профилактики респираторных инфекций, так и в структуре схем их комплексного лечения, при этом, как указывалось выше, нет необходимости в определении исходного иммунного статуса пациента.

Препарат имеет хорошую доказательную базу эффективности и безопасности, поскольку только за период 1985–1999 гг. прошел 28 клинических испытаний во Франции, Германии, России и других странах Европы. Были проведены 19 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований с участием более 14 тыс. пациентов с рецидивирующими бронхолегочными инфекциями (как взрослых, так и детей) [12]. Что особенно важно, большинство зарубежных клинических исследований, проведенных с участием детей, относятся к высоким категориям доказательств — Ia; Ib; IIa [2].

С профилактической целью препарат назначается детям старшего возраста (старше 3 лет) в разовой дозе 3 таблетки, детям моложе 3 лет — 1 пакетик гранулята, растворенного в воде, однократно в течение дня, утром натощак в течение 4 дней каждого месяца на протяжении 5 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной С., возраст 6 лет 7 мес. Поступил в клинику с жалобами на периодические (с раннего возраста) высыпания на коже при употреблении в пищу определен-

РИБОМУНИЛ



Рег. удостоверение №011369/02 от 10.06.2005

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

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

ных продуктов, а также частые ОРВИ (7–8 раз в год). При поступлении жалоб активно не предъявляет.

Из истории жизни. Наследственность отягощена: у мамы пищевая (на цитрусовые) и лекарственная (на антибиотики пенициллинового ряда) аллергия в виде кожных высыпаний, у бабушки по материнской линии поллиноз — риноконъюнктивальный синдром.

Ребенок от первой физиологично протекавшей беременности; роды путем кесарева сечения (в связи с ягодичным предлежанием плода). Вес при рождении — 3100 г, длина — 52 см. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. На грудном вскармливании — до 7 мес. Прикорм введен с 5 мес. Раннее психомоторное развитие по возрасту. Привит по календарю, реакций не отмечалось. Реакция Манту отрицательная. Перенесенные заболевания: ветряная оспа (в 3 года), ОРВИ (более 6 раз в год), острый бронхит (в 4 года), ангина (в 5 лет). Оперативных вмешательств не было. Лекарственной аллергии нет.

Из истории болезни. На первом году жизни с 5 мес при введении в рацион продуктов прикорма отмечались проявления пищевой аллергии в виде гиперемии, сухости кожи щек, которые купировались приемом цетиризина внутрь, местно — кремом пимекролимус, ухаживающей косметикой (кремом Атодерм РО с цинком). В дальнейшем (после 1 года), со слов мамы, периодически при употреблении в пищу цитрусовых, ягод, сладкого у мальчика отмечаются мелкопапулезные высыпания на коже лица, туловища, которые купируются приемом антигистаминных препаратов (цетиризин, левоцетиризин).

С 3 лет ребенок посещал детский сад, в связи с чем стал часто болеть ОРВИ — до 7–8 раз в год: заболевания протекали с катаральными явлениями, подъемом температуры до 38–39°C, сопровождались ринофарингитом; однократно — острым бронхитом, ангиной. Неоднократно консультирован ЛОР-врачом: диагностированы аденоиды 1–2-й степени, гипертрофия миндалин 2-й степени.

Объективное исследование. Состояние мальчика удовлетворительное, стабильное. Сознание ясное. В контакт вступает свободно. Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы чистые, бледно-розового цвета, умеренно влажные. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Лимфатические узлы периферических групп мелкие, эластичные, не спаяны между собой и с окружающей клетчаткой, безболезненны при пальпации. Зев не гиперемирован, миндалины увеличены до 2-й степени, рыхлые; лакуны широкие без патологического содержимого. Носовое дыхание несколько затруднено, не обильное слизистое отделяемое из общих носовых ходов. Крылья носа в акте дыхания не участвуют. Грудная клетка цилиндрическая, без деформаций. В легких дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. ЧД — 25 в мин. Сердечные тоны ясные, ритмичные. ЧСС — 92 уд/мин. Акцентирования, патологических шумов, расщеплений и раздвоений тонов нет. Артериальное давление — 98/55 мм рт. ст. При поверхностной ориентировочной пальпации — живот мягкий,

безболезненный. Видимой перистальтики нет. Печень у края реберной дуги, край печени ровный, эластичный, безболезненный при пальпации. Селезенка не пальпируется. Пузырные симптомы отрицательные. Стул регулярный, оформленный. Дизурии нет. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Менингеальных знаков нет.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинический анализ крови: Нв — 126 г/л; эритроциты — $4,58 \times 10^{12}$; тромбоциты — 197×10^9 ; лейкоциты — $6,90 \times 10^9$; сегментоядерные — 61%; эозинофилы — 4%; моноциты — 7%; лимфоциты — 32%; СОЭ — 3 мм/ч.

Биохимический анализ крови: билирубин общий — 15,8 мкмоль/л; билирубин прямой — 2,6 мкмоль/л; АЛТ — 18 Ед/л; АСТ — 29 Ед/л; глюкоза — 4,3 ммоль/л; белок общий — 68 г/л; щелочная фосфатаза — 183 Ед/л; креатинин — 64 мкмоль/л; мочевины — 4,4 ммоль/л; амилаза — 38,0 Ед/л; мочевины — 288 мкмоль/л; холестерин общий — 4,63 ммоль/л; триглицериды — 0,45 ммоль/л; калий — 3,70 ммоль/л; натрий — 141 ммоль/л; хлориды — 108 ммоль/л.

Иммунологический анализ крови: IgG — 6,99 г/л (норма — 5,04–14,65); IgM — 0,68 г/л (норма — 0,24–2,10); IgA — 0,22 г/л (норма — 0,27–1,95); IgE — 73,18 Ед/мл (норма — до 90,0); С-реактивный белок — менее 1,0 мг/л (норма — менее 5,0); антистрептолизин-О — менее 0,1 МЕд/мл (норма — менее 100); ЦИК — 278,0 мВ (норма — 109,0–352,0); ревматоидный фактор — 20,0 МЕд/мл (норма — менее 20,0).

Также было проведено исследование уровня ИФН γ , который составил 0,2 пг/мл.

Исследование антител IgG, IgM, IgA к инфекциям методом ИФА (хламидии, микоплазма пневм.) — отрицательно.

Клинический анализ мочи: цвет — св/желт.; pH — 5,0; удельный вес — 1020; белок — нет; сахар — нет; эпителий — нет; лейкоциты — нет; эритроциты — нет; соли — нет; бактерии — нет; слизь — нет.

Кожные пробы: слабовыраженная сенсibilизация (на +) к бытовым аллергенам домашней и библиотечной пыли, клещам домашней пыли, а также пищевым аллергенам (треска, куриное яйцо).

ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: патологии не выявлено.

ЭКГ: вертикальное положение ЭОС, повышение электрической активности миокарда, ЧСС — 92–98 уд/мин.

Рентгенограмма органов грудной полости: очагово-инфильтративных изменений нет, усиление легочного рисунка.

ДИАГНОЗ

Заключение ЛОР-врача: аллергический ринит, легкое интермиттирующее течение. Аденоиды I степени. Гипертрофия небных миндалин II степени. Рекомендации даны. **Клинический диагноз:** аллергический ринит, легкое интермиттирующее течение. Аденоиды I степени. Гипертрофия небных миндалин II степени. Пищевая аллергия, период ремиссии. Часто болеющий ребенок.

ЛЕЧЕНИЕ

Назначено соблюдение индивидуальной гипоаллергенной диеты (с мамой проведена беседа), левоцетиризин — по 1 таблетке 1 раз в день; промывание носа раствором морской воды 3 раза в день + мометазон по 1 впрыскиванию 1 раз в день.

Назначен препарат Рибомунил по схеме: внутрь 1 раз в сутки, утром натощак по 3 таблетки по 0,25 мг (или по 1 таблетке по 0,75 мг) — в первый месяц лечения ежедневно; 4 дня в неделю в течение 3 недель; в последующие 5 мес: первые 4 дня каждого месяца. Важно отметить, что лекарственная форма препарата — таблетки по 0,75 мг — более удобна для лечения часто и длительно болеющих детей, позволяет добиться более высокой приверженности больных к проводимому лечению и, что немаловажно, более экономична.

Повторные осмотры проведены через 2 мес после завершения терапии рибосомальным комплексом. Со слов мамы, за прошедший период сократилось число случаев ОРИ, течение заболевания стало более легким, продолжительность эпизодов ОРИ сократилась. Каких-либо аллергических реакций не отмечалось.

Через 6 мес у ребенка были вновь исследованы иммунологические показатели, по результатам которых

отмечалось увеличение (и нормализация) показателя IgA — с 0,22 до 1,3 г/л (норма — 0,27–1,95), также отмечалось достоверное увеличение показателей ИФН γ с 0,2 до 2,4 пг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинических исследований позволяют считать целесообразным проведение у часто и длительно болеющих детей безопасной иммунокоррекции как с лечебной, так и профилактической целью. Представленный клинический пример демонстрирует эффективность включения в комплексную терапию часто болеющего ребенка с отягощенным аллергическим анамнезом бактериального иммуномодулятора Рибомунил. Применение рибосомального комплекса по индивидуальной схеме в течение 6 мес позволило сократить количество случаев ОРИ, течение которых стало более легким и менее продолжительным. Побочных реакций, в том числе аллергических, в ходе лечения не отмечено. Отражением клинической эффективности рибосомального комплекса явились положительные изменения сыровоточного уровня IgA и ИФН γ , что указывает на восстановление функциональной активности иммунной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Вознесенская Н.И. Современные возможности иммунотерапии у часто болеющих детей с аллергией // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (1): 27–32.
2. Колбин А.С. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (3): 26–34.
3. Коровина Н.А. и др. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: Руководство для врачей. — М., 2001. — С. 5–15.
4. Committee Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Red Book: 2006 Report. — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006. — С. 361–371.
5. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М., 2004. — С. 8–10.
6. Сенцова Т.Б. Иммуномодуляторы в практике педиатра // Пульмонология и аллергология. — 2007; 3: 44–45.
7. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшхоева Р.М. и др. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций // Педиатрическая фармакология. — 2005; 2 (1): 3–7.
8. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М., 2002. — С. 30.
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия // Российский аллергологический журнал. — 2005; 4: 30–43.
10. Заплатников А.Л. Рибомунил: механизм действия и клинко-иммунологическая эффективность / В сб.: Опыт применения Рибомунила в российской педиатрической практике. — М., 2002. — С. 7–17.
11. Балаболкин И.И., Рылеева И.В., Булгакова В.А. и др. Терапевтическая эффективность индукторов синтеза интерферона при бронхиальной астме у детей, страдающих частыми острыми респираторными вирусными инфекциями / Материалы IV конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)». — М., 2005. — 28 с.
12. Бойль П., Робертсон К., Белланти Д.А. Метаанализ опубликованных клинических испытаний Рибомунила в профилактике бронхолегочных и ЛОР-инфекций // Мед. новости. — 2000; 9: 32–33.

Н.А. Максимович¹, Л.М. Беляева², Н.Е. Максимович¹

¹ Гродненский государственный медицинский университет

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Эндотелий-зависимая вазодилатация и клинические проявления вегетативных расстройств у детей с высоким нормальным артериальным давлением в условиях элиминации управляемых факторов риска

Контактная информация:

Максимович Николай Андреевич, доцент кафедры педиатрии № 2, начальник отдела по клинической работе и последипломному образованию Гродненского государственного медицинского университета

Адрес: 230009, Гродно, ул. Горького, д. 80, тел.: (0152) 43-32-57, e-mail: mne@grsmu.by

Статья поступила: 02.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

216

В течение двух последних десятилетий были получены данные, подтверждающие тесную связь воздействия факторов риска сердечно-сосудистой патологии на организм ребенка и раннего развития артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза у взрослых [1]. Внедрение в практическую медицину новых неинвазивных методов выявления дисфункции эндотелия как признаков доклинической стадии атеросклероза — очередной шаг к решению проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых, начиная с детского возраста [2]. Раннее выявление дисфункции эндотелия при действии факторов риска атеросклероза и АГ у детей с вегетативными расстройствами требуют разработки новых путей коррекции и профилактики данных нарушений [3]. Традиционные методы патогенетического лечения вегетативных расстройств не приносят желаемых результатов [4]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний атерогенного генеза по-прежнему остается высокой и не имеет тенденции к снижению [4, 5]. Ранее показано, что традиционное лечение вегетативной дисфункции (аналог нейроциркуляторной дистонии) не приводит к восста-

новлению эндотелий-зависимой вазодилатации и стойкой редукции клинических проявлений вегетативных расстройств [3].

Целью настоящего исследования стало изучение клинической эффективности коррекции дисфункции эндотелия сосудов путем элиминации управляемых факторов риска атеросклероза и АГ у детей с вегетативной дисфункцией.

Методы

Исследование проведено на базе соматического отделения Детской областной клинической больницы г. Гродно. В исследование включали детей в возрасте от 10 до 16 лет с вегетативной дисфункцией с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы (аналог нейроциркуляторной дистонии), без сопутствующей патологии (основная группа). В группу контроля включали здоровых детей без признаков дисфункции эндотелия. Обследование и лечение детей основной группы осуществлено в стационарных (1, 3 и 4-я подгруппы; критерии см. ниже) или амбулаторных (2 и 5-я подгруппы) условиях.

N.A. Maksimovich¹, L.M. Belyayeva², N.Ye. Maksimovich¹

¹ Grodno State Medical University

² Byelorussia Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

Endothelium-dependent vasodilatation and clinical symptoms of vegetative disorders in children with higher normal blood pressure in case of manageable risk factors elimination

Критериями диагностики вегетативной дисфункции с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы (далее — вегетативной дисфункции) было выявление у детей высокого нормального или низкого нормального артериального давления (АД), исходной симпатикотонии или ваготонии, цефалгий, кардиалгий, тахикардии или брадикардии. В исследование не включали детей с артериальной гипотензией или гипертензией, острыми или хроническими заболеваниями.

Для изучения свойств эндотелия сосудов у детей использовали неинвазивный тест с реактивной гиперемией и реографическим исследованием пульсового кровотока (ПК) и его максимального прироста ($\Delta PK_{\text{макс}}$) в первые 2 мин фазы постишемической гиперемии (реоанализатор 5А-05, Украина) [2, 3].

В качестве основных факторов риска дисфункции эндотелия учитывали наличие [1, 3]:

- атерогенной наследственной отягощенности (обнаружение у одного из кровных родственников ребенка в одном из трех поколений доказанных случаев первичной АГ, ишемической болезни сердца, стенокардии, инфаркта миокарда или инсульта мозга, развившихся в возрасте до 55 лет включительно);
- повышенного АД (регистрация хотя бы одного эпизода высокого нормального АД между 90 и 95-й процентиллями для конкретного пола, возраста и роста ребенка);
- пассивного (вдыхание ребенком дыма, выдыхаемого курильщиком) и/или активного курения (выкуривание ребенком в течение недели хотя бы 1 сигареты);
- гиподинамии (физические нагрузки умеренной интенсивности < 30 мин в день меньшее число дней в неделю и/или гиподинамия составляет более 2 ч в день большее число дней в неделю);
- атерогенного питания (животные жиры в рационе ребенка преобладают большее число дней в неделю, растительные жиры и свежие фрукты присутствуют меньшее число дней в неделю, и если у пациента имеется избыточная масса тела или ожирение);
- воздействия стресса (большее число дней в неделю ребенок указывает на наличие частых конфликтных ситуаций с его участием в семье, школе, а также безуспешные попытки для их разрешения).

Отсутствие фактора риска обозначалось как 0, наличие — как 1 балл. Соответственно, суммарная оценка факторной нагрузки могла варьировать от 0 до 6 баллов. В зависимости от уровня отягощенности факторами риска сформированы подгруппы пациентов с низким уровнем факторов риска (1-я подгруппа, $n = 10$; 2-я подгруппа, $n = 10$), со средним (3-я подгруппа, $n = 10$) и высоким уровнем факторов риска (4-я подгруппа, $n = 10$; 5-я подгруппа, $n = 10$). У детей 1, 3 и 4-й подгрупп проведен 2-недельный стационарный, а во 2 и 5-й подгруппах — 12-месячный курс амбулаторной элиминации управляемых факторов риска в сочетании с традиционным лечением вегетативной дисфункции. Традиционное лечение вегетативной дисфункции базировалось на использовании следующих методов:

- коррекция образа жизни (нормализация режима труда, отдыха, питания);
- рациональная психотерапия;
- физиотерапия (электросон; электрофорез с папаверином, бромом — при симпатикотонии; кальцием, кофеином — при исходной ваготонии);

- медикаментозное лечение, регулирующее соотношение процессов торможения и возбуждения в ЦНС: при симпатикотонии — седативные препараты (экстракт валерианы, отвары боярышника, пустырника); при ваготонии — адаптогены (женьшень, экстракт элеутерококка); препараты белладонны; кардиопро-текторы.

В протокол 2-недельного стационарного лечения каждого ребенка были включены (по показаниям) мероприятия и препараты (в обычной возрастной дозировке) из 4 вышеперечисленных основных групп традиционных методов реабилитации детей с вегетативной дисфункцией. Аналогичная схема 2-недельного традиционного лечения один раз в 6 мес была осуществлена в амбулаторных условиях у пациентов 2 и 5-й подгрупп.

Элиминация управляемых факторов риска достигалась путем прекращения активного и пассивного курения, устранения гиподинамии путем выполнения физических упражнений умеренной интенсивности в течение 30–60 мин в день. Атерогенная диета заменена гипохолестериновой (< 300 мг холестерина в день), состоящей из равных долей полиненасыщенных (с включением доноров ω -3 жирных кислот — рыбьего жира, мяса морских рыб) и насыщенных жиров при общем объеме не более 30 и не менее 20% суточных энергозатрат. Половину объема пищи в диете ребенка составляли овощи и фрукты, по 1/4 — продукты, содержащие крахмал (картофель, рис и др.) и белок (мясо, птица, рыба, фасоль и др.). Рацион включал < 2,6 г пищевой соли в день [1, 3]. Элиминации стресса добивались путем смены стереотипа жизни (организация рационального распорядка дня с достаточным временем сна, исключения продуктов, стимулирующих активность симпатoadреналовой системы — шоколада, кофе, чая) и регулярного выполнения психокорригирующих мероприятий (мышечная релаксация, аутогенная тренировка) [3, 5].

В ходе исследования анализировалось изменение показателей эндотелий-зависимой вазодилатации, уровня АД, уровня отягощенности факторами риска (первичные критерии эффективности), а также изменение частоты цефалгий и кардиалгий на фоне проведения программы элиминации управляемых факторов риска. Частоту цефалгий и кардиалгий оценивали в баллах от 0 до 4. Если какой-либо из этих симптомов беспокоил пациента большее число дней в неделю (4 дня и более) — ему присваивали максимальный балл — 4, если же симптом беспокоил 1 день — 1, 2 дня — 2, 3 дня — 3 балла.

Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Количественные переменные представлены в виде медианы (25; 75 процентиля), их сравнение в независимых группах выполнено с помощью критерия Манна–Уитни, при парных сравнениях (до-после) — с помощью критерия Вилкоксона. Сравнение абсолютных и относительных частот бинарных признаков проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой по Йейтсу или двустороннего точного критерия Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы < 5). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включено 50 детей с вегетативной дисфункцией и 190 здоровых детей. Суммарная оценка числа факторов риска у детей основной группы соста-

Таблица 1. Общая характеристика детей в сравниваемых группах

Показатель	Основная группа (n = 50)	Контрольная группа (n = 190)
Мальчики/девочки, абс.	24/26	95/95
Возраст, годы	12 (11; 14)	12 (11; 14)
Масса тела, кг	49 (41; 62)	48 (40; 61)
Длина тела, м	1,57 (1,46; 1,64)	1,56 (1,44; 1,67)

Таблица 2. Максимальный прирост пульсового кровотока ($\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$) в предплечье у пациентов с вегетативной дисфункцией до и после проведения программы элиминации факторов риска в сочетании с традиционным лечением

Группы	Исходно	После лечения
Контрольная	18,9 (15,6; 22,2)	—
Подгруппа 1	16,6 (15,0; 18,0)*	19,8 (19,0; 20,8)##
Подгруппа 2	14,5 (14,0; 15,0)**	20,5 (19,0; 22,0)##
Подгруппа 3	13,0 (12,0; 14,0)**	15,0 (14,0; 17,0)#
Подгруппа 4	7,5 (6,7; 8,9)**	8,5 (6,0; 9,0)
Подгруппа 5	6,5 (5,0; 8,0)**	19,0 (17,0; 21,0)##

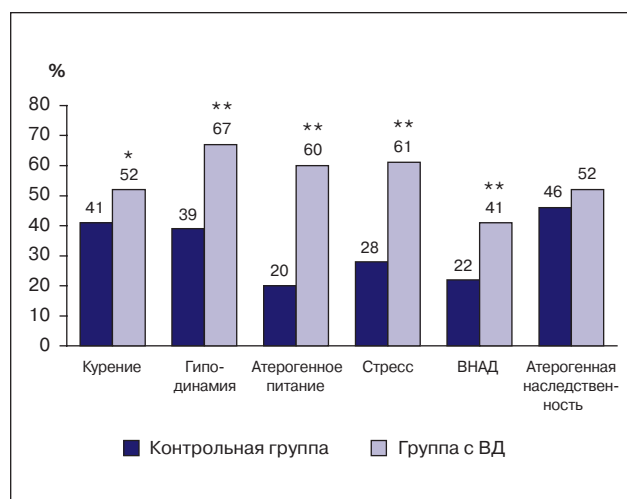
Примечание. В подгруппах 1, 3 и 4 проводилась 2-недельная программа, в подгруппах 2 и 5 — 12-месячная программа элиминации факторов риска; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ — по сравнению с показателем в контрольной группе; # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$ по сравнению с показателем до лечения.

вила 4 (2; 5) балла, у детей контрольной группы — 2 (1; 3) балла. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту и массо-ростовым показателям (табл. 1).

Таблица 3. Динамика выраженности клинических признаков у пациентов с вегетативной дисфункцией и высоким нормальным АД на фоне элиминации управляемых факторов риска и традиционного лечения в течение 2 недель (4-я подгруппа) и 12 мес (5-я подгруппа)

Показатель	Исходно		После лечения	
	4-я подгруппа	5-я подгруппа	4-я подгруппа	5-я подгруппа
Максимальное АД _{сист.} , мм рт. ст.	135 (130; 135)	135 (125; 135)	135 (130; 135)	120 (120; 125)*
Максимальное АД _{диаст.} , мм рт. ст.	80 (80; 85)	85 (70; 85)	80 (75; 85)	73 (70; 75)*
Частота цефалгий, баллы	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)	0,0 (0,0; 0,0)**
Частота кардиалгий, баллы	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 0,0)*
Уровень факторов риска, баллы	6,0 (6,0; 6,0)	6,0 (6,0; 6,0)	1,0 (1,0; 1,0)**	1,0 (1,0; 1,0)**

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с исходным значением в соответствующей группе.

Рис. Структура факторов риска у детей в сравниваемых группах

Примечание. ВД — вегетативная дисфункция; ВНАД — высокое нормальное АД; * — $p = 0,006$, ** — $p < 0,001$ по сравнению с показателем в контрольной группе.

Среди пациентов с вегетативной дисфункцией по сравнению с группой контроля на 20% чаще встречались дети с активным, либо пассивным курением, в 1,5 раза — с гиподинамией, в 2 раза — с высоким нормальным АД и стрессогенными воздействиями, в 3 раза — с атерогенным питанием (рис.).

У детей с вегетативной дисфункцией программа элиминации факторов риска в сочетании с традиционным лечением сопровождалась увеличением $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ по сравнению с исходными значениями как через 2 нед (в 1 и 3-й), так и через 12 мес элиминации (во 2 и 5-й подгруппах; табл. 2). В итоге после проведенного лечения значения показателей у детей в 1, 2 и 5-й подгруппах были сопоставимы с уровнем $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ у детей контрольной группы. У детей 4-й подгруппы статистически значимого увеличения $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ не отмечено.

Изменения клинических признаков вегетативной дисфункции у пациентов с высоким уровнем факторов риска

на фоне 2-недельной (4-я подгруппа) и 12-месячной (5-я подгруппа) элиминации управляемых факторов риска и традиционного лечения представлены в табл. 3. Показано, что 12-месячная элиминация управляемых факторов риска в сочетании с традиционным лечением вегетативной дисфункции приводила к уменьшению частоты цефалгий и кардиалгий, а также к снижению уровня систолического и диастолического АД. Двухнедельная реабилитация пациентов 4-й подгруппы по аналогичной схеме не сопровождалась статистически значимыми изменениями клинических проявлений вегетативных расстройств. Это может быть связано с тем, что краткосрочная 2-недельная элиминация управляемых факторов риска не приводила к статистически значимому восстановлению эндотелий-зависимой вазодилатации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Williams C.L. Cardiovascular health in childhood. A statement for health professionals from the committee of atherosclerosis, hypertension, and obesity in the young (AHOY) of the council of cardiovascular disease in the Young, American Heart Association // *Circulation*. — 2002; 106: 143.
2. Celermajer D.S., Ayer G.J. Childhood risk factors for adult cardiovascular disease and primary prevention in childhood // *Heart*. — 2006; 92: 1701–1706.

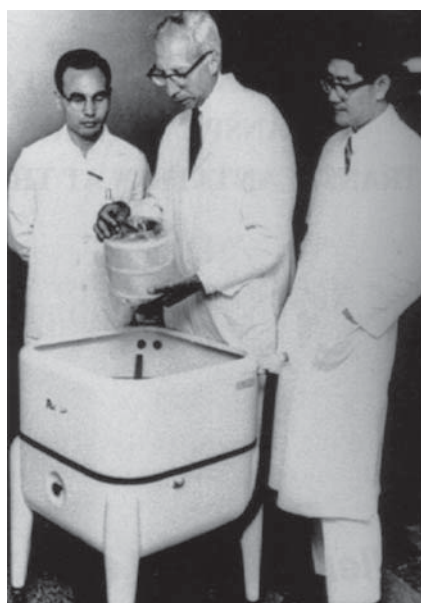
Заключение

У пациентов с низкой распространенностью факторов риска элиминация управляемых факторов в течение 2 нед или 12 мес приводила к увеличению эндотелий-зависимой вазодилатации до уровня, наблюдаемого у здоровых детей. У пациентов с высоким уровнем факторной нагрузки и высоким нормальным АД только 12-месячная элиминация управляемых факторов приводила к нормализации эндотелий-зависимой вазодилатации, снижению частоты цефалгий, кардиалгий, а также снижению уровня систолического и диастолического АД. Исходя из полученных результатов, очевидно, что в основе профилактики и коррекции дисфункции эндотелия как признака ранней атерогенности сосудов должны лежать мероприятия, направленные на элиминацию управляемых атерогенных факторов риска.

3. Максимович Н.А. Диагностика, коррекция и профилактика дисфункции эндотелия у детей с расстройствами вегетативной нервной системы. — Гродно: ГрГМУ, 2010. — 212 с.
4. Беляева Л.М., Хрусталева Е.К. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков. — Минск: Вышэйшая школа, 2003. — 364 с.
5. Коровина Н.А., Кузнецова О.А., Творогова Т.М. Первичная артериальная гипертензия в практике педиатра // *Русский медицинский журнал*. — 2007; 1: 1–9.

219

Из истории медицины



Йоханн Виллем Кольф

100 лет со дня рождения
Йоханна Виллема Кольфа

Йоханн Виллем Кольф (14 февраля 1911–11 февраля 2009 г.) известный голландский врач. Его по праву считают одним из наиболее талантливых врачей двадцатого столетия. Именно он впервые сконструировал и применил искусственную почку.

По окончании школы, Кольф поступил в Лейденский университет, затем продолжил

изучение терапии в Университете Гронингена под руководством профессора Лео Полака Даниэльса. Одним из его первых пациентов был тяжело больной молодой человек. Умирающий перевернул жизнь Кольфа и оставил след в истории медицины. Ян Бранинг, 22-летний сын фермера, долго и мучительно страдал от уремии в исходе хронического нефрита: тяжелые головные боли, частая рвота, прогрессирующая слепота. Чувство беспомощности побудило Виллема Кольфа задуматься о создании аппарата, который мог бы замещать почечные функции и спасать от смерти больных уремией.

Молодой доктор направился в университетскую библиотеку в поисках информации по удалению токсинов из крови и обнаружил статью по гемодиализу у животных, опубликованную Джоном Абелем: фармакологом Университета Джона Хопкинса. Д. Абель создал первый аппарат для удаления растворенных в крови веществ. Исследования проводились на собаках с удаленными почками. В ходе опытов была доказана возможность эффективного удаления из крови не связанных с белками азотистых соединений. Однако, малая площадь фильтрующей мембраны у аппарата не позволяла эффективно применять его для очистки крови у людей. В связи с низкой эффективностью препарата, серьезную проблему представляли тромбоэмболические осложнения.

После долгих экспериментов подходящий аппарат был создан. Он состоял из вертикального барабана из нержавеющей стали, погруженного в бак с солевым раствором. Кровь пропускалась через целлофановую трубку, спиралью намотанную на барабан. Работа над аппаратом была приостановлена с началом второй мировой войны.

Важно отметить, что Виллем Кольф занимался и проблемой переливания крови. Он был первым, кто внедрил в Нидерландах изобретенное в Англии капельное переливание крови.

Ранее переливание крови осуществлялось непосредственно от больного к больному. Сразу же стала очевидной необходимость в длительном хранении крови. Виллем Кольф ознакомился с материалами о создании банка крови и, когда 10 мая 1940 года гитлеровская армия вторглась в Голландию, он организовал первый банк крови в Европе в Гааге.

В 1945 г. ему впервые удалось вывести 67-летнюю пациентку из уремической комы с помощью гемодиализа. Таким образом, Виллем Кольф положил начало новому методу лечения почечной недостаточности. Он и не подозревал, что его изобретение станет жизнеспасающим и позволит поддерживать жизнь многим больным долгие годы. Кольф опубликовал свою работу «Новые пути лечения уремии» в 1946 г., где подробно описал свой метод лечения.

Соавтор свыше 600 статей, первый президент Американского общества Искусственных внутренних органов, почетный доктор 12 университетов мира, обладатель более 120 междunarодных премий, многократный номинант на Нобелевскую премию, о своих достижениях говорил просто:

«Самое главное для меня не слова людей о моих изобретениях, а возможность видеть, что обреченный на смерть жив и счастлив. Три дня назад я получил письмо от женщины, которую никогда не видел. Она написала мне: «Доктор Кольф, я получаю лечение диализом в течение 18 лет. На фото Вы видите меня с моим первым внуком. Я живу очень насыщенной жизнью, и очень благодарна Вам». Это — награда. И это, конечно, также поддерживает меня, позволяя не обращать слишком много внимания на слова противников того, что я делаю»

Виллем Йохан Кольф умер за три дня до своего 98 дня рождения 11 февраля 2009 года в Филадельфии.

Материал подготовила Евгения Кореченкова

XV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» Москва, 14–17 февраля 2011 г.

14–17 февраля 2011 г. в Москве прошел XV Конгресс педиатров России.

В этом году в работе Конгресса приняло участие рекордное число делегатов — 5044 из 132 городов. Это врачи, ученые, организаторы здравоохранения из всех субъектов Российской Федерации, а 146 представителей — из зарубежных стран. Впервые созданный Форум детских медицинских сестер также был очень представительным — 275 участниц.

Выход нашей профессиональной ассоциации на принципиально новый уровень работы подтверждается и вниманием первых лиц государства к мероприятию, и участием в его работе — впервые! — президента, проф. С. Кабрала (Бразилия) и паст-президента Международной педиатрической ассоциации (IPA) проф. Чок Ван Чана (Гонконг).

Пленарное заседание и Торжественная церемония открытия Конгресса состоялись в Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя 14 февраля 2011 г.

С началом работы присутствующих поздравил Председатель Исполкома Союза педиатров России, главный внештатный специалист педиатр Министерства здравоохранения и социального развития РФ, директор Научного центра здоровья детей РАМН, академик РАМН, вице-президент РАМН, вице-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA-UNEPSA) А.А. Баранов.

На Пленарном заседании с докладами по ключевым вопросам современного детского здравоохранения выступили: Г.Г. Онищенко, руководитель Роспотребнадзора, академик РАМН — «Неотложные меры по снижению инфекционной заболеваемости у детей в РФ», О.В. Чумакова, заместитель директора Департамента развития меди-

цинской помощи детям и службы родовспоможения Минздравсоцразвития России — «Модернизация детского здравоохранения — актуальные проблемы», профессор С. Кабрал — «Табакокурение и дети», профессор Ч.В. Чан — «Всемирное детское здравоохранение: цели и задачи врачей в новом тысячелетии».

Приветствия участникам и гостям Конгресса направили Президент Российской Федерации Д.А. Медведев, Председатель Совета Федерации Федерального Собрания РФ С.М. Миронов, Председатель Государственной Думы Федерального собрания РФ Б.В. Грызлов, министр здравоохранения и социального развития РФ Т.А. Голикова, председатель комитета Госдумы РФ по науке и наукоемким технологиям, академик РАН и РАМН В.А. Черешнев, президент Российского союза промышленников и предпринимателей А.Н. Шохин и другие.

Атмосферу праздника участникам Конгресса создали и обратившиеся к детским врачам директор Департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздравсоцразвития России В.И. Широкова, от лица Русской православной церкви — настоятель храма Живоначальной Троицы в Чертанове священник Константин Сопельников, заместитель председателя комитета Госдумы РФ по охране здоровья, академик РАМН Н.Ф. Герасименко, первый заместитель руководителя фракции «Единая Россия» в Госдуме РФ Т.В. Яковлева, специальный представитель Президента РФ по международному культурному сотрудничеству М.Е. Швыдкой, заместитель руководителя Департамента здравоохранения города Москвы А.А. Корсунский, официальный представитель ВОЗ в Российской Федерации доктор Луиджи Мильорини.



Председатель Исполкома Союза педиатров России, академик РАМН А.А. Баранов



Паст-президент Международной педиатрической ассоциации (IPA) проф. Чок Ван Чан

Своего рода отчетом стала демонстрация фильма «Союз педиатров России: итоги 2010». Вот только несколько самых ярких эпизодов: XIV Конгресс педиатров «Актуальные проблемы педиатрии», конференции в федеральных округах РФ — Северо-Западном (Санкт-Петербург, май), Уральском (Ханты-Мансийск, апрель) и Северо-Кавказском (Ставрополь, сентябрь). И по праву историческими можно назвать участие делегации Союза педиатров России в 26-м Всемирном конгрессе детских врачей в августе 2010 г. в Йоханнесбурге (ЮАР) и избрание в Исполнительный комитет Международной педиатрической ассоциации — впервые за 100 лет! — российского педиатра, профессора Л. С. Намазовой-Барановой.

За заслуги в области детского здравоохранения на открытии XV Конгресса педиатров России различными наградами были отмечены наши коллеги:

- грамотами Комитета Совета Федерации РФ по социальной политике и здравоохранению: Мельник Ирина Сергеевна (Братск), Григорьева Ирина Максимовна (Чебоксары), Казьмирчук Ольга Николаевна (Астрахань), Балаболкин Иван Иванович (Москва), Брюнина Марина Рифовна (Уфа), Слабкина Ирина Васильевна (Иркутск), Поленок Татьяна Николаевна (Красноярск), Пономарева Лариса Владимировна (Самара), Воротникова Нина Ивановна (Барнаул);
- грамотами и памятными подарками от фракции «Единая Россия» в Государственной думе РФ: Иванова Елена Васильевна (Кемерово), Миллер Юлия Владимировна (Барнаул), Галактионова Марина Юрьевна (Красноярск), Князева Ирина Владимировна (Иваново), Черемисинова Юлия Викторовна (Казань), Сергейчева Любовь Александровна (Ульяновск), Никифорова Татьяна Федоровна (Новочебоксарск);
- благодарностями Комитета Государственной думы РФ по охране здоровья: Шукурова Татьяна Олеговна (Оренбург), Пушкин Александр Борисович (Сургут), Вишнякова Валентина Александровна (Чита), Сенякович Владимир Михайлович (Москва), Хузина Любовь Алексеевна (п. Бохан, Бурятский АО), Мармазинская Галина Николаевна (Ханты-Мансийск);
- благодарностями Роспотребнадзора: Бондаренко Татьяна Петровна (Иркутск), Волкова Галина Анатольевна (Ульяновск), Гурец Ирина Сергеевна (Дубна, Московская область), Калугина Татьяна Ивановна (Новосибирск), Федорова Ольга Сергеевна (Томск);
- Почетной грамотой Союза педиатров России — В. В. Романенко (Екатеринбург).

Незабываемым для участников стало награждение на сцене Зала Церковных Соборов Храма Христа Спасителя **Победителей Конкурса на звание «Детский врач года» за 2010 год**. Ими стали:

- в номинации «За верность профессии» — Ханды Мария Васильевна (Якутск) и Николаева Татьяна Никитична (Ярославль);
- в номинации «Врач, ученый, педагог» — Муравьева Валентина Николаевна (Ставрополь);
- в номинации «Организатор здравоохранения» — Крекова Наталья Петровна (Кемерово);
- в номинации «Педиатр-новатор» — Нуриахметова Василя Карамовна (Саянск);



Член Исполнительного комитета Международной педиатрической ассоциации Л.С. Намазова-Баранова



Награждение победителей Конкурса на звание «Детский врач года» за 2010 год

- в номинации «Педиатр-специалист» — Мазур Лилия Ильинична (Самара), Пак Ки О (Иркутск), Содномова Сэсэгма Октябрьевна (Улан-Удэ);
- в номинации «Педиатр-наставник» — Лебедева Светлана Евгеньевна (Оренбург);
- в номинации «Педиатр скорой помощи» — Дузь Светлана Александровна (Ульяновск);
- в номинации «Участковый педиатр» — Куковская Ольга Алексеевна (Иркутская область).

Победителями Конкурса «Детская медицинская сестра 2010 года» стали:

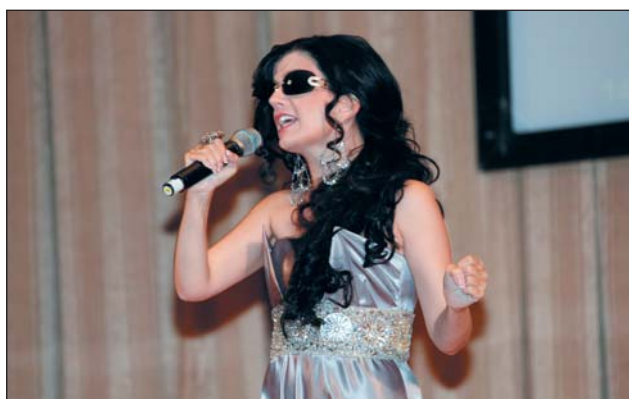
- в номинации «Палатная медицинская сестра» — Воробец Екатерина Викторовна (Санкт-Петербург);



Победитель номинации «Палатная медицинская сестра» — Екатерина Викторовна Воробец

- в номинации «Операционная медицинская сестра» — Бородина Татьяна Юрьевна (Иркутск);
- в номинации «Медицинская сестра образовательного учреждения» — Ломакова Елена Анатольевна (Москва);
- в номинации «Старшая медицинская сестра» — Сабитова Динара Хуснулловна (Казань);
- в номинации «За верность профессии» — Сипягина Татьяна Анатольевна (Иваново).

Праздничную атмосферу в зале поддерживали неповторимая телеведущая Яна Чурикова и выступления известных артистов и художественных коллективов: Зары, Дианы Гурцкой, Марка Тишмана, солиста Большого театра Эльчина Азизова, Сергея Галанина, группы «Премьер-министр», Государственного музыкального театра национального искусства под руководством Владимира Назарова.



Певица Диана Гурцкая

В заключение выступили танцевальная группа и солисты Детского музыкального театра «Домисолька» под руководством художественного руководителя О. Юдахиной, а потом, по традиции, юные артисты вместе с залом исполнили Гимн Союза педиатров России.

Научная часть XV Конгресса — пленумы, симпозиумы, круглые столы, мастер-классы, лекции ведущих ученых, школы — проходила 15–17 февраля 2011 г. в Центре международной торговли на Красной Пресне.

За 3 дня в 10 залах прошли 144 научных симпозиума и 4 круглых стола, 12 лекций, 11 встреч с профессорами. Активное участие в заседаниях Конгресса приня-

ли академики Российской академии медицинских наук Володин Н.Н., Насонов Е.Л., Сухарев А.Г., Тутельян В.А., Учайкин В.Ф. и члены-корреспонденты РАМН Балаболкин И.И., Богомилский М.Р., Караулов А.В., Колесникова Л.И., Литвицкий П.Ф., Огородова Л.М., Полунина Н.В., Поляков В.Г., Румянцев А.Г., Шахгильдян И.В.

На XV Конгрессе с международным участием с лекциями выступили и ведущие зарубежные ученые: Буске Ж., Лобонотью А., Ги Ж.М. (Франция), Бек М., Гедике Г., Познер М., Рат Б., Хоффман Б., Эрлер Т., Фрейджен Б. (Германия), Беgetti М., Майлланд Ф., Человски К., Хашке Ф. (Швейцария), Орел Р., Ключевшек Д. (Словения), Шиманска Т. (Польша), Прим Пури (Ирландия), Варнер Дж. О., Гиссен Т., Томсон М. (Великобритания), Колачек С. (Хорватия), МакЛин В., Селфилд Й. (США), Кирстйенс Й. (Нидерланды), Адели Х., Харт А. (Канада), Дзулиан Ф. (Италия), Хатамова Е. (Израиль), Ангастиниотис М. (Кипр), Усонис В. (Литва), Амарян Г.Г. (Армения), Полухов Р. (Азербайджан), Нестеренко З.В. (Украина), коллеги из Беларуси.

Все больший резонанс среди отечественных докторов приобретают мастер-классы, в которых участвуют самые известные зарубежные специалисты.

В этом году состоялись мастер-классы «Трудности диагностики и лечения аллергических болезней у детей», «Биологическая терапия в детской ревматологии», «Лабораторная педиатрия: современные подходы к общеклиническим исследованиям (при участии Международной федерации талассемии)», по детской гастроэнтерологии и гепатологии.

Особенно представительным был международный мастер-класс по детской хирургической эндоскопии, урологии, колопроктологии, детской анестезиологии-реаниматологии и гастроэнтерологии, в котором участвовали профессора Прим Пури (Ирландия) — президент Европейской ассоциации детских хирургов и Мировой федерации в ассоциации детских хирургов, Л. Бой — директор медицинского центра Университета Nijmegen (Нидерланды), Ж.-М. Ги (Франция) — руководитель образовательного отдела Европейской ассоциации детских хирургов.

На XV Конгрессе делегаты обсудили обращение к ним Президента РФ Д.А. Медведева, высказанное в Послании Федеральному Собранию, результаты приоритетных национальных проектов «Здоровье» и «Демография», роль педиатров в реализации ФЦП «Здоровый образ жизни». Традиционно большое внимание уделяется таким принципиально важным направлениям, как актуальные



Во время заседаний



вопросы вакцинопрофилактики в педиатрии, охрана репродуктивного здоровья детей и подростков, детская травматология и ортопедия, детская хирургия, уроandroлогия, оториноларингология.

Союз педиатров России продолжал знакомить участников конгресса с забытыми страницами истории отечественной медицины. На XV Конгрессе проведен симпозиум «История отечественной педиатрии» под председательством академика РАМН А.А. Баранова и профессора В.Ю. Альбицкого. Удивительно, но и сегодня не потерял актуальности труд М.В. Ломоносова «О сохранении и размножении русского народа». Нельзя не отметить и доклад, написанный совместно с С.А. Шер, «К 30-летию ликвидации натуральной оспы» — слишком большую роль это профильное направление медицины сыграло в истории человечества.

В рамках работы Конгресса проведено совместное заседание профильных комиссий по педиатрии и гигиене детей и подростков Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития РФ.

Второй год подряд Союз педиатров России выдавал своим членам сертификат международного образца Европейской аккредитационной организации непрерывного медицинского образования.

Особо хочется отметить I Форум детских медицинских сестер. Такого интереса, активного, живого участия не ожидали сами организаторы. Видно, этот вопрос давно назрел, поэтому первая попытка в рамках Конгресса детских врачей собрать делегатов — детских медицинских сестер получила столь широкий отклик. Несомненно, привлекали научная и практическая программы, специально подготовленные для этого Форума. По итогам Форума принято решение о создании в Союзе педиатров России секции детских медицинских сестер.

Союз педиатров России и педиатрический факультет Первого МГМУ им. И.М. Сеченова провели Школы по системе непрерывного профессионального обучения с выдачей сертификатов (в Школе повышения квалификации педиатров — 287, общественного здоровья и здравоохранения — 247, детского аллерголога-иммунолога — 545, детского ревматолога — 290, специалиста по медицинскому обеспечению в образовательных учреждениях — 135, детского хирурга — 235, по актуальным вопросам питания здорового и больного ребенка — 433, по детской неврологии, генетике и редким болезням — 237, по детской гастроэнтерологии — 203, медицинских сестер — 275). Итого по Школам — 2887!

Впервые самые активные слушатели Школ были награждены поездкой на V Европейский конгресс педиатров в Вену (июнь 2011 г.). Это слушатели Школы детского аллерголога-иммунолога Горохова Н.А. (Москва), Максимьяк И.Р. (Москва), Боева Н.С. (Астана) и слушательница Школы по детской гастроэнтерологии Будылина М.В. (Чебоксары).

Большим успехом у делегатов Конгресса пользовалась выставка «Здоровье матери и ребенка — 2011».

На **Закрытии** были подведены итоги работы Конгресса и оглашены результаты **Конкурса молодых ученых**. В этом году было подано 58 заявок из 13 городов России, а также 1 — из Украины.

Победителем Конкурса молодых ученых стала работа Семенюты Анны Александровны (Ангарск Иркутской области) «Динамика репаративных процессов в области межкишечного анастомоза, сформированного с помо-



Мастер-класс для хирургов

щью различных видов кишечного шва в эксперименте на крысах».

Второе место разделили:

- Горак Андрей Романович (г. Львов, Украина) — «Особенности ультразвуковой картины артропатий у больных гемофилией»;
- Ишанова Юлия Сергеевна (аспирант Российского государственного медицинского университета) — «Исследование слуха у недоношенных детей различного гестационного возраста методом регистрации БОАЭ в 6 месяцев жизни».

Третье место присуждено работам:

- Кузнецовой Елены Евгеньевны, студентки 3 курса, «Создание компьютерной базы данных для сбора и оценки постмаркетинговой информации о влиянии фармакотерапии в период беременности и лактации на здоровье новорожденных и детей, находящихся на грудном вскармливании» (Москва);
- Куниной Анны Викторовны и Куниной Светланы Викторовны, студенток Саратовского государственного медицинского университета, «Маммология от античности до наших дней. Роль педиатра в ранней диагностике и профилактике заболеваний молочных желез у девочек-подростков».

Поощрительными призами от Союза педиатров России были отмечены:

- Нежкина Алина Игоревна за работу «Динамика нарушений здоровья и образа жизни студентов 16–17 лет в течение первого года обучения в медицинском вузе» (Ивановская ГМА). Ей вручено приглашение принять участие в XVI Европейском Конгрессе по школьной



Молодые ученые. Фото на память

и университетской медицине, который состоится летом 2011 года в г. Москве;

- Курносоев Юрий Владимирович, врач Пермской краевой детской клинической больницы за работу «Неонатальные факторы риска при рождении глубоко-недоношенных детей, транспортируемых из районов Пермского края в специализированные отделения». Ему вручено приглашение принять участие в следующем Конгрессе педиатров России, который вновь по традиции будет проводиться в феврале 2012 г. в Москве.

Специальными дипломами Союз педиатров России награждает:

- Лола Валерия Валерьевича, аспиранта НЦЗД РАМН (Москва), за работу «Подход к хирургическому лечению врожденной плоско-вальгусной деформации стоп у детей»;
- Петрова Евгения Игоревича, аспиранта НЦЗД РАМН (Москва), за работу «Суперселективная эндоваскулярная окклюзия гемангиом печени и селезенки у детей»;
- Шамова Бориса Константиновича, аспиранта НЦЗД РАМН (Москва), за работу «Особенности фиброзирования мочеточника при мегауретере у детей».

Специальные призы от спонсоров Конгресса получили:

- Волков Константин Станиславович, НЦЗД РАМН (Москва), за работу «Особенности диагностики у детей

с длительным кашлем». Ему вручено приглашение принять участие в Научно-практической конференции педиатров России «Фармакология и диетология в педиатрии», которая состоится в сентябре 2011 г. в г. Казани;

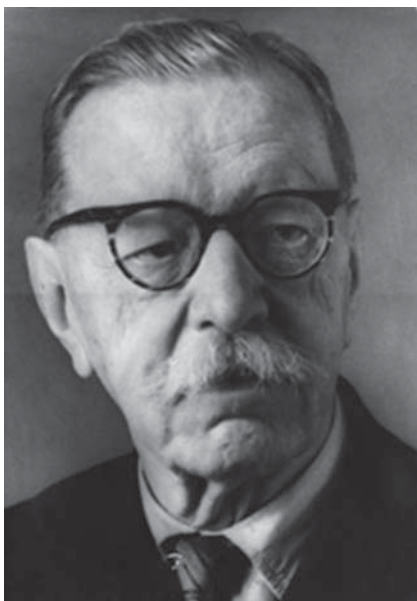
- специальный приз — кухонный комбайн — вручен Ульянову Александру Александровичу, врачу из г. Ханты-Мансийска, за работу «Анализ показателей эргоспирометрии и гормонального статуса у спортсменов, занимающихся зимними видами спорта».

И, наконец, три поездки для участия в V Европейском конгрессе педиатров в Вене (июнь 2011 г.) вручены:

- Крутых Татьяне Александровне, студентке 4-го курса Орловского государственного университета, за работу «Анализ практики грудного вскармливания (по результатам анкетирования матерей)»;
- Алябевой Наталье Михайловне, НЦЗД РАМН (Москва), за работу «Определение капсультных серотипов пневмококка методом мультиплексной ПЦР»;
- Сновской Марине Андреевне, врачу НЦЗД РАМН (Москва), за работу «Пути оптимизации диагностики и лечения детей с множественной аллергией».

По итогам работы XV Конгресса педиатров России принята **резолуция**, содержащая наиболее актуальные и перспективные направления работы Союза педиатров России на ближайшее будущее.

Из истории медицины



Михаил Степанович Маслов

Человек с большой буквы

125 лет назад родился выдающийся отечественный педиатр Михаил Степанович Маслов (1885–1961). Своей многогранной работой ученый в невероятной степени содействовал расцвету отечественной педиатрии, снижению детской заболеваемости и смертности.

Михаил Степанович родился в Эстонии — городе Нарве. Искключительные способности крестьянского мальчика проявились уже в двухклассной школе, где он получал начальное образование. Благодаря этому, одаренного ученика удалось устро-

ить в Нарвскую гимназию с освобождением от платы за обучение. Гимназия была окончена с золотой медалью, впрочем, так же блестяще в 1910 году была окончена и Военно-медицинская академия в Петербурге. Трудно сказать, что предопределило решение молодого выпускника, но всю свою дальнейшую жизнь он отдал педиатрии, науке и практике борьбы с детскими заболеваниями.

В своих начинаниях Маслову пришлось пройти тернистыми дорогами: педиатрия как наука находилась на этапе становления, а картина детской смертности в России была неутешительной (по статистике из 1000 новорожденных умирали 401). Как никто другой, талантливый ученый понимал, что именно в раннем детстве лежат истоки болезней взрослого человека и закладывается фундамент формирования здоровья.

Изучением биохимических особенностей здоровых и больных детей М.С. Маслов значительно приблизился к правильному пониманию патогенеза различных патологических состояний детского возраста. Его всесторонние исследования биохимических сдвигов при пневмониях, расстройствах питания и пищеварения у грудных детей, при заболеваниях печени и почек позволили рационально и обоснованно проводить терапию этих наиболее тяжелых детских заболеваний.

Значимым стало и учение М.С. Маслова о конституциональных особенностях детей, которое подчеркнуло роль изучения конституции как момента, мобилизующего врача на создание определенных внешних условий, позволяющих изменять конституциональные свойства ребенка в положительную сторону. В этом отношении М.С. Маслов успешно продолжил и углубил исследования своих предшественников.

Все это — лишь малая часть неосценимого вклада ученого в отечественную педиатрию. Однажды академик, лауреат Нобелевской премии П.Л. Капица высказал мысль: «Чем крупнее достижения ученого, тем короче и точнее можно их описать». Достижения М.С. Маслова всецело подтверждают правильность этой мысли: крупнейший педиатр, академик, генерал-майор медицинской службы, создатель целой научной школы, давшей медицине более 20 профессоров. Создатель около 250 научных публикаций, среди которых можно выделить наиболее важные:

— «О биологическом значении фосфора для растущего организма», докторская диссертация, 1913 г.

— «Основы учения о ребенке и особенностях его заболеваний», в 2-х томах. 1926–1927 г. Три издания.

— «Краткий курс детских болезней», 1933 г. Пять изданий.

— «Учебник детских болезней», 1940 г. Два издания.

— «Диагноз и прогноз детских болезней», 1948 г.

— «Лекции по факультетской педиатрии», 1957 г.

В ту пору детские врачи готовились по пяти учебникам, автором которых был М.С. Маслов. Его заслуги перед наукой были отмечены присвоением многих правительственных наград и звания заслуженного деятеля науки.

Для своих учеников Михаил Степанович оставался безусловным авторитетом. В скорбные дни лета 1961 года, когда ученый скончался, один из учеников М.С. Маслова писал о нем так:

Мы любили его, и простого, и сложного, Старика-генерала с отличной душой; Все, что мог, совершил он в пределах возможного, Человек этот, истинно, с буквы большой.



PediaSure®

Оптимальное питание
для выздоровления детей



- ✿ PediaSure® восполняет повышенную потребность ребенка в питательных веществах во время болезни и в период выздоровления
- ✿ PediaSure® – это полноценный комплекс белков, жиров, углеводов, витаминов и минералов
- ✿ Содержит пребиотики для улучшения микрофлоры кишечника и поддержания иммунитета



от 1 года
до 10 лет

Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.26.5.У6210.6.09 от 22.06.2009 г.
Не использовать при галактоземии. Не применять у детей в возрасте до 1 года.

ООО «Эбботт Лэбораториз»
115114, Москва, Дербеневская наб., д. 11, корп. А, оф. 409
Тел.: (495) 258-42-70, факс: (495) 258-42-71
www.abbottmama.ru

 **Abbott**

Резолюция XV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» и I Форума детских медицинских сестер

226

14–17 февраля 2011 года состоялся XV Конгресс педиатров России, в рамках которого впервые проведен I Форум детских медицинских сестер. В работе Конгресса приняли участие более 5 тысяч участников: руководителей органов управления и учреждений здравоохранения, ученых-педиатров — представителей академической и вузовской науки, врачей-педиатров и специалистов амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений всех уровней здравоохранения из 132 городов всех федеральных округов: Центрального, Северо-Западного, Южного, Северо-Кавказского, Приволжского, Уральского, Сибирского, Дальневосточного.

В работе Конгресса приняли участие иностранные делегаты. Из 9 стран ближнего зарубежья (Украина, Беларусь, Казахстан, Молдова, Армения, Азербайджан, Грузия) прибыли 113 участников, в том числе трое из стран Балтии (Латвия, Литва). Страны дальнего зарубежья (Германия, Великобритания, Швейцария, Словения, Франция, Нидерланды, Италия, Кипр, Польша, Хорватия, Израиль, США, Бразилия, Китай, Марокко) были представлены 33 делегатами.

В рамках работы Конгресса состоялось совместное заседание профильных комиссий по педиатрии и гигиене детей и подростков Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития России с участием представителей Департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздравсоцразвития России, а также членов Исполкома Союза педиатров России.

В преддверии Конгресса и во время его работы проведены 7 мастер-классов с участием ведущих российских и зарубежных специалистов: «Трудности диагностики и лечения аллергических болезней у детей», «Антибактериальная терапия и проблема антибиотикорезистентности в педиатрии», «Биологическая терапия в детской ревматологии», «Лабораторная педиатрия: современные подходы к общеклиническим исследованиям», «Детская хирургическая эндоскопия, урология, колопроктология, и детская анестезиология-реаниматология», «Детская гастроэнтерология и гепатология», а также мастер-класс для детских медицинских сестер. Мастер-классы проводились на базе ведущего педиатрического учреждения страны — Научного центра здоровья детей РАМН.

Участниками Конгресса констатируется, что в стране сохраняется, хотя и с тенденцией к улучшению, неблагоприятная демографическая ситуация, особенно в отношении детского населения. Число детей в возрасте от рождения до 17 лет включительно за 10 лет уменьшилось с 34,9 млн (1999) до 25,4 млн человек (2009). В то же время отмечается некоторое повышение рождаемости. Так, по предварительным данным, в 2010 году родилось более 1,7 млн детей, что почти на 28 тыс. больше, чем в 2009 году.

Значительные успехи достигнуты в снижении младенческой смертности (с 12,4 в 2003 г. до 7,5 в 2010 г.

на 1000 детей, родившихся живыми). Уровень этого показателя в настоящее время существенно приблизился к европейским значениям. Динамика показателей смертности детей в более старших возрастных группах на протяжении последних лет также имеет устойчивую тенденцию к снижению.

В стране насчитывается 495,4 тыс. детей-инвалидов (195,0 на 10000 детского населения в возрасте от 0 до 17 лет включительно). Только за последний год число детей-инвалидов уменьшилось на 11,2 тыс. человек. В структуре причин инвалидности ведущее место занимают психические расстройства, болезни нервной системы, соматическая патология, врожденные аномалии.

Ежегодно до 40% детей рождаются больными или заболевают в период новорожденности. При этом общая заболеваемость новорожденных снизилась с 6020,6 (2004) до 5536,9 (2009) на 10000 новорожденных. В среднем каждый десятый младенец рождается недоношенным и с низкой массой тела. Общая заболеваемость детей первого года жизни не изменяется в течение последних восьми лет (2600–2700 на 1000 детей, достигших возраста 1 года), хотя за тот же период частота отдельных классов болезней возросла на 42–43% (врожденные аномалии, болезни нервной системы, почек и мочевыводящих путей).

Общая заболеваемость детей в возрасте до 14 лет с 2000 г. увеличилась на 34,1%, при этом среди детей в возрасте 15–17 лет — на 68,2%. Среди детей всех возрастов отмечается преимущественный рост хронической патологии. Ее доля в структуре всех нарушений здоровья в настоящее время превышает 30%.

Прямое влияние на демографические процессы оказывает состояние репродуктивного здоровья детей и подростков, вступающих во взрослую жизнь, то есть в фертильный возраст. По данным официальной статистической отчетности, за последние 5 лет частота нарушений менструаций среди девочек в возрасте 10–14 лет увеличилась на 80%, среди 15–17-летних — на 50%, среди девушек этой возрастной группы распространенность сальпингита и оофорита увеличилась на 30%. Более 40% детей подросткового возраста имеют заболевания, которые в дальнейшем могут ограничить возможность реализации репродуктивной функции. По данным научных исследований, среди мальчиков частота андрологических болезней увеличилась на 50%, почти у 150 девочек в возрасте 15 лет из каждой тысячи обследованных выявляются болезни мочеполовой системы, из которых 84% — гинекологическая патология. По результатам выборочных исследований и данным осмотров при военно-врачебной экспертизе, болезни мужских половых органов ежегодно выявляются более чем у 4000 юношей в возрасте 17–18 лет.

Вызывает серьезную тревогу состояние психического здоровья, особенно детей старшего подросткового возраста. Если за последние пять лет частота психических

расстройств и расстройств поведения среди детей в возрасте до 14 лет снизилась на 7,3%, то среди 15–17-летних показатель вырос на 35,8%.

Делегаты и участники Конгресса признают, что состояние здоровья детей во многом зависит от воздействия различных факторов риска. В возрасте детей до 5 лет здоровье ребенка в значительной степени обусловлено факторами риска перинатального характера. По мере взросления детского организма на процессы становления здоровья возрастает влияние комплекса факторов, отражающих условия жизнедеятельности и образ жизни: социально-экономических, так называемых школьных факторов, характера и качества питания, стереотипов поведения, уровня физической активности и др. Данные официальной статистической отчетности и результаты научных исследований свидетельствуют об увеличении распространенности среди детей всех возрастов неблагоприятных факторов, влияющих на формирование нарушений здоровья и развития.

Увеличение заболеваемости среди детей, рост частоты факторов риска определили формирование выраженных медико-социальных последствий этих процессов. Не более 10% детей в полном объеме справляются с требованиями школьных образовательных программ. Среди 85% старшеклассников, имеющих хронические болезни, выявляются признаки социальной и психологической дезадаптации. Около 30% детей старшего подросткового возраста имеют ограничения в выборе профессии и трудоустройстве. Снижается репродуктивное здоровье молодежи. По данным эпидемиологических исследований, среди бесплодных браков — до 35% по причине мужского бесплодия, до 40% — женского бесплодия, остальные случаи — бесплодие обоих супругов, корни которого, зачастую, лежат в детском и подростковом возрасте. Ежегодно по состоянию здоровья 30% юношей в возрасте 17 лет признаются негодными к военной службе.

Делегатами констатируется, что в этой ситуации сохранение, укрепление и восстановление здоровья каждого ребенка продолжает оставаться приоритетной государственной задачей.

Работа Конгресса строилась с учетом изложенных проблем: обсуждены наиболее актуальные вопросы профилактической и клинической педиатрии, состояния здоровья детей, медико-социальные проблемы его формирования, а также организации медицинской помощи детям.

Вся работа Конгресса была традиционно сформирована по принципу Школы послевузовского профессионального образования педиатров. Так, были проведены «Школа повышения квалификации педиатров», «Школа детского аллерголога-иммунолога», «Школа педиатра «Общественное здоровье и здравоохранение», «Школа детского ревматолога», «Школа специалиста по медицинскому обеспечению детей в образовательных учреждениях», «Школа по актуальным вопросам питания здорового и больного ребенка», «Школа по детской неврологии, генетике и редким болезням», «Школа детского хирурга», «Школа по детской гастроэнтерологии и гепатологии», а также «Школа детских медицинских сестер».

В рамках работы Конгресса проведено 142 научных и научно-практических симпозиумов и круглых столов, на которых прозвучало 664 доклада. Ведущими зарубежными и российскими специалистами в различных областях педиатрии и детской хирургии, а также в лабораторной и инструментальной диагностике было проведено 10 «Встреч с профессором», а также прочитаны лекции для практических врачей.

Участниками Конгресса обсуждены результаты работы по реализации приоритетного национального проекта «Здоровье», особенно на уровне первичного звена здравоохранения. Была подчеркнута необходимость его продолжения, в первую очередь, в отношении мероприятий, повышающих качество и доступность медицинской помощи детям на всех уровнях ее оказания.

Значительное внимание было уделено проблеме младенческой и детской смертности. Подчеркнуты успехи в снижении младенческой смертности, особенно в неонатальном периоде. В то же время высказана озабоченность по поводу недостаточно высоких темпов снижения постнеонатальной смертности, сохранения высокого уровня смертности детей первого года жизни на дому и летальности в первые сутки нахождения в стационаре. Кроме того, отмечен достаточно высокий уровень смертности детей в возрасте до 5 лет, являющихся основным демографическим потенциалом страны. Отмечено, что решение представленных вопросов лежит, преимущественно, в сфере повышения эффективности и качества амбулаторно-поликлинической помощи детям.

Всесторонне обсуждена проблема сохранения и восстановления репродуктивного здоровья детей и подростков. Отмечено, что снижение репродуктивных возможностей формируется, зачастую, в детском и подростковом возрасте. Проблема обсуждена и с позиций первичной профилактики нарушений репродуктивного здоровья, и с позиций лечения, в том числе высокотехнологичного, болезней органов репродуктивной системы как у девочек, так и у мальчиков.

Участниками подчеркнуто, что вопросы сохранения и укрепления репродуктивного здоровья детей и подростков являются крайне актуальными в свете реализации определенных государством направлений демографической политики в стране.

На Конгрессе были широко освещены вопросы питания здоровых и больных детей. Рассмотрены проблемы, связанные с влиянием питания на формирование здоровья детей в различные возрастные периоды, и пути их решения, а также оптимизации вскармливания детей первого года, в том числе недоношенных. Подчеркнута важность и своевременность внедрения современных технологий питания с позиций снижения уровня заболеваемости детей; необходимость проведения обучения педиатров по актуальным вопросам питания детей разного возраста как с лечебных, так и профилактических позиций. Обсуждались вопросы организации питания детей первого года жизни в России и за рубежом.

На ряде симпозиумов проведено активное заинтересованное обсуждение проблем, связанных с развитием и ростом ребенка на первом году жизни, а также с уходом за ребенком на этом возрастном этапе.

В рамках работы «Школы детского аллерголога-иммунолога» совместно с представителями Роспотребнадзора подведены некоторые итоги расширения Национального календаря профилактических прививок, изложены современные схемы вакцинации, представлены эффективные и безопасные вакцины. Ведущими специалистами в области вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей представлены научно обоснованные предложения расширения Национального календаря профилактических прививок за счет включения вакцинопрофилактики против пневмококковой, менингококковой, папилломавирусной инфекций, ветряной оспы, гепатита А. Кроме того, отмечено, что при проведении вакцинопрофилактики инфекционных болезней необходимо постоянно обновлять применяемые вакцины, а также использовать

комбинированные вакцины. Участниками Школы подчеркнута целесообразность широкой пропаганды вакцинопрофилактики среди детей и их родителей в средствах массовой информации. В ряду других важнейших вопросов «Школы детского аллерголога-иммунолога» рассмотрены современные эффективные технологии диагностики и лечения аллергических болезней у детей.

В рамках работы специализированных симпозиумов были широко представлены новые эффективные технологии профилактики, диагностики и лечения, в том числе восстановительного, детей с болезнями педиатрического и хирургического профиля. Ведущие ученые-клиницисты представили новые высокотехнологичные методы обследования и лечения детей с тяжелой инвалидизирующей и опасной для жизни патологией.

На «Школе детского хирурга» были представлены новые хирургические технологии, освещены вопросы детской хирургической эндоскопии, урологии, колопроктологии, анестезиологии-реаниматологии, травматологии и ортопедии детского возраста. Кроме того, ряд симпозиумов был посвящен организационным и медицинским технологиям при оказании помощи детям с черепно-мозговой травмой, перитонитами и гнойными заболеваниями мягких тканей и костей.

Широко обсуждались вопросы совершенствования системы оказания первичной медико-санитарной и специализированной, включая высокотехнологичную, помощи детям. Состоялось обсуждение ключевых проблем совершенствования организации и повышения доступности и качества медицинской помощи детям (кадровое, финансовое, технологическое и материально-техническое обеспечение учреждений первичного звена). Рассмотрены вопросы работы детских поликлиник и деятельности педиатрической службы в системе образовательных учреждений. Продемонстрированы научно обоснованные подходы к разработке порядков и стандартов оказания медицинской помощи детям, представлен проект порядка оказания педиатрической медицинской помощи.

Ведущими учеными в области организации медицинской помощи детям и клинической педиатрии были представлены современные эффективные технологии, внедрение которых позволит значительно повысить эффективность и качество оказания медицинской помощи в учреждениях первичного звена.

Проведен анализ проблем, связанных с повышением доступности и качества высокотехнологичной медицинской помощи детям. Оценены современный уровень организации и доступность высокотехнологичной помощи в педиатрии. Подчеркнута необходимость расширения объемов высокотехнологичной помощи, сети учреждений ее оказывающих, а также повышения уровня и совершенствования системы финансирования.

В свете решения проблем снижения заболеваемости и инвалидности у детей были рассмотрены организационные меры по повышению доступности и качества помощи детям по восстановительной медицине. Подчеркнута необходимость развития сети структур, оказывающих комплексную реабилитационную помощь (на муниципальном, региональном и федеральном уровнях). Ведущими специалистами в области восстановительной медицины и комплексной реабилитации представлены современные технологии, показана их эффективность в практике педиатра и детского хирурга.

В рамках работы Конгресса рассмотрены наиболее актуальные вопросы детской инвалидности. Констатируется ежегодное снижение числа детей-инвалидов. Показано, что в результате несовершенства системы медико-

социальной экспертизы в России значителен недоучет детей-инвалидов, подчеркнута необходимость перехода при установлении статуса «ребенок-инвалид» на Международную классификацию функционирования. Специалисты представили эффективные технологии профилактики инвалидности у детей и работы с детьми-инвалидами.

Для решения медико-социальных проблем детей подросткового возраста, обусловленных высокой заболеваемостью, низким уровнем физического развития (низкий уровень годности к военной службе, ограничение возможности профессионального образования, трудоустройства, низкие репродуктивные возможности), ведущими учеными, работниками практического здравоохранения и специалистами военно-врачебной экспертизы предложены современные подходы к организации раннего выявления нарушений в состоянии здоровья детей подросткового возраста, их восстановительного лечения.

Участники Конгресса приветствовали решение Президента и Правительства Российской Федерации о проведении с 2011 года диспансеризации детей в возрасте 14 лет (в рамках мероприятий по модернизации здравоохранения). Внесено предложение о необходимости в дальнейшем расширить комплекс мер по сохранению, восстановлению и укреплению здоровья детей подросткового возраста на основе разработанного НЦЗД РАМН и представленного в Минздравсоцразвития России проекта федеральной целевой программы.

Впервые в структуре Конгресса проведена «Школа по детской неврологии, генетике и редким болезням». В рамках работы Школы рассмотрены актуальные вопросы медицинской помощи детям с церебральным параличом и страдающим эпилепсией, рассмотрены проблемные вопросы психосоматической патологии и когнитивной педиатрии. Широко обсуждены задачи психолого-педагогической поддержки семьи в процессе лечения ребенка. Ведущими российскими и зарубежными специалистами представлены проблемы, связанные с диагностикой и ведением детей с наследственными и редкими болезнями.

В рамках симпозиумов по общественному здоровью были рассмотрены региональные особенности состояния здоровья детей, качества их жизни, медико-социальные аспекты формирования здоровья. Специалистами представлены медико-социальные технологии профилактики формирования нарушений здоровья и развития, а также технологии реабилитации. Проанализированы проблемы и пути их решения, связанные с оказанием медицинской помощи детям-сиротам, медико-социальным аспектам профилактики сиротства, а также обсужден ряд этических и правовых проблем педиатрии.

В рамках работы Школы по медицинскому обеспечению детей в образовательных учреждениях прошло широкое обсуждение проблемы формирования здорового образа жизни детей в современных социально-экономических условиях. Были представлены научно обоснованные современные формы и методы проведения работы по формированию у детей поведения, безопасного для здоровья и жизни. Также были рассмотрены вопросы охраны психического здоровья школьников и проблемы питания детей в образовательных учреждениях.

На совместном заседании профильных комиссий по педиатрии и гигиене детей и подростков Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития России были широко рассмотрены вопросы модернизации здравоохранения, в полной мере затрагивающие систему оказания медицинской помощи детям.

На I Форуме детских медицинских сестер обсуждались вопросы сестринского образования в России и за рубежом, роли и места медицинских сестер в процессе внедрения новых технологий диагностики и лечения, организации грудного вскармливания, социального сиротства, юридические и биоэтические аспекты работы. Много внимания уделялось технологиям, связанным с оказанием медицинской помощи, в том числе реабилитационной, детям первого года жизни, проблемам формирования здорового образа жизни детей и подростков, а также самих медицинских сестер.

При обсуждении вопросов, связанных с совершенствованием сестринского дела в России, участники I Форума обратили внимание на следующее:

- совершенствование сестринского дела в педиатрии является одним из условий успешности модернизации отечественного здравоохранения, повышения доступности и качества медицинской помощи детям;
- недостаточное кадровое обеспечение учреждений здравоохранения в целом и, особенно, системы оказания медицинской помощи детям, связанное с социальной и профессиональной незащищенностью, продолжающимся оттоком сестринского персонала из ЛПУ;
- высокую интенсивность труда и нагрузку медицинской сестры при отсутствии соответствующего оснащения рабочих мест;
- неадекватно низкий уровень оплаты труда при повышении требований к сестринскому персоналу, дисбаланс в оплате труда различных категорий медицинских сестер.

По результатам работы Школ сертификаты Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова получили 2887 специалистов. Состоялось, ставшее уже традиционным, вручение 248 специалистам — членам Союза педиатров России, принявшим активное участие в работе Конгресса, Международного сертификата Европейской аккредитационной организации непрерывного медицинского образования.

Конгресс стал импульсом для значительного развития профилактического направления в педиатрии, разработки и внедрения действенных программ первичной, вторичной и третичной профилактики распространенных болезней детского возраста, внедрения новых организационных, профилактических, оздоровительных, диагностических, лечебных и реабилитационных технологий в практику работы педиатров и организаторов здравоохранения страны.

По результатам работы делегаты и участники XV Конгресса педиатров России считают необходимым:

1. Просить Союз педиатров России обратиться:
 - 1.1. В Государственную Думу Федерального Собрания Российской Федерации с предложением:
 - 1.1.1. Сформировать государственную политику по охране здоровья детей путем принятия дополнений и изменений в законодательные акты Российской Федерации в сфере охраны здоровья детей, в том числе привести федеральное и региональные законодательства в соответствие с Конвенцией ООН «О правах ребенка».
 - 1.1.2. Внести дополнения и изменения в соответствующие Федеральные Законы с учетом поэтапного перехода Российской Федерации с 2012 года на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения, мертворождения, перинатальной, неонатальной и младенческой смертности.

1.1.3. Внести дополнения и изменения в федеральное законодательство по пересмотру порядка установления статуса «ребенок-инвалид»:

- предусмотреть возможность «отсроченного» установления инвалидности с предварительной разработкой и реализацией индивидуальной программы реабилитации за счет средств федерального бюджета;
- для детей с хроническими болезнями при снятии инвалидности и необходимости постоянного дорогостоящего медикаментозного лечения предусмотреть обеспечение дорогостоящими препаратами за счет средств федерального бюджета;
- предусмотреть необходимость финансирования пребывания матерей в стационарах по уходу за ребенком-инвалидом (за счет федерального, регионального или муниципального бюджета).

1.2. В Правительство Российской Федерации с предложением:

1.2.1. Рассмотреть и принять федеральную целевую программу «Сохранение и укрепление здоровья детей старшего подросткового возраста», разработанную Научным центром здоровья детей РАМН, одобренную Президиумом РАМН (протокол 13, § 2 от 21.10.2009 г.), представленную в Минздравсоцразвития России.

1.2.2. Преобразовать Научный центр здоровья детей РАМН в Национальный центр, ведающий вопросами сохранения и укрепления здоровья детей с филиалами во всех федеральных округах. Обеспечить своевременное регулярное финансирование из средств федерального бюджета создания в структуре Национального центра Института детской хирургии с клиниками высокотехнологичной хирургической помощи детям.

1.2.3. При формировании бюджетов здравоохранения всех уровней предусмотреть финансирование службы охраны материнства и детства в объемах не менее 35% от консолидированного регионального бюджета здравоохранения.

1.2.4. При ежегодном пересмотре Программ государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи:

- провести разделение нормативов объема оказания медицинской помощи для взрослого и детского населения с увеличением нормативов объемов амбулаторной помощи детям до 15 посещений в год на одного ребенка;
- предусмотреть ежегодное увеличение нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи и подушевые нормативы финансирования на уровень, выше инфляционного, с постепенной ликвидацией дефицита финансирования Программы госгарантий.

- 1.2.5. Принять меры к организации отечественного производства современных лекарственных препаратов для детей, включая вакцины.
- 1.3. К органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации и муниципальных образований:
 - 1.3.1. Обеспечить уровень финансирования мероприятий по модернизации системы медицинской помощи детям не ниже определенного Президентом Российской Федерации к Федеральному Собранию в 2010 г.
 - 1.3.2. Расширить спектр мероприятий в части охраны здоровья детей в рамках реализации региональных целевых программ.
 - 1.3.3. Создать условия и принять меры к расширению сети учреждений (подразделений), оказывающих комплексную реабилитационную помощь детям всех возрастов.
 - 1.3.4. Принять меры к совершенствованию организации и технологическому обеспечению реализации современных технологий пренатальной диагностики.
 - 1.3.5. Предусмотреть выделение дополнительных финансовых средств на обеспечение детей-инвалидов, являющихся сиротами, дополнительными услугами и техническими средствами реабилитации, не предусмотренными «Федеральным перечнем реабилитационных мероприятий, технических средств и услуг, предоставляемых инвалиду».
2. Просить Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации:
 - 2.1. Продолжить работу по совершенствованию системы вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей в Российской Федерации путем расширения Национального календаря профилактических прививок за счет введения вакцинации против инфекций, вызванных пневмококком, папилломавирусом, вирусом ветряной оспы, вирусом гепатита А, менингококком, ротавирусом.
 - 2.2. Обеспечить переход при проведении профилактических прививок на использование современных комбинированных вакцин, позволяющих значительно повысить эффективность вакцинации и снизить риск развития поствакцинальных осложнений.
 - 2.3. Продолжить работу по повышению доступности и качества высокотехнологичной медицинской помощи детям.
 - 2.3.1. Увеличить объемы и долю оказания высокотехнологичной медицинской помощи детям в структуре Государственного задания.
 - 2.3.2. Усовершенствовать систему анализа потребности территорий в оказании различных видов высокотехнологичной помощи детям для формирования Государственного задания.
 - 2.3.3. Разработать и внедрить новую систему финансирования — увеличить его объемы, дифференцировать финансирование единицы объема высокотехнологичной медицинской помощи в зависимости от нозологической формы, обеспечить поступление финансовых средств в учреждение «вслед за больным» (аналогично «Родовому сертификату»).
- 2.4. Повысить доступность и качество комплексной реабилитационной помощи детям с хронической патологией и детям-инвалидам, создать условия для развития системы и сети учреждений по оказанию помощи по восстановительной медицине и комплексной реабилитации детей.
 - 2.4.1. Создать разноуровневую систему оказания помощи: организация федерального и межрегиональных научно-методических центров восстановительного лечения и реабилитации, региональных лечебных центров (субъект Российской Федерации — отделения региональных детских больниц), отделений восстановительной медицины в поликлиниках, домах ребенка, центральных районных больницах.
 - 2.4.2. Укомплектовать федеральные, межрегиональные, региональные и муниципальные учреждения и подразделения восстановительной медицины и комплексной реабилитации современным реабилитационным оборудованием.
 - 2.4.3. Разработать и утвердить нормативное и методическое обеспечение порядка организации и оказания реабилитационной помощи детям в специализированных учреждениях (отделениях) различного уровня.
- 2.5. Утвердить приказами Минздравсоцразвития России «Порядок оказания педиатрической медицинской помощи детям», «Порядок оказания медицинской помощи детям в образовательных учреждениях», «Порядок проведения диспансеризации детей в возрасте 14 лет в 2011 и 2012 годах».
- 2.6. Разработать и принять изменения и дополнения в нормативную правовую базу, определяющую содержание работы с детьми-инвалидами.
 - 2.6.1. Утвердить приказом Минздравсоцразвития России переход на проведение медико-социальной экспертизы на основе Международной классификации функционирования ограничений жизнедеятельности и здоровья (одобрена 54-й сессией ВОЗ, май 2001 г.).
 - 2.6.2. Внести изменения и дополнения в приказы Минздравсоцразвития России от 04.08.2008 г. № 37н «О разработке индивидуальных программ реабилитации инвалидов» в части разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации ребенку-инвалиду и контроля за ее эффективностью и качеством и от 23.12.2009 г. № 1013н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы, учреждениями медико-социальной экспертизы» в части установления статуса «ребенок-инвалид».
- 2.7. Совместно со Службой надзора в сфере здравоохранения и социального развития рассмотреть вопрос о привлечении Союза педиатров России к работе по проведению сертификации

врачей педиатрических специальностей, разработать и внедрить систему непрерывного последиplomного профессионального образования врачей.

- 2.8. Разработать и принять «Правила маркетинга заменителей грудного молока в учреждениях здравоохранения Российской Федерации».
- 2.9. Создать условия для развития сети учреждений и внедрения современных технологий фетальной терапии и неонатальной хирургии.
- 2.10. Принять меры по развитию Центров медицинской профилактики на базе существующих детских амбулаторно-поликлинических и образовательных учреждений.
- 2.11. Организовать и провести совещание руководителей органов управления и учреждений здравоохранения для обсуждения состояния сестринского дела в стране с акцентом на активное привлечение сестринского сообщества к модернизации здравоохранения.
- 2.12. Организовать и провести работу по стандартизации оказания сестринской помощи в педиатрии.
3. Просить Министерство массовой информации и коммуникаций Российской Федерации обеспечить возможность широкой пропаганды в средствах массовой информации сведений по вопросам формирования у подрастающего поколения устойчивых стереотипов здорового образа жизни.
4. Просить Министерство образования и науки Российской Федерации:
 - 4.1. Принять все возможные меры по повышению доступности и обеспечению качества питания детей в образовательных учреждениях.
 - 4.2. Шире привлекать профессиональное медицинское сообщество к подготовке учебных Программ по формированию здорового и безопасного образа жизни учащихся (воспитанников).
5. Федеральному научно-практическому Центру иммунопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья Роспотребнадзора и РАМН:
 - 5.1. Разработать протоколы и стандарты предварительного, перед проведением вакцинации, обследования детей с отклонениями в состоянии здоровья.
 - 5.2. Проанализировать, в аспекте расширения Национального календаря профилактических прививок, обеспеченность штатами врачей и среднего медицинского персонала детских поликлиник и при необходимости внести предложения по внесению изменений в нормативные правовые акты по штатным нормативам медицинского персонала учреждений.
6. Рекомендовать органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации:
 - 6.1. Принять меры для увеличения объема профилактической работы, в том числе с женщинами на дородовом этапе, при проведении профилактических медицинских осмотров здоровых и диспансерном наблюдении больных детей; содействовать обеспечению реализации расширенных программ диспансеризации детей всех возрастных групп.
 - 6.2. При разработке и принятии профилактических педиатрических программ учитывать региональные факторы формирования здоровья детей

(социально-экономические, экологические, этнографические, культурные и др.), а также особенности уровня и структуры заболеваемости.

- 6.3. Создать условия для организации работы отделений медико-социальной помощи в детских амбулаторно-поликлинических учреждениях.
- 6.4. Шире внедрять в практику работы амбулаторно-поликлинических учреждений такие современные формы и методы медицинского обеспечения, как восстановительное лечение, медико-социальная помощь, дневные стационары, стационары на дому.
- 6.5. Принять меры по расширению сети учреждений (подразделений), оказывающих комплексную реабилитационную помощь детям на региональном и муниципальном уровнях.
- 6.6. Широко внедрять современные принципы питания детей всех возрастных групп, в том числе раннего возраста, содействовать пропаганде грудного вскармливания, активизировать работу по восстановлению системы полноценного питания детей в образовательных учреждениях, шире использовать специализированные продукты промышленного производства, в том числе отечественные, с целью профилактики и коррекции алиментарно-зависимых состояний.
- 6.7. Предусмотреть активное привлечение среднего медицинского персонала к реализации мероприятий по формированию устойчивых стереотипов здорового образа жизни детей и подростков.
7. Обратиться в Российскую академию медицинских наук с предложениями:
 - 7.1. Всемерно содействовать расширению фундаментальных и прикладных исследований по клинической и профилактической педиатрии, в частности по медико-социальным аспектам формирования здоровья детей, вакцинопрофилактике и другим аспектам профилактической работы в современных условиях.
 - 7.2. Обеспечить по результатам научных исследований разработку методического сопровождения реализации мероприятий по охране здоровья детей в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» и реализации основных направлений демографической политики в Российской Федерации.
 - 7.3. Обеспечить разработку научно обоснованных стандартов и протоколов профилактики, диагностики наиболее распространенных болезней детского возраста, лечения и комплексной реабилитации детей, в том числе в амбулаторно-поликлинических условиях.
8. Сообщество детских медицинских сестер обращается в Исполком Союза педиатров России с просьбой организовать в рамках Союза педиатров постоянно действующую комиссию детских медицинских сестер для разработки научно-практических и образовательных программ последующих форумов, а также создать на сайте Союза педиатров России страницу для медицинских сестер с целью регулярного размещения информации образовательного характера.

Принята единогласно на пленарном заседании Конгресса 17 февраля 2011 г.

В.Ю. Альбицкий, С.А. Шер

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Благотворительность в Российской империи и охрана здоровья детей

Контактная информация:

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

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (495) 967-15-71, **e-mail:** anastel@mail.ru

Статья поступила: 18.03.2011 г., **принята к печати:** 11.04.2011 г.

В статье представлены данные анализа проектов и отчетов благотворительных обществ, получивших широкое распространение в России в XVIII–XIX веках. Благодаря их активной деятельности, в нашем Отечестве были открыты воспитательные дома и приюты для обездоленных детей, ясли для младенцев, детские больницы и поликлиники, оздоровительные летние лагеря. Забота о детях, организация правильного ухода за ними, лечебно-профилактическая работа детских врачей в этих заведениях привели к снижению детской заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: дети, охрана здоровья, благотворительность, история.

232

Благотворительность, милосердие, попечение о нуждающихся — давняя традиция России, которая была предана забвению после Октябрьской революции 1917 г. Раскрывая сущность древнерусского благотворения, крупнейший отечественный историк В.О. Ключевский писал, что в Древней Руси благотворительность означала, прежде всего, любовь к ближнему: накормить голодного, напоить жаждущего, приютить бездомного.

В годы монгольского нашествия прибежищем для нуждающихся в помощи стала русская православная церковь, с которой долгие годы была связана благотворительность. Так, на рубеже XVII–XVIII веков широко известный митрополит новгородский Иов организовал при монастырях дома призрения для сирот и незаконнорожденных младенцев. Именно его деятельность, а также пример европейских стран послужили основанием для принятия Петром I указов по призрению «сирых и убогих», о строительстве госпиталей для незаконнорожденных младенцев, но эти указы не были реализованы [1]. В XVIII в. отмечен подъем благотворительности. Пример подавали члены царской семьи, которые учреждали благотворительные общества, брали под свое покрови-

тельство учебно-воспитательные или лечебные учреждения. Так, императрица Екатерина I основала Общество Святой Екатерины, главной целью которого был выкуп военнопленных [2].

При Екатерине II появились воспитательные дома для незаконнорожденных младенцев и сирот. 1 сентября 1763 г. Екатерина II подписала Манифест, составленный по проекту выдающегося государственного деятеля России XVIII столетия И.И. Бецкого, об учреждении в Москве Воспитательного дома для приносимых незаконнорожденных детей и Родильного госпиталя для неимущих женщин [3]. Открытый как государственное учреждение, Московский воспитательный дом строился на частные добровольные пожертвования всех желавших помочь сиротам. Первые средства в дар Воспитательного дома поступили от Екатерины II и наследника Павла. Самым крупным благотворителем стал П.А. Демидов. Кроме того, активное участие в благотворительности принимали сестра И.И. Бецкого принцесса Гессен-Гамбургская, княжеский род Голицыных, граф А.П. Бестужев-Рюмин, А.Г. Разумовский, А.П. Шувалов, Л.Г. Орлов и многие другие. В издававшихся ежемесячно

V.Yu. Al'bitskiy, S.A. Sher

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

Charity and children's health care in Russian Empire

The article presents an analysis of projects and reports of charity funds which were widespread in Russia in XVIII–XIX centuries. Due to their activities, educational houses for deprived children and orphanages, day nurseries for infants, children's hospitals and out-patient clinics, health-improving children's camps were organized in Russia. Care of children, organization of proper nursing, treatment and prophylaxis performed by pediatricians in these institutions resulted in decrease of children's morbidity and mortality.

Key words: children, health care, charity, history.

с 1778 г. «Известиях Воспитательного дома» можно было ознакомиться с результатами благотворительной деятельности, узнать, на что тратились вклады спонсоров.

Во времена правления Екатерины II фактически начались регулярные взносы жертвователей на строительство благотворительных учреждений для бедных. Так, в Москве были открыты Павловская и Екатерининская больницы с богадельней, где нуждавшихся лечили бесплатно.

Дальнейшее развитие системы общественного призрения в России связано с именем супруги Павла I — императрицей Марией Федоровной. При ее участии было создано самое крупное благотворительное учреждение, названное Ведомством учреждений императрицы Марии, которое представляло собой «некий полугосударственный орган социального призрения и обеспечения» [2]. После смерти И. И. Бецкого в 1795 г. на основании Указа Павла I Мария Федоровна приняла на себя главное руководство Воспитательными домами в Москве и Санкт-Петербурге, проявив при этом незаурядные организаторские способности и сумев привлечь к своему делу умных, энергичных и богатых людей. Учреждения ведомства императрицы Марии процветали и располагали достаточными финансами как за счет Судной и Сохранной казны, так и за счет привлечения частных пожертвований. По ее распоряжению строились новые здания для сиротских домов и училищ, вдовьи дома, открывались благотворительные больницы для бедных, в частности Московская Мариинская больница на Божedomке. После кончины Марии Федоровны в 1828 г. ее ведомство вплоть до революции, по традиции, курировали последующие русские императрицы.

Еще одним крупным благотворительным ведомством, имевшим свои филиалы во многих городах России, было Императорское Человеколюбивое общество, основанное в 1802 г. по инициативе Александра I и взявшее на себя обязанности заботиться об учреждении заведений для призрения увечных и неизлечимых; оказывать помощь неимущим «кои в состоянии работать», а также в воспитании сирот и детей бедных родителей. Средства общества складывались из частных пожертвований, в том числе императора и его семьи [2].

Подвижничество членов императорской семьи в области благотворительности послужило примером для представителей образованной части российского общества. Подражая императрицам, жены генерал-губернаторов и других почтенных лиц соревновались в благотворительности, создавая общества, богадельни, школы, приюты. В начале XIX века по инициативе и на средства князя Д. М. Голицына было построено одно из крупнейших благотворительных учреждений — Голицынская больница, в которой, по завещанию князя, следовало «принимать и лечить безденежно бедных и неимущих людей». На содержание больницы было внесено 700 тысяч рублей. Главным врачом больницы был назначен знаменитый профессор Е. О. Мухин, благодаря деятельности которого она стала одним из лучших стационаров не только в Москве, но и Европе [4].

К выдающимся отечественным благотворительным учреждениям относится Странноприимный Дом графа Н. П. Шереметева, служившего одним из самых богатых и просвещенных людей России. Владелец дворцов в Кусково и Останкино, он из патриотических побуждений учредил в Москве этот Дом для содержания в нем богадельни на 100 неимущих и увечных человек и больницы на 50 коек для «безденежного лечения в оной также всякого рода бедных» [5].

Все, кто в дореволюционной России занимался благотворительностью, получали различного рода поощрения. Им присваивались титулы и звания, ордена и знаки отличия, для них устанавливались определенные приоритеты и привилегии. Вместе с тем, правительство принимало меры, препятствующие злоупотреблению благотворительностью, использованию пожертвований в корыстных целях. В связи с этим 4 января 1816 г. был принят Указ «О непринятии от порочных людей пожертвований и о ненаграждении их за оныя» [5].

Особое место в благотворительной деятельности занимало оказание помощи детям. В Российской империи больные дети из бедных семей недостаточно обеспечивались своевременной врачебной помощью. Это было не только не гуманно, но и опасно для всего общества ввиду риска эпидемического распространения детских инфекций. Поэтому цивилизованная часть общества, равнодушная к страданиям бедных детей, обратилась к благотворительности. Так, 6 декабря 1842 г. в Москве возникла детская больница на Бронной. Самым «ревностным собирателем» пожертвований для этой больницы был бывший Московский генерал-губернатор князь Д. В. Голицын. «Первое приношение на устройство больницы» было сделано от неизвестного лица 21 марта 1841 г. в размере 1655 руб. В ноябре того же года крупное пожертвование в 200 тыс. руб. ассигнациями князь Д. В. Голицын поучил от известного в Москве благотворителя Д. П. Горихвостова. Затем солидные пожертвования дали Н. А. Небольсин, А. С. Мусин-Пушкин, В. А. Мазурин, С. Д. Воронин, Д. А. Чертков и другие [4].

Из-за ветхости здания в 1882 г. больница была закрыта за исключением амбулаторного отделения. Тогда было создано «Благотворительное общество при Московской детской больнице», целью которого было содействие «скорейшему воссозданию закрытой больницы», наилучшему ее устройству, «предупреждению в будущем катастрофы, подобной теперешнему закрытию больницы», а также «оказание детям и их семьям, обращающимся в больницу, помощи, которую им не может дать больница» [6]. Делами Общества заведовало общее собрание его членов и Совет, для более эффективной деятельности которого приглашался главный врач. Членами общества признавались лица, принимавшие участие в его деятельности, сделавшие денежные пожертвования не менее 300 руб., ежегодные членские взносы в виде 15 руб. или личного безвозмездного труда. Денежные средства для деятельности Общества складывались из процентов от его основного капитала, хранившегося в правительственных или гарантированных правительством процентных бумагах; из членских взносов и частных пожертвований [6].

С 1897 г. в Москве стала функционировать Софийская детская больница. 30 апреля 1885 г. князь А. А. Щербатов передал в дар городу усадьбу своей скончавшейся матери, княгини С. С. Щербатовой. Поскольку к тому времени уже была закрыта Бронная больница, в открытии которой активное участие принимал родной дядя его матери — Д. В. Голицын, князь А. А. Щербатов предложил разместить в усадьбе на Садово-Кудринской детскую больницу и назвать ее Софийской в память о княгине.

В 1880 г. в ведомстве Императорского Человеколюбивого общества был создан Приют для грудных детей в Санкт-Петербурге, «имевший целью дать призрение законнорожденным детям из среды беднейшего населения, которые в период вскармливания грудью лишились своих матерей, или матери коих, по болезни или крайней нужде, не могли их сами кормить грудью» [7]. В Приют принимали детей не старше 6-месячного возраста, и если их

не забирали до 6 лет, то переводили в соответствующие заведения Императорского Человеколюбивого общества или какого-либо другого ведомства. Управление делами Приюта возлагалось на особое Попечительство. К 1910 г. заведение переименовали в Приют для грудных и малолетних детей имени его основателя Д. Н. Замятина, дочь которого — княгиня А. Д. Тенишева (урожденная Замятина) в течение многих лет была главной, а затем почетной попечительницей заведения. Приют содержался на проценты с капитала самого заведения, пожертвования, членские взносы, доходы от лотереи, кружечные сборы. В Приюте работал врач, наблюдавший и лечивший детей и контролировавший медико-санитарное состояние учреждения. Доктор составлял медицинские отчеты, в которых отражал динамику заболеваемости и смертности детей. При необходимости врач Приюта направлял больных дифтерией, коклюшем в инфекционные стационары, с хирургической патологией — в хирургические отделения больницы. Он следил за вскармливанием грудных детей, осматривал кормилиц [8].

В 1882 г. появилось Общество попечения о бедных и больных детях, целью которого было оказание «всякого рода помощи бедным и больным детям». Средства Общества состояли из ежегодных пожертвований, или членских взносов, случайных пожертвований деньгами, вещами и доходов от организуемых спектаклей, концертов, публичных лекций, базаров. Членами Общества могли быть «лица всех состояний, званий и вероисповеданий». Для здоровых детей Общество организовывало дома призрения, школы, снабжало их одеждой; для детей с наследственными заболеваниями, «независимо от медицинской помощи, устраивало врачебно-воспитательные заведения в местах, благоприятных для этого по климатическим условиям» [9].

В 1883 г., благодаря пожертвованиям, группа инициаторов создала «Общество лечебниц для хронических больных детей» под председательством знаменитого доктора К. А. Раухфуса. В пожертвованном господином П. М. Ковалевским доме, вблизи прекрасного парка на Гатчине, была открыта первая постоянная лечебница на 22 койки для детей в возрасте от 2 до 12 лет с хроническими заболеваниями. Через два года Обществом была открыта вторая лечебница на 20 коек, пожертвованная для этой цели господином П. Ф. Коровиным. Благодаря деятельности этих лечебниц, среднее пребывание в которых составляло от 130 до 150 дней на каждого ребенка, состояние 47,4% этих детей улучшилось, у 30% маленьких пациентов отмечалось выздоровление, смертность составила 5,9%. Все дети содержались бесплатно. Годовое содержание одной кровати обходилось Обществу в 350 руб., обеих лечебниц — около 10 тыс. руб. [10].

В 1886 г. «Обществом лечебниц для хронических больных детей» на Гатчине был открыт Дом Попечения, который заботился о детях с хроническими заболеваниями после выписки из лечебницы. При Доме Попечения была учреждена летняя колония для болезненных и слабых детей Петербурга на 25 детей, которая давала позитивные результаты в их оздоровлении.

Со временем во многих губерниях Российской империи (под Петербургом, в Подмоскovie, Орловской, Тульской, Саратовской, Полтавской губерниях), под Варшавой, в Финляндии были созданы так называемые детские летние вакационные колонии для бедных и болезненных детей. Создавались эти колонии по инициативе частных лиц, частных кружков и благотворительных обществ. Так, в Москве имелось специальное «Общество школьных вакационных колоний бедным и слабым здоровьем уче-

никам и ученицам средне-учебных заведений», делами которого заведовал Комитет. Одним из членов Комитета был врач, в обязанности которого входили санитарный надзор за колонией и лечение детей в случае их заболевания. Средняя стоимость содержания ребенка в колонии колебалась от 23 до 60 руб. Дети пребывали в них от 5 недель до 3 месяцев. В отборе детей в колонии принимали участие врачи [11].

В целях борьбы с младенческой смертностью, одной из причин которой было неправильное искусственное вскармливание грудных детей, по инициативе передовых врачей в Петербурге был учрежден Союз борьбы с детской смертностью, собравший пожертвования на молочную станцию «Капля молока». Первая станция «Капля молока», рассчитанная на обслуживание 200 младенцев, была открыта в 1904 г. Для создания «Капли молока» привлекались правительственные и общественные организации, а также значительные частные пожертвования. Станции «Капля молока» имели большое практическое значение для правильного систематического искусственного вскармливания пастеризованным коровьим и козьим молоком, что давало хорошие результаты в раннем грудном возрасте, в том числе у недоношенных. Молочно-питательные станции «Капля молока» размещались при аптеках в городах, что позволяло равномерно распределять помощь грудным детям по всем районам города. С годами «Капли молока» открылись во многих городах Российской империи [12].

Еще до открытия «Капли молока» В. О. Губерт написал в 1903 г. в «Журнале русского общества охраны народного здоровья», что «с привлечением к делу аптек государственные или общественные учреждения не рисковали крупными расходами по организации «Капли молока», так как при готовой сети аптек лабораторий и горячем интересе матерей всех общественных слоев к этому насущному вопросу обеспечивалось даровое кормление нормальным детским молоком бедных детей за счет платы достаточных классов» [12].

Большую известность в Москве получило «Убежище для малолетних детей», основанное 4 марта 1893 г. при первой городской больнице по предложению жены инженера-механика Аделаиды Никаноровны Щёковой, ставшей его попечительницей. Это заведение, созданное на пожертвования членов Благотворительного Общества, представляло собой приют для 10 детей в возрасте с 1-го дня рождения до 5 лет, чьи родители были неимущими больными, находившимися на лечении в 1-й Городской больнице и не имевшими средств заботиться о своем потомстве. Дети в «Убежище» находились на полном содержании; их обеспечивали одеждой и врачебным надзором.

Средства для Убежища состояли из членских взносов и пожертвований как в виде денежных средств, так и продуктов, а также из сумм, полученных от проведенных членами Общества мероприятий: концертов, спектаклей и лекций. Первым свои пожертвования в размере 100 рублей внес городской голова Н. А. Алексеев. Его примеру последовало еще 74 человека, также ставших членами Общества. Так, Г. Якунчиков пожертвовал 720 пар молока; булочная Ратникова на 24 руб. в год хлеба; госпожа Сиу выделила на крупную сумму пожертвования в виде детского белья, а также гарнитуры на елку, куличей и пасхи; госпожа Чирвинская дала денежные взносы детям на Рождественские праздники» [13].

Поскольку большинство детей, попадавших в «Убежище», не отличались хорошим здоровьем, были болезненными, слабыми с признаками рахита и нуждались в правиль-

ном питании и хорошем уходе, было принято решение о пребывании их под постоянным медицинским надзором. В связи с этим детей наблюдал ассистент детской клиники Императорского Московского университета А.А. Полиевктов. Кроме того, пациентов консультировали: главный врач 1-й Городской больницы Э.Э. Клиш, старший врач той же больницы И.Д. Сарычев, приват-доцент Московского университета С.И. Чирвинский [13].

Еще одной формой благотворительности, получившей широкое распространение в России, стали детские ясли. Первые Московские ясли были учреждены протоиереем Г.П. Смирновым-Платоновым и женой учителя гимназии М.Н. Смирновой. Они обратились через Московского генерал-губернатора князя В.А. Долгорукого к министру Внутренних дел с просьбой разрешить открыть «Дневное убежище для малолетних детей бедных жителей г. Москвы», или детские ясли, основное назначение которых заключалось в «присмотре и уходе за малолетними детьми обоего пола бедных жителей г. Москвы, преимущественно рабочего класса, в то время, когда родители их заняты поденными работами» [14]. Пятого октября 1891 г. проект и устав яслей были утверждены. Рассчитанные на 10–15 детей, в действительности в течение 1893 г. ясли посещало 38 детей, из них 15 — до 1 года, 12 — от 1 года до 2 лет, остальные — с 2 до 5 лет.

Главным источником денежных средств были частные пожертвования, причем настолько щедрые, что кроме денег на содержание яслей в размере 1470 руб. (на помещение, отопление, освещение, пищу, лекарства и дезинфекцию, жалование персоналу, содержание коровы), удалось создать запасной капитал в размере 7000 руб. Заведовал первыми Московскими детскими яслями в 1892–1893 гг. великий русский педиатр Н.Ф. Филатов, под руководством которого составлялся распорядок дня детей, осуществлялось наблюдение за их здоровьем, проводились осмотры вновь поступавших. Кроме Н.Ф. Филатова, в яслях работали доктора Г.М. Тэриан, А.Ф. Блюм и В.А. Антушев. Детей с выявленными серьезными заболеваниями направляли в детские больницы. Докторам приходилось бороться с занесенными в ясли инфекциями. В частности, когда в 1893 г. был диагностирован случай дифтерии, ясли пришлось временно закрыть и вызвать санитарного врача и дезинфекторов [14].

По аналогии с Московскими стали создавать детские ясли в других городах, а затем и сельской местности. В 1916 г. Всероссийское Попечительство по охране материнства

и младенчества организовало летние сельские ясли. В связи с мобилизацией мужского населения на фронт, все женщины в летнее время отправлялись на полевые работы, что не могло не отразиться на оставшихся без присмотра детях. В течение года в селах России было создано 796 яслей, из них 67 содержались на средства Попечительства, а остальные — на средства других источников, в частности Земства, Министерства Народного просвещения, пожертвований частных и общественных организаций, а также местного населения. Были созданы Временные Комитеты Попечительства, которые распределяли полученные средства для организации сельских яслей. Всего Попечительством было выдано 16 3397 руб. 77 коп. на содержание и оборудование всех сельских яслей, которые функционировали в среднем 2,5–3 месяца. Московский воспитательный дом из своих собственных средств и полученных от Попечительства 11 000 руб. открыл 13 яслей для своих сельских питомцев и детей, не являвшихся питомцами [15].

В целом летние сельские ясли имели позитивное значение, поскольку освобождали матерей от затрат на наемных нянек во время полевых работ, давали надежный присмотр младенцев, охраняя от несчастных случаев (укусов животных, заедания свиньями, ожогов); благотворно влияли на детей, приучая к порядку, способствовали улучшению их здоровья и физического развития благодаря хорошему питанию. Для необразованных деревенских матерей сельские ясли имели воспитательное значение в плане привития гигиенических навыков по уходу за малышами и правильного их вскармливания.

Таким образом, в Российской империи благотворительность для бедного населения стала престижным делом наиболее передовой и образованной части общества. Благотворительность была распространена по всей стране, что не могло не отразиться на развитии здравоохранения, в том числе системы охраны материнства и младенчества. Активная деятельность благотворительных обществ, их милосердие способствовали открытию в России воспитательных домов и приютов для обездоленных детей, детских больниц и поликлиник, яслей для младенцев, оздоровительных летних лагерей, ставших прообразами детских санаториев. Забота о детях, организация правильного ухода за ними, лечебно-профилактическая работа детских врачей в этих заведениях привели к снижению детской заболеваемости и смертности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Микиртичан Г.Л., Суворова Р.В. История Отечественной педиатрии. — СПб., 1998. — 155 с.
2. Годунский Ю. Откуда есть пошла благотворительность на Руси // Наука и жизнь. — 2006; 10: 32–37.
3. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Шер С.А. Императорский московский воспитательный дом (1763–1813 — первые 50 лет в истории Научного центра здоровья детей РАМН). Выпуск 1. — М., 2009. — 60 с.
4. Нувахов Б.Ш., Лаврова И.Г., Грибанов Э.Д. и др. Медицина и милосердие Москвы в зеркале столетий. — М., 1997. — 191 с.
5. Власов П.В. Благотворительность и милосердие в России. — М., 2001. — 446 с.
6. Проект устава Благотворительного Общества при Московской детской больнице. — М., 1884. — 16 с.
7. Отчет Приюта для грудных детей в Санкт-Петербурге, подведомственного Императорскому Человеколюбивому Обществу за 1900 г. — СПб., 1901. — С. 1–5.
8. Медицинский отчет Приюта для грудных и малолетних детей в Санкт-Петербурге за 1910 г. — СПб., 1911. — С. 22–25.

9. Общество попечения о бедных и больных детях. — СПб., 1882. — 28 с.
10. Шабанова А.Н. Попечение о хронически больных детях в России. — СПб., 1899. — 9 с.
11. Михайлов Н.Ф. Детские летние вакационные колонии за границей и в России / Сообщение на 4-м съезде Общества русских врачей в память Пирогова. — М., 1891. — 16 с.
12. Губерт В.О. Капля молока как благотворительно-гигиеническая организация и участие в ней городских аптек. — СПб., 1904. — 13 с.
13. Устав Благотворительного Общества при 1-й Городской больнице. — М., 1893. — 17 с.
14. Отчет первых Московских яслей, учрежденных прот. Г.Н. Смирновым-Платоновым и М.Н. Смирновой за 1893 г. — М., 1894. — С. 5.
15. Доброгаева Л. Летние сельские ясли Всероссийского Попечительства об охране материнства и младенчества за 1916 г. — Петроград, 1917. — 73 с.

Йод в чистом виде получен 200 лет назад!

Еще за тысячи лет до открытия йод был хорошо известен своими исключительными свойствами. Считается, целебные свойства веществ, содержащих йод, были известны китайцам примерно за три тысячи лет до нашей эры. С давних времен жители Японии, Кореи и Китая использовали морские растения как лекарственную культуру: выжимки морских губок и водорослей прикладывали к ранам, чтобы они не гноились и быстрее заживали.

Элемент йода был открыт в 1811 году, когда французский химик-технолог Бернар Куртуа (1777–1838) впервые получил вещество в чистом виде. Предшествовала этому открытию упорная работа химика на заводе по производству селитры и три года — в аптеке, после которых Бернар получил разрешение слушать лекции по химии и заниматься в лаборатории Политехнической школы. Изучая золу морских водорослей, из которой тогда добывали соду, Б. Куртуа заметил, что медный котел, в котором выпаривались зольные растворы, разрушался слишком

быстро. Пытаясь разобраться в причинах, Б. Куртуа проделал ряд опытов, получив йод. Однако нельзя оставить без внимания другую версию, согласно которой виновником открытия жизненно важного элемента был домашний питомец химика, постоянно сопровождавший хозяина. Проводя серию опытов, Б. Куртуа взял две колбы, в одну из которых поместил серную кислоту с железом, а в другую — золу морских водорослей со спиртом. Кот, по обыкновению сидевший рядом с ученым во время опытов, неожиданно прыгнул, опрокинув колбы. Б. Куртуа увидел, что над лужицей, образовавшейся при падении сосудов, поднимается фиолетовое облачко пара, которое было не чем иным как йодом.

Впоследствии, специально нагревая неразбавленный раствор золы морских водорослей с концентрированной серной кислотой, он наблюдал выделение «паров великолепного фиолетового цвета», которые осаждались в виде темных блестящих пластинчатых кристаллов. «Удивительная окраска, неизвестная и невиданная ранее, позволяла сделать вывод, что получено новое вещество», — писал Куртуа в своих воспоминаниях.

1813 год отмечен повышенным интересом к новому элементу: его изучали химики разных стран, в том числе француз Жозеф Гей-Люссак и англичанин Хэмфри Дэви. Уже год спустя была доказана элементарная природа вещества, а Ж. Гей-Люссак назвал новый элемент йодом (от греческого *iodes*, *ioeides* — похожий цветом на фиалку, темно-синий, фиолетовый). Сам же Бернар Куртуа за открытие йода получил от французской Академии наук премию в 6000 франков.

Постепенно было оценено значение йода для нормальной работы щитовидной железы и образования ее гормонов. В 1883 г. швейцарский хирург, будущий лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине «за работы в области физиологии, патологии и хирургии щитовидной железы» Э.Т. Кохер обратил внимание на развитие признаков кретинизма (отставание психического и физического развития) после удаления щитовидной железы из-за эндемического зоба. Предположение о взаимосвязи между недостатком йода и возникновением зоба подтвердилось, когда в 1896 году йод был обнаружен в ткани щитовидной железы.

С изучением свойств йода сфера его применения расширялась: в 1865–1866 годах великий хирург Н.И. Пирогов применял йодную настойку при лечении ран, а в 1904 году русский военный врач Н.М. Филончиков в статье «Водные растворы йода как антисептическая жидкость в хирургии» акцентировал внимание на существенных достоинствах водных и спиртовых растворов йода при подготовке к операции. Использование йода-антисептика при операциях сократило число летальных исходов до 20 процентов, что поражало воображение хирургов, привыкших к послеоперационным осложнениям.

Прототип современной склянки с раствором йода появился уже в 1909 году, когда русский хирург И.И. Греков предложил для многократной обработки инфицированных ран использовать именно 5% спиртовой раствор йода.

236



Сублимация йода



Эндемический зоб

Материал подготовила Е. Кореченкова



Антон Павлович Чехов

Доктор Чехов (1860–1904)

Антон Павлович Чехов не любил юбилеи — это хорошо известно! Весьма иронично относился он и к юбилеям, и к юбилейным датам своего творчества, полагая, что его имя вскоре предадут забвению. Здесь он ошибся: 150-летний юбилей великого писателя был отмечен самым масштабным образом: публикации, фильмы, передачи на радио и телевидении, торжественные вечера в библиотеках и театрах и, наконец, встреча президента России Д. А. Медведева с мировой театральной элитой в Таганроге, в здании гимназии, где учился юбиляр.

Свое отношение к медицине А. П. Чехов выразил в известной шутилой фразе, которую любил повторять: «Медицина — моя законная жена, а литература — любовница». Действительно, как хороший врач подходит к больному, тщательно и всесторонне осматривая его, так подходил «медицински мыслящий» писатель к людям своей эпохи, с особым проникновением изображая хмурых, морально искалеченных людей.

На медицинский факультет Императорского Московского университета Антон Павлович поступил 19-летним юношей в 1879 г. О студенческих годах осталось мало сведений. По свидетельству его университетского товарища невропатолога и психоневролога Григория Россолимо, он был совершенно незаметен среди сокурсников в силу своей чрезвычайной скромности.

Чехову повезло: на медицинском факультете ему в ту пору довелось слушать корифеев медицины: по терапии — Г. А. Захарьина и А. А. Остроумова, по хирургии — Н. В. Склифосовского, по нервным болезням — А. Я. Кожевникова, по женским болезням — В. Ф. Снегирева, по патологии — А. Б. Фохта, по гигиене — Ф. Ф. Эрисмана и др.

Будучи студентом, А. П. Чехов вплотную занимался медициной на летних каникулах — с 1881 года каждое лето работал в Чикинской земской лечебнице Звенигородского уезда у доктора П. А. Архангельского. Окончив же в 1884 г. Московский университет, Чехов вывесил на дверях своей квартиры дощечку — «Доктор А. П. Чехов» и стал принимать приходящих больных и посещать больных по вызовам. Богатая врачебная практика Чехова не была лишена тревог, о чем свидетельствуют его письма, отражающие яркие картины трудовых будней.

Стоит отметить, что сохранившаяся переписка писателя со своими товарищами огромна (опубликовано в разных изданиях около 2200 чеховских писем), среди адресатов писем много врачей: Г. И. Россолимо, П. И. Куркин, М. А. Членов, сестры Е. М. и Н. М. Линтваревы, Н. П. Коробов, Н. П. Оболонский, А. И. Смагин, Л. В. Средин, П. Р. Розанов, Л. Б. Бертенсон.

После окончания университета Чехов задумал написать историю врачебного дела в России, намереваясь, вероятно, представить этот труд как докторскую диссертацию. Задумка не увенчалась успехом, однако, собранные материалы сохранились (в Центральном архиве) и помечены 1884 и 1885 годами.

В 1890 г. Чехов засобирился в важнейшую поездку в своей жизни — на остров Сахалин. Целью врача было возбудить своим описанием Сахалина интерес общества к нему как к «месту невыносимых страданий, на какие только бывает способен человек». На подготовку к поездке Антон Павлович затратил много труда, собирая нужные ему сведения по этнографии, метеорологии, ботанике, геологии и экономике Сахалина. Он писал в это время: «Целый день сижу, читаю и делаю выписки. В голове и на бумаге нет ничего, кроме Сахалина. Умопомешательство...»

Чехов уехал из Москвы. Железной дороги через Сибирь тогда еще не было, и Чехов ехал в кибитке до Амура, потом на пароходе по Амуру и по морю — долгий и длинный путь в 11 000 верст. В письмах Чехова есть сведения о постановке медицинского дела в местах, через которые он проезжал: «Больниц и врачей нет. Лечат фельдшера. Кровопускания и кровососные банки в грандиозных, зверских размерах. Я по дороге осматривал одного еврея, больного раком печени. Еврей истощен, еле дышит, но это не помешало фельдшеру поставить 12 кровососных банок».

Книга «Остров Сахалин» имеет скромный подзаголовок «Из путевых записок». Но по существу она является серьезным социально-психологическим и медико-статистическим трудом. Эта книга настолько всеобъемлюща, так богата цифровыми данными, так стройно построена, что можно удивляться, как мог написать ее молодой врач, не имевший опыта в подобного рода исследованиях.

«Остров Сахалин» представляет и художественную ценность отдельными картинами

сахалинской жизни. Картины эти — жуткие, и по ним можно получить представление о тяжелых переживаниях Чехова во время пребывания его среди сахалинских каторжан и поселенцев. «Мое короткое сахалинское прошлое, — писал Чехов известному юристу и писателю А. Ф. Кони, — представляется мне таким громадным, что когда я хочу говорить о нем, то не знаю, с чего начать, и мне всякий раз кажется, что я говорю не то, что нужно». Сам Чехов остался доволен книгой: «Медицина не может упрекать меня в измене. Я отдал должную дань учености».

Чехов неоднократно говорил своему товарищу д-ру Г. Россолимо, что он мечтает о чтении студентам курса частной патологии и терапии. Он предлагал так описывать страдания больных, чтобы заставлять своих слушателей переживать эти страдания и вполне понимать их. Но для чтения курса в университете нужна была ученая степень, и Чехов сожалел, что ему не удалось в свое время защитить диссертацию на степень доктора медицины. После поездки на Сахалин А. П. Чехов и Г. И. Россолимо предположили, что как диссертация может быть представлена книга «Остров Сахалин». Однако вопрос о предоставлении врачу такого права был решен отрицательно.

Постепенно Чехов отходил от медицины, все больше становясь профессиональным писателем. Но вспыхнувшая в 1892 году эпидемия холеры не оставила его равнодушным. Врачей в Серпуховском уезде, где в то время жил Антон Павлович, было мало, и население, жившее в плохих санитарных условиях, оказывалось беспомощным в борьбе со страшным врагом. Чехов добровольно взвалил на свои плечи тяжелое бремя земского «холерного» врача.

Туберкулезом легких А. П. Чехов заболел в 1884 г. (первое замеченное им кровохаркание). Писатель не любил разговоров о своей болезни и скрывал ее от окружающих. Удивительно, что врач Чехов долгое время, многие годы, не признавал у себя чахотки, которая протекала у него в хронической форме. Но все же в поздних письмах он сообщал о состоянии своего здоровья и об обострении болезни: «Лечение и заботы о своем физическом существовании внушают мне что-то близкое к отвращению. Лечиться я не буду. Воды и хину принимать буду, но выслушивать себя не позволю».

Умер А. П. Чехов 15 июля 1904 года на немецком курорте Баденвейлере. О последних его днях корреспондент «Русских ведомостей» писал со слов лечившего Чехова доктора Шверера: «В ночь с четверга на пятницу, стало очевидным, что катастрофа приближается. Проснувшись в первом часу ночи, Антон Павлович стал бредить, затем пришел в себя и сказал жене, которая клала ему на грудь мешок со льдом: «На пустое сердце льда не кладут».

Материал подготовила Евгения Корченкова

Владимир Кириллович Таточенко

К 80-летию со дня рождения



238

Заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору, самому известному в стране детскому диагносту и клиницисту Владимиру Кирилловичу Таточенко исполнилось 80 лет.

Владимир Кириллович родился 23 марта 1931 года в Москве. В 1954 году он с отличием закончил педиатрический факультет 2-го Московского медицинского института и, получив специальность врача-педиатра, начал профессиональную карьеру в НИИ педиатрии Академии медицинских наук (с 1998 года — НИИ педиатрии в структуре Научного центра здоровья детей РАМН), где трудится до настоящего времени. После окончания клинической ординатуры Владимир Кириллович работал научным сотрудником туберкулезного (впоследствии — пульмонологического) отделения, а в 1976 году был избран на должность руководителя инфекционного (впоследствии — диагностического) отделения, которым заведовал до 2007 года. В настоящее время В.К. Таточенко является главным научным сотрудником НЦЗД РАМН.

Первые научные исследования Владимира Кирилловича были проведены под руководством профессора И.В. Цимблера и посвящены детскому туберкулезу. В 1960 году В.К. Таточенко защитил кандидатскую диссертацию «Бронхолегочные поражения при первичном туберкулезе у детей». В дальнейшем результаты научной работы в этой области были обобщены в монографии «Бронхолегочный туберкулез у детей» (1970). Пульмонологическое отделение НИИ педиатрии, в котором работал В.К. Таточенко, славилось на всю страну своей уникальностью: здесь впервые были изучены хронические воспалительные процессы в легких у детей (монография «Пневмосклерозы у детей», 1971), внедрено бронхографическое исследование, начато лечение детей с муковисцидозом (монография «Муковисцидоз у детей», 1974).

Работая в качестве медицинского советника ЮНИСЕФ в Азии (1962–65 гг.), В.К. Таточенко изучал состояние здоровья детей в Индии. Полученные данные были обобщены в докторской диссертации «Здоровье детского населения и проблемы здравоохранения Индии», которую Владимир Кириллович защитил в 1968 году.

Возглавив в 1977 году отделение респираторных инфекций, В.К. Таточенко сконцентрировал внимание на проблеме острых заболеваний нижних дыхательных путей у детей. Накопленный опыт по изучению острой респираторной патологии нашел отражение в монографиях «Бронхиты у детей» (1978), «Острые заболевания органов дыхания у детей» (1981), «Острая пневмония у детей» (1995), а также руководстве, написанном совместно с профессором С.В. Рачинским, «Болезни органов дыхания у детей» (1990).

В течение многих лет Владимир Кириллович являлся не только консультантом ЮНИСЕФ и ВОЗ по проблемам детского и семейного здоровья, планирования семьи в странах Европы и развивающихся странах Азии (Индии, Пакистане, Бангладеш, Таиланде, Индонезии, Афганистане, Монголии), но и видным деятелем других областей медицины: 1967–1985 гг. — куратор международного отдела здоровья Института социальной гигиены в Москве (в составе делегаций СССР участвовал в сессиях ВОЗ); 1968–1997 гг. — член Комитета экспертов ВОЗ по охране материнства и детства; 1992–2004 гг. — член Комитета советников Европейского бюро ВОЗ по расширенной программе иммунизации.

Владимир Кириллович — один из ведущих экспертов по вопросам вакцинопрофилактики в нашей стране, обладающий уникальным опытом и знанием не только различных аспектов вакцинации, но и возможных поствакцинальных осложнений у детей. Благодаря его работам значительно сократился перечень противопоказаний, были определены подходы к иммунопрофилактике у детей с различной хронической патологией. Экспертное мнение В.К. Таточенко в этой области отражено в многократно переиздававшемся справочнике «Иммунопрофилактика у детей» (совместно с проф. Н.А. Озерецковским). Новое издание этой «настойной книги» для каждого педиатра вышло в марте 2011 года, приятно порадовав Владимира Кирилловича, его коллег и друзей непосредственно накануне юбилея.

В 1994 году профессору В.К. Таточенко присвоено звание Заслуженного деятеля науки Российской Федерации. Под его руководством выполнено 13 докторских и более 80 кандидатских диссертаций. Переиздаваемые и обновляемые Владимиром Кирилловичем руководства и справочники «Педиатру на каждый день», «Антимикробная химиотерапия в педиатрии», «Практическая пульмонология детского возраста», клинические рекомендации «Лихорадочные синдромы у детей» незаменимы для педиатров и в амбулаториях, и стационарах и являются настольными книгами всех детских врачей страны.

Поздравляем!



Владимир Кириллович Таточенко — уникальный ученый, врач. Он работает в институте педиатрии 57 лет! Его первая статья была опубликована в 1954 году, с тех пор их написаны сотни. Он долго работал в Индии, до сих пор выступает с лекциями и докладами по всему миру. Кто еще из известных вам педиатров работал в африканских госпиталях на 600 больных под открытым небом? А кто еще может так быстро и умно написать статью или рецензию? Владимиру Кирилловичу за его долгую медицинскую карьеру присвоено множество почетных научных званий и степеней. Единственной несправедливостью я считаю то, что профессор Таточенко, такой талантливый ученый, не стал действительным членом РАМН. Расцениваю это как большую ошибку. Здоровья, и чтобы долгие годы был с нами.

А. А. Баранов
Директор НЦЗД РАМН,

Председатель Исполкома Союза педиатров России



Дорогой Владимир Кириллович! Вы были моим самым большим Потрясением, когда я, робкий ординатор, впервые зашла в наш лекционный зал много-много лет назад и впервые Вас услышала... И Вы стали моим Кумиром в педиатрии, когда я увидела, как Вы осматриваете детей и ставите диагнозы. Но что самое удивительное, с каждым годом

тот пьедестал, на который Вы давным-давно поднялись на недосягаемую для всех остальных высоту знаний и интеллекта, только растет и растет! И мы обречены карабкаться и карабкаться вверх... Конечно, с одной стороны, это стимулирует нас на постоянное стремление вперед, за Вами, но с другой, очень отрезвляет, когда в очередной раз понимаешь, сколько еще нужно узнать

и успеть, чтобы стать ... нет, не таким, конечно, но хотя бы похожим на Кириллыча...

И конечно, зависть. Она преследует всех, кто хоть раз пообщался с Вами или просто прочитал хотя бы одну Вашу статью... Все вокруг завидуют Вам — что у них не такая большая Голова, как у Вас, и потому столько знаний, как у Вас, не помещается! И что не такое большое Сердце, как у Вас, и потому нет тех сотен и даже тысяч людей, которые скромно надеются хотя бы когда-нибудь быть причисленными к тому почетному кругу посвященных, которые могут называть себя Вашими учениками!

Здоровья, Вам, Человек невыносимой глубины знаний, ширины кругозора и высоты чувства юмора!

МЫ ВАС ОЧЕНЬ ЛЮБИМ!!!

Лейла Намазова-Баранова

Заместитель директора по научной работе — директор
НИИ профилактической педиатрии
и восстановительного лечения НЦЗД РАМН



Дорогой Владимир Кириллович!

Зная Ваше отношение к юбилеям и прочим условным праздникам, спешим заверить Вас, что это только лишь повод еще раз сказать Вам о нашей благодарности и любви. Мы ценим каждый день с Вами и каждому радуемся, как юбилейному. Мы признательны Вам за тот особый Дух Свободы Мысли и Творчества, который живет в нашем коллективе. Наша работа немыслима без него, и, будьте уверены, он навсегда уже останется с нами. Вы учите нас не только педиатрии, медицине, диагностике, Вы заставляете нас мыслить неформально, доверять интуиции, видеть суть. Обсуждение любой проблемы с Вами — это возможность преодолеть ограничения сомнительных застарелых формул.

Мы никогда не видели Вас праздным. Но даже в самые загруженные работой, докладами, лекциями дни мы никогда не получали отказа в помощи и совете. Вы — один из самых востребованных и приглашаемых ученых в педиатрии, при этом Вы доступны и открыты для дискуссий и споров. Вы, обладающий уникальным опытом, блестящей эрудицией, никогда не поучаете нас и никогда не настаиваете на своей правоте. Вы умеете слушать и доверять, Вы даете нам такой необходимый и важный шанс думать, рассуждать.

Вы для нас абсолютно земной и реальный. И этому спокойному, легкому, ироничному отношению к окружающему миру Вы учите и нас. У Вас есть уникальная способность — просто жить и радоваться мгновениям жизни. Шутка ли, нарубить и заквасить за выходной день 30 кг капусты на зиму? А покупка наколенников для безопасной езды на роликах? Зачем? — для того, чтобы удобнее было менять трубы на даче... Отказаться от предоставляемого фирмой такси по возвращении с очередного конгресса, потому что «на метро быстрее и удобнее»... Не садиться в трамвай по дороге на работу, потому что «пешком приятнее и полезнее»... Вы щедро делитесь с нами этой радостью и мудростью уже много лет.

Вы помните обо всех наших заботах и интересах, которыми мы с Вами когда-либо поделились: о наших близких, о наших детях, друзьях, увлечениях и проблемах. Ваши советы никогда не бывают директивными или навязчивыми, но они всегда своевременны и искренни.

Мы желаем Вам быть, творить, шутить, рецензировать, огородничать, учить, лечить, путешествовать — столько, сколько еще отмерено свыше. Мы не будем лукавить и не будем желать Вам еще сотни лет — ведь Вы не оцените такую примитивную лесть! Ход времени, головокружительное переплетение причин и следствий, непостижим. И Вы знаете, чувствуете это лучше кого бы то ни было.

Мы желаем себе, чтобы Вы оставались с нами столько, сколько будет возможно. Вы для нас — не только Ученый и Врач, Вы — наш мудрый Учитель и Друг, с которым мы познаем истинные измерения Жизни.

Коллектив отделения диагностики и восстановительного
лечения НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

Валерию Юрьевичу Альбицкому — 70 лет



240

14 апреля 2011 года исполняется 70 лет Заслуженному деятелю науки Российской Федерации, профессору Валерию Юрьевичу Альбицкому — выдающемуся ученому в области общественного здоровья и здравоохранения, создателю школы социальной педиатрии, историку медицины, талантливому педагогу и общественному деятелю. В первую очередь, образ Валерия Юрьевича ассоциируется со словом Ученый. Ему посчастливилось родиться, вырасти и получить прекрасное образование в Казанском медицинском институте — одном из старейших учебных заведений страны, славящемся своими научными школами. Значимую роль в судьбе Валерия Юрьевича сыграли известные профессора, высокообразованные профессионалы, такие как Н. И. Жучкова, Т. Д. Эпштейн, М. Х. Вахитов. Не только замечательные педагоги, но и врожденные способности и целеустремленность способствовали формированию Альбицкого как ученого, определению его дальнейшей научной карьеры.

После окончания в 1964 году КГМИ Валерий Юрьевич в течение года работал педиатром Алексеевской центральной районной больницы, но очень быстро понял, что клиническая медицина — не его поприще. Некоторое время, совмещая должность инспектора Министерства здравоохранения Республики Татарстан и ассистента кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения, он определился с дальнейшей профессиональной судьбой, навсегда связав ее с наукой.

Область интересов Валерия Юрьевича как медика всегда была связана с проблемами общественного здоровья, в частности социальными проблемами в педиатрии: в 1970 г. он защитил кандидатскую диссертацию «Детская смертность и ее причины в г. Казани» под руководством проф. Т. Д. Эпштейна и проф. М. Х. Вахитова, которая явилась результатом кропотливого труда, начатого еще в студенческие годы.

С 1976 по 1979 г. Валерий Юрьевич руководил кафедрой социальной гигиены и организации здравоохранения Читинского медицинского института. Эта должность позволила отточить мастерство чтения лекций, сделать их интересными, нестандартными, увлекательными, а также дала большой опыт руководства коллективом.

Другим большим научным направлением в работе В. Ю. Альбицкого стало изучение состояния здоровья различных контингентов детского населения. Этой теме он посвятил весь период работы в г. Горьком (Нижнем Новгороде): с 1979 года руководил отделом профилактики и диспансеризации Горьковского НИИ педиатрии, а с 1988 — организовал и возглавил кафедру медико-социальных проблем охраны здоровья матери и ребенка ФУВ Горьковского медицинского института. Кафедра стала третьей в стране после Санкт-Петербургской и Московской.

«Визитной карточкой» Валерия Юрьевича в социальной педиатрии считается докторская диссертация «Особенности состояния здоровья и система организационных и профилактических мероприятий оздоровления часто болеющих детей» (научный консультант — А. А. Баранов, 1987). Его монография «Часто болеющие дети», написанная в соавторстве с А. А. Барановым (1986), несмотря на солидный срок со времени издания, не потеряла своей актуальности и до сих пор занимает первое место в списках цитирования ученых и практических врачей, изучающих проблему часто болеющих детей.

Большое внимание В. Ю. Альбицкий уделял изучению заболеваемости различных детских контингентов, образа жизни семей, факторов медико-социального риска, проблем здоровья детей из семей социального риска, оптимизации медицинского обслуживания детского населения, что стало приоритетным направлением в работе его кафедры, получило отражение в ряде публикаций, в том числе учебном пособии «Новые организационные формы медицинского обслуживания детей» (соавт. — А. А. Баранов, 1993). В 1989 году Валерий Юрьевич получил звание профессора.

После возвращения в Казань в 1993 году, В. Ю. Альбицкий становится заведующим отделом Республиканского центра охраны семьи, материнства и детства МЗ РТ и одновременно профессором кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения КГМУ; основным направлением его деятельности вновь становится проблема детской смертности. Результаты этого творческого этапа нашли свое отражение в монографиях: «Фетоинфантильные потери» (соавт. — Л. А. Никольская, М. Ю. Абросимова, 1997), «Смертность в дотрудоспособном возрасте: тенденции и потенциальные потери» (соавт. — К. Ш. Зыятдинов и др., 1999), «Детская смертность. Причины, тенденции и пути снижения» (соавт. — А. А. Баранов и др., 2001).

С именем Альбицкого связан метод исчисления младенческой смертности, способ оценки ее сезонных колебаний; он стал одним из инициаторов и идеологов перехода на международные (ВОЗ) критерии регистрации живорождений.

Интересовался Валерий Юрьевич и вопросами репродуктивного здоровья. Им предложена система показателей, характеризующих репродуктивное здоровье, которой посвящены следующие монографии: «Репродуктивно-демографические показатели» (соавт. — А. А. Баранов, А. Х. Яруллин, Ю. Г. Максимов, 1994), «Репродуктивное здоровье и поведение женщин России» (соавт. — А. Н. Юсупова, Е. И. Шарапова, Г. М. Волкова, 2001).

Новый пласт проблем социальной педиатрии был поднят В. Ю. Альбицким, когда в 1998 году он организовал и возглавил первую в стране кафедру биомедицинской этики и медицинского права с курсом истории медицины.

Очередной виток жизни и карьеры произошел в 2003 году — Валерий Юрьевич был приглашен на рабо-

ту в Москву. Под его руководством был создан отдел социальной педиатрии в Научном центре здоровья детей РАМН (директор — академик РАМН А. А. Баранов). По сути, отдел стал центром социальной педиатрии в стране.

Одним из первых исследований, проведенных в отделе, явилось изучение региональных особенностей детской инвалидности и смертности в РФ, опубликованных в виде атласов (2007). В лаборатории медико-социальных проблем охраны здоровья детей (заведующий — проф. А. А. Модестов), которая входит в состав отдела, закончена большая работа по анализу современного состояния проблем детской инвалидности и смертности; близка к завершению тема изучения заболеваемости детского населения с использованием новых, современных подходов.

В состав отдела, руководимого В. Ю. Альбицким, входит также лаборатория проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения (заведующая — докт. мед. наук И. В. Винярская). Сотрудниками лаборатории проводится работа по методическому обеспечению оценки качества жизни детей, внедрению этого показателя в педиатрию, координации исследований в стране. Закончен большой раздел, посвященный изучению качества жизни детей разных возрастов, региональных особенностей, состояния здоровья, социального статуса. В настоящее время новые разработки направлены на использование качества жизни как критерия оценки эффективности медицинских технологий.

Задачами лаборатории правовых проблем охраны здоровья детей (заведующий — докт. мед. наук Ю. Е. Лапин) являются совершенствование правового обеспечения охраны здоровья детей в РФ, этическая экспертиза новых медицинских технологий.

Валерий Юрьевич — основатель серии научных изданий «Социальная педиатрия», в рамках которой опубликовано уже 11 книг, в том числе «Медико-социальные проблемы современного сиротства» (В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов, Т. А. Гасиловская и др., 2007), «Инвалидность детского населения России» (А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий, Д. И. Зелинская, Р. Н. Терлецкая, 2008), «Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения)» (2 издания; А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий, 2009), «Государственная политика в области охраны здоровья детей: вопросы теории и практика» (А. А. Баранов, Ю. Е. Лапин, 2009), «Изучение качества жизни в педиатрии» (А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий, И. В. Винярская, 2010), «Медико-социальные проблемы психического здоровья детей в России» (Б. Д. Менделевич, Т. В. Яковлева, В. Ю. Альбицкий, 2010) и др.

В. Ю. Альбицкий — автор более 350 публикаций, из них 37 книг и монографий.

За большой вклад в отечественную науку в 2006 году профессору Альбицкому было присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ».

С талантом Ученого в Валерии Юрьевиче Альбицком сочетается талант Педагога. Его по праву можно считать основателем отечественной школы социальных педиатров. Он любит свое дело и заражает этой любовью окружающих. Учениками юбиляра с гордостью называют себя 20 докторов и 46 кандидатов наук из разных уголков России. Аналитический склад ума, обширные познания, умение руководить людьми, доброжелательность сделали Валерия Юрьевича прекрасным учителем и наставником.

Неотъемлемой частью многогранной натуры В. Ю. Альбицкого является любовь к Истории, сопровождающая его на протяжении всей жизни. Валерий Юрьевич — прекрасный знаток истории, особенно родной страны. Еще студентом он увлекся историей медицины, на четвертом

курсе был «замечен» и приглашен изучать деятельность знаменитого казанского терапевта Н. А. Виноградова. Это определило одно из направлений его дальнейшей творческой деятельности.

Будучи ассистентом кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения КГМИ, Валерий Юрьевич активно изучал историю Казанской медицинской школы, в результате чего появились монографии о Н. А. Виноградове (1972), Ф. Г. Мухамедьярове (1973), А. В. Вишневском (1974), «Очерки Казанской медицинской школы» (1991).

В должности заведующего кафедрой биомедицинской этики и медицинского права с курсом истории медицины Валерий Юрьевич внес огромный вклад в летопись родной alma mater. При его активном участии были изданы биографические словари казанских профессоров-гигиенистов (1995) и деканов КГМУ (1997). Под редакцией Н. Х. Амирова и В. Ю. Альбицкого опубликован справочник «Казанский государственный медицинский университет» (1999). Апофеозом этого проекта стало издание биографического словаря «Заведующие кафедрами и профессора КГМУ» (2004) и «Истории Казанского государственного медицинского университета» (2006), приуроченных к 1000-летию Казани, 200-летию Казанского университета и 190-летию Казанского медицинского университета. В 2000 г. к 80-летию Министерства здравоохранения РТ вышло юбилейное издание «Здравоохранение Республики Татарстан».

В Москве В. Ю. Альбицкий продолжает свою «историческую» деятельность. Основной ее задачей является написание истории Научного центра здоровья детей РАМН, в котором трудится юбиляр. Профессору Альбицкому удалось установить и доказать, что НЦЗД ведет свою историю от старейшего педиатрического учреждения России — Московского воспитательного дома, основанного императрицей Екатериной II 1 сентября 1763 года. Результатом этого кропотливого труда стала монография «Императорский московский воспитательный дом» (В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов, С. А. Шер, 2009), открывшая новую серию «История Научного центра здоровья детей РАМН». Таким образом, в 2013 году НЦЗД отметит свой 250-летний юбилей.

Валерий Юрьевич активно занимается общественной деятельностью. Он является заместителем главного редактора журналов «Вопросы современной педиатрии» и «Российский педиатрический журнал», основателем в этих изданиях рубрик «Социальная педиатрия и организация здравоохранения», «История медицины», членом нескольких диссертационных советов.

Благодаря своей неравнодушной гражданской позиции, профессор Альбицкий активно участвует в борьбе за сохранение первичного звена педиатрической службы. Постоянно сотрудничает с политическими деятелями на благо улучшения охраны здоровья детей.

Портрет Валерия Юрьевича Альбицкого был бы неполным без упоминания еще одного таланта — ведь он — Поэт. Талант поэта проявился еще в детстве и не иссякает до сих пор. Стихи — и шуточные, и серьезные, и лирические, и трагические — радуют, внушают оптимизм, заставляют задуматься и сопереживать. Ораторские и литературные дарования делают Валерия Юрьевича не только прекрасным докладчиком, но и душой любой компании.

В свой 70-летний юбилей Валерий Юрьевич Альбицкий — полный неиссякаемой энергии, оптимизма, страстно любящий свою работу человек.

Ученики и коллеги профессора Альбицкого поздравляют его и желают крепкого здоровья, творческого долголетия, благополучия и дальнейших успехов!

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): _____

Льготная редакционная подписка



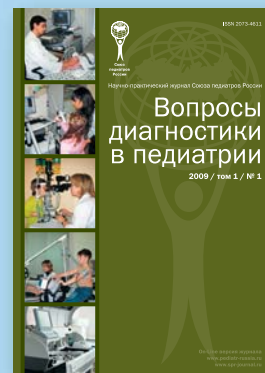
Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Периодичность выхода журналов 6 раз в год (1 раз в два месяца). Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

**Подпишитесь на три журнала по цене двух
год — 1800 руб.**

Измещение кассир	Форма №ПД-4 Общественная организация «Союз педиатров России» Донское отделение ОСБ № 7813/1586, г. Москва (наименование получателя платежа) 7704027058 (ИНН получателя платежа) № 40703810338110001395 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Вопросы диагностики в педиатрии ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Измещение Кассир	Форма №ПД-4 Общественная организация «Союз педиатров России» Донское отделение ОСБ № 7813/1586, г. Москва (наименование получателя платежа) 7704027058 (ИНН получателя платежа) № 40703810338110001395 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Вопросы диагностики в педиатрии ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____

Редакционная подписка это:

Подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера, на год или на полгода.

Удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость. Подтвердите оплату по факсу 8 (499) 132-72-04.

Гарантированная и своевременная доставка

Доставка журналов осуществляется по почте заказной бандеролью в течение 5 дней после выхода журнала.

Сервис обслуживания подписчиков

В случае возникновения вопросов, касающихся Вашей подписки, позвоните нам по телефону 8 (499) 132-72-04. Мы ответим на все Ваши вопросы.

Обратная связь с редакцией

Вы можете сообщить свои пожелания относительно тематического наполнения журнала. Мы обязательно учтем Ваши пожелания при подготовке будущих номеров.

Стоимость льготной подписки через редакцию:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 450 рублей;
год (6 номеров) — 900 рублей
Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 900 рублей;
год (6 номеров) — 1800 рублей
Доставка журналов включена в стоимость подписки.