

В ОПРОСЫ 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

Архуттик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

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

Адрес редакции

119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62
Телефон (499) 132-72-04
Факс (499) 132-30-43
e-mail: vsp@nczd.ru
www.spr-journal.ru

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

Редколлегия

Акоев Ю.С., д.м.н., проф.
Александров А.Е., д.м.н.
Баканов М.И., д.м.н., проф.
Балаболкин И.И., д.м.н., член-корр. РАМН
Балева Л.С., д.м.н., проф.
Боровик Т.Э., д.м.н., проф.
Ботвиньева В.В., д.м.н., проф.
Ваганов Н.Н., д.м.н., проф.
Волгина С.Я., д.м.н.
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.
Зоркин С.Н., д.м.н., проф.
Конова С.Р., д.м.н., проф.
Конь И.Я., д.м.н., проф.
Коровина Н.А., д.м.н., проф.
Короткий Н.Г., д.м.н., проф.
Корсунский А.А., д.м.н., проф.
Кучма В.Р., д.м.н., проф.
Лишин Е.Т., д.м.н., проф.
Лукина О.Ф., д.м.н., проф.
Лыскина Г.А., д.м.н., проф.
Лыткина И.Н., к.м.н.
Маслова О.И., д.м.н., проф.
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.
Рошаль Л.М., д.м.н., проф.
Румянцев А.Г., д.м.н., проф.
Рюмина И.И., д.м.н., проф.
Самсыгина Г.А., д.м.н., проф.
Семикина Е.Л., д.м.н.
Смирнов И.Е., д.м.н., проф.
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.
Щербак П.Л., д.м.н., проф.
Эрдес С.И., д.м.н., проф.
Юрьев В.К., д.м.н., проф.
Яковлева Т.В., д.м.н.
Яцык Г.В., д.м.н., проф.

Редакционный совет

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

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)
Махмудов О.С. (Ташкент, Узбекистан)
Муталов А.Г. (Уфа)
Найговзина Н.Б. (Москва)
Никанорова М.Ю. (Москва)
Новиков П.В. (Москва)
Пивоваров Ю.П. (Москва)
Прошин В.А. (Москва)
Разумовский А.Ю. (Москва)
Рачинский С.В. (Москва)
Рокицкий М.Р. (Москва)
Семенов Б.Ф. (Москва)
Симаходский А.С. (Санкт-Петербург)
Сударова О.А. (Москва)
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)
Яцык С.П. (Москва)

Издатель

Союз педиатров России
119991, г. Москва,
Ломоносовский проспект, 2/62
Тел./факс: (499) 132-30-43



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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является

незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ЗАО «Полиграфист и издатель», 129972, Москва, ул. Суворовский вал, д. 64. Тел.: 8 (495) 681-30-17. Тираж 7000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»: для физических лиц — 82574 для юридических лиц — 82575



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2010 / ТОМ 9 / № 3

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

А.А. Баранов, Н.И. Брико, А.В. Горелов, М.П. Костинов, О.П. Ковтун и соавт.

- 5 **СТРАТЕГИИ КОНТРОЛЯ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ В РОССИИ. ИТОГИ МЕЖДУНАРОДНОГО СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ПО ВОПРОСАМ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ (W.A.V.E.)**

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Р.К. Хидиятуллина, В.А. Малиевский

- 13 **СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ ЮНОШЕЙ ДОПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН**

И.В. Винярская, М.П. Шувалова

- 22 **ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНДЕКСА СТАТУСА ЗДОРОВЬЯ В ПЕДИАТРИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

А.В. Павликов, Т.А. Кузнецова, Т.М. Нечаева

- 26 **НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ВОСПИТАННИКОВ ДОМА РЕБЕНКА**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е.И. Алексеева, Т.В. Слепцова, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Р.В. Денисова и соавт.

- 30 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНФЛИКСИМАБА У БОЛЬНЫХ РАННИМ И ПОЗДНИМ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

А.Б. Сугак, Е.И. Алексеева, И.В. Дворяковский

- 43 **ВОЗМОЖНОСТИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

Л.М. Огородова, Е.М. Камалтынова, И.А. Деев, Е.Г. Белоногова, О.С. Федорова, Д.С. Гонсорунова, С.Б. Дугарова

- 50 **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНЕ, ЭНДЕМИЧНОМ ПО ОПИСТОРХОЗУ**

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Е.И. Алексеева, Р.В. Денисова, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, А.О. Лисицин

- 54 **РИТУКСИМАБ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ**

Н.И. Урсова

- 63 **АКТУАЛЬНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАПОРОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

Д.Ш. Мачарадзе

- 70 **КОМПЛЕМЕНТАРНАЯ И АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ**

ЛЕКЦИИ

П.Ф. Литвицкий

- 74 **ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ И ТЕРМИНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ**

В.К. Таточенко

- 81 **КАЛЕНДАРЬ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ВО ВТОРОМ ДЕСЯТИЛЕТИИ XXI ВЕКА**

ОБМЕН ОПЫТОМ

Т.М. Бзарова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Р.В. Денисова, А.О. Лисицин, Н.А. Цурикова

- 88 **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ К ФНО α У БОЛЬНОЙ ТЯЖЕЛЫМ ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

И.В. Макарова, В.С. Тихонова, О.В. Жиглинская, Е.А. Медведева, Р.Н. Аракелян, Е.Ю. Вовк

- 97 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СМЕСИ НА ОСНОВЕ ГИДРОЛИЗАТА КАЗЕИНА В ДИЕТОТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА**

Н.Г. Соболева, Н.Х. Тхакушинова

- 102 **ПОДХОДЫ К КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**

Л.Н. Мазанкова, Л.И. Кафарская, Г.Ю. Яковлева, Б.А. Ефимов

- 107 **СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ДИЕТОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ВИРУСНЫМИ ДИАРЕЯМИ**

М.В. Нежданова, Е.В. Волгаева, О.В. Гальчина

- 113 **РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОРИГИНАЛЬНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ**

Б.Н. Бабаханова, И.К. Ашерова

- 117 **МЕТОД ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ОСЦИЛЛЯЦИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина

- 121 **ПРЕБИОТИКИ, ИНУЛИН И ДЕТСКОЕ ПИТАНИЕ**

А.А. Алексеева, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Торшхоева, Е.А. Вишнева, Ю.Г. Левина

- 126 **ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ**

И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, О.Н. Ершова, П.А. Хухлович, И.Н. Лыткина и соавт.

- 131 **СОВРЕМЕННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТИТА А И ЭФФЕКТИВНОСТЬ УНИВЕРСАЛЬНОЙ МАССОВОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ СРЕДИ ДЕТЕЙ**

О.И. Симонова

- 136 **НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ФОРМОТЕРОЛА И БЕКЛОМЕТАЗОНА**

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.О. Лисицин, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Р.В. Денисова, Н.А. Карагулян, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева

- 140 **ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К ФНО α — ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА С УВЕИТОМ**

В.А. Кельцев, Л.И. Гребенкина

- 147 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОСПОРИНА ПРИ СИСТЕМНОМ ВАРИАНТЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА**

Ю.Л. Солдатский, В.В. Володькина, С.А. Ключков, И.А. Строганов, Е.К. Онуфриева

- 151 **АГЕНЕЗИЯ ТРАХЕИ**

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

О.А. Рычкова, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова, А.А. Бельтикова

- 156 **ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ МЕНИНГОКОККОВУЮ ИНФЕКЦИЮ**

ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ

Г.Л. Микиртичан

- 158 **ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИИ И ОРГАНИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ В ЛЕНИНГРАДЕ В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ**

А.В. Кузнецова

- 163 **НЕОНАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАФЕДРЫ ПЕДИАТРИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ КАЗАНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ**

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- 166 **ОТКРЫТА ПЕРВАЯ В РОССИИ КОМНАТА РАДОСТИ!**

ЮБИЛЕИ

- 168 **К 70-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ АЛЕВТИНЫ ВАСИЛЬЕВНЫ КУЗНЕЦОВОЙ**

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., PhD, professor,
RAMS academician

Deputy editors-in-chief

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

Research editors

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

Editorial secretary

Saygıtov R.T., PhD

Secretaries-general

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

Art director

Arkhotik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

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

Correspondence address

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

**The Journal is in the List
of the leading scientific journals
and publications of the Supreme
Examination Board (VAK), which
are to publish the results
of doctorate theses.**

Editorial board

Akoyev Yu.S., PhD, professor
Alexandrov A.Ye., PhD
Bakanov M.I., PhD, professor
Balabolkin I.I., PhD, RAMS corresponding member
Baleva L.S., PhD, professor
Borovik T.Ye., PhD, professor
Botvinieva V.V., PhD, professor
Vaganov N.N., PhD, professor
Volgina S.Ya., PhD
Garaschenko T.I., PhD, professor
Gorelov A.V., PhD, professor
Gorelova J.Yu., PhD
Dvoryakovskiy I.V., PhD, professor
Doskin V.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
Shakhgulyan I.V., PhD, professor, RAMS corresponding member
Shiliyev R.R., PhD, professor
Shkolnikova M.A., PhD, professor
Shcherbakov R.L., PhD, professor
Erdess S.I., PhD, professor
Yuryev V.K., PhD, professor
Yakovleva T.V., PhD
Yatsiyk G.V., PhD, professor

Drafting committee

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

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

Publisher

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



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.
Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.
No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «Current pediatrics»
Printed in the printing-office «PRINTER & PUBLISHER», 64, Sushevsky val str., Moscow, 129972.
Tel.: 8 (495) 681-30-17.
Edition 7000 copies
Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»
For natural persons 82574
For juridical persons 82575

CONTENT

	EDITORIAL
5	A.A. Baranov, N.I. Briko, A.V. Gorelov, M.P. Kostinov, O.P. Kovtun et al. STRATEGIES OF CONTROL OF VARICELLA IN RUSSIA. RESUME OF INTERNATIONAL CONFERENCE OF EXPERT COUNCIL «WORKING AGAINST VARICELLA IN EUROPE» (W.A.V.E.)
	SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE
13	R.K. Khidiyatullina, V.A. Maliyevskiy MODERN TRENDS IN HEALTH STATE OF PRE-CONSCRIPTION ADOLESCENTS IN BASHKORTOSTAN REPUBLIC
22	I.V. Vinyarskaya, M.P. Shuvalova UTILITY OF HEALTH STATE INDEX IN PEDIATRICS FOR THE EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF MEDICAL INTERVENTIONS
26	A.V. Pavlikov, T.A. Kouznetsova, T.M. Nechaeva NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILE OF CHILDREN IN CONDITIONS OF ORPHANAGE
	ORIGINAL ARTICLES
30	Ye.I. Alekseyeva, T.V. Sleptsova, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova et al. EFFECTIVENESS AND SAFETY OF INFLIXIMAB IN PATIENTS WITH EARLY AND LATE JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS
43	A.B. Sugak, Ye.I. Alekseyeva, I.V. Dvoryakovskiy OPPORTUNITIES OF ECHOCARDIOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF HEART LESIONS IN CHILDREN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
50	L.M. Ogorodova, Ye.M. Kamaltynova, I.A. Deyev, Ye.G. Belonogova, O.S. Fedorova, D.S. Gonsorunova, S.B. Dugarova EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL PECULIARITIES OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN IN ENDEMIC REGION WITH OPISTHORCHIASIS
	LITERATURE REVIEWS
54	Ye.I. Alekseyeva, R.V. Denisova, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, A.O. Lisitsyn RITUXIMAB IN PEDIATRIC RHEUMATOLOGY
63	N.I. Ursova ACTUAL AND UNSOLVED PROBLEMS OF FUNCTIONAL CONSTIPATIONS IN INFANTS
70	D.Sh. Macharadze COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS
	LECTURES
74	P.F. Litvitskiy EXTREME AND TERMINAL STATES
81	V.K. Tatochenko CALENDAR OF IMMUNOPROPHYLAXIS IN SECOND DECADE XXI CENTURY
	EXCHANGE OF EXPERIENCE
88	T.M. Bzarova, Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, R.V. Denisova, A.O. Lisitsyn, N.A. Tsurikova EXPERIENCE OF ADMINISTRATION OF SOLUBLE RECEPTORS TO TNF α IN PATIENT WITH SEVERE POLYARTICULAR TYPE OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS
97	I.V. Makarova, V.S. Tikhonova, O.V. Zhiglinskaya, Ye.A. Medvedeva, R.N. Arakelyan, Ye.Yu. Vovk EFFECTIVENESS OF FORMULA BASED ON CASEIN HYDROLYSATE IN CHILDREN WITH ALLERGY TO PROTEINS OF COW'S MILK
102	N.G. Soboleva, N.Kh. Tkhakushinova APPROACHES TO COMBINED THERAPY OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN CHILDREN
107	L.N. Mazankova, L.I. Kafarskaya, G.Yu. Yakovleva, B.A. Efimov MODERN TRENDS IN PERFECTION OF DIETOTHERAPY IN CHILDREN WITH VIRAL DIARRHEA
113	M.V. Nezhdanova, Ye.V. Volgayeve, O.V. Galchina RESULTS OF ORIGINAL HERBAL MEDICINAL PRODUCT USE IN COMBINATION THERAPY OF PYELONEPHRITIS IN CHILDREN
117	B.N. Babakhanova, I.K. Asherova METHOD OF HIGH-FREQUENCY OSCILLATION OF CHEST IN TREATMENT OF CHILDREN WITH RESPIRATORY PATHOLOGY
	A DOCTOR'S AID
121	S.V. Bel'mer, T.V. Gasilina PREBIOTICS, INULIN AND BABY FOODS
126	A.A. Alekseyeva, L.S. Namazova-Baranova, R.M. Torshkhoyeva, Ye.A. Vishnnyova, Yu.G. Levina VITAMINS AND MINERALS COMPLEXES IN CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES
131	I.V. Shakhgil'dyan, M.I. Mikhaylov, O.N. Yershova, P.A. Khukhlovich, I.N. Lytkina et al. MODERN EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF HEPATITIS A AND EFFICACY OF UNIVERSAL VACCINATION IN CHILDREN
136	O.I. Simonova NEW MEDICINAL FORM IN TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA: FIXED COMBINATION OF FORMOTEROL AND BECLOMETASONE
	CLINICAL OBSERVATIONS
140	A.O. Lisitsyn, Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova, N.A. Karagulyan, A.M. Chomachidze, K.B. Isayeva HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES TO TNF α — AGENT OF CHOICE IN TREATMENT OF SEVERE JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS WITH UVEITIS
147	V.A. Kel'tsev, L.I. Grebyonkina EFFECTIVENESS OF CYCLOSPORINE IN SYSTEMIC TYPE OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS
151	Yu.L. Soldatskiy, V.V. Volod'kina, S.A. Klochkov, I.A. Stroganov, Ye.K. Onufriyeva AGENESIA OF TRACHEA
	SHORT REPORT
156	O.A. Rychkova, E.A. Kashuba, T.G. Drozdova, A.A. Bel'tikova OBSERVATION OF CHILDREN EXPERIENCED MENINGOCOCCAL INFECTION
	HISTORY OF PEDIATRICS
158	G.L. Mikirtichan CHARACTERISTICS OF PATHOLOGIES AND NUTRITION ORGANIZATION IN LENINGRAD DURING GREAT PATRIOTIC WAR
163	A.V. Kuznetsova NEONATOLOGICAL ASPECTS OF ACTIVITY OF CHAIR OF PEDIATRICS AND NEONATOLOGY, KAZAN STATE MEDICAL ACADEMY: HISTORY AND PRESENT
	PRESS-RELEASE
166	THE FIRST «ROOM OF GLADNESS» IN RUSSIA IS OPENED
	JUBILEE
168	TO THE 70-YEARS-OLD ANNIVERSARY OF ALEVINA VASIL'YEVNA KUZNETSOVA

А.А. Баранов¹, Н.И. Брико², А.В. Горелов³, М.П. Костинов⁴, О.П. Ковтун⁵, Ю.В. Лобзин⁶,
И.Н. Лыткина⁷, Р.Я. Мешкова⁸, И.В. Михеева³, Л.С. Намазова-Баранова¹, В.В. Романенко⁹,
А.Г. Румянцев¹⁰, Б.Ф. Семенов⁴, И.Л. Шаханина³, О.В. Шамшева¹¹, В.К. Таточенко¹,
И.В. Фельдблюм¹², С.М. Харит⁶

- ¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- ² Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова
- ³ Центральный НИИ эпидемиологии, Москва
- ⁴ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва
- ⁵ Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург
- ⁶ НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург
- ⁷ Управление Роспотребнадзора, Москва
- ⁸ Смоленская государственная медицинская академия
- ⁹ Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области, Екатеринбург
- ¹⁰ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва
- ¹¹ Российский государственный медицинский университет, Москва
- ¹² Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера

Стратегии контроля ветряной оспы в России. Итоги международного совещания экспертного совета по вопросам профилактики ветряной оспы (W.A.V.E.)

5

Контактная информация:

Баранов Александр Александрович, профессор, академик РАМН, директор Научного центра здоровья детей РАМН, главный педиатр Минздравсоцразвития России

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

Статья поступила: 12.05.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

A.A. Baranov¹, N.I. Briko², A.V. Gorelov³, M.P. Kostinov⁴, O.P. Kovtun⁵, Yu.V. Lobzin⁶, I.N. Lytkina⁷,
R.Ya. Meshkova⁸, I.V. Mikheyeva³, L.S. Namazova-Baranova¹, V.V. Romanenko⁹, A.G. Rumyantsev¹⁰,
B.F. Semyonov⁴, I.L. Shakhnina³, O.V. Shamsheva¹¹, V.K. Tatochenko¹, I.V. Fel'dblyum¹², S.M. Kharit⁶

- ¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
- ² I.M. Sechenov Moscow Medical Academy
- ³ Central Scientific Institute of Epidemiology, Moscow
- ⁴ I.I. Mechnikov Scientific Institute of Vaccines and Serums, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
- ⁵ Ural State Medical Academy, Yekaterinburg
- ⁶ Scientific Institute of Children's Infections, St.-Petersburg
- ⁷ Administration of Rospotrebnadzor, Moscow
- ⁸ Smolensk State Medical Academy
- ⁹ Center of Hygiene and Epidemiology in Sverdlovsk Region, Yekaterinburg
- ¹⁰ Federal Scientific Clinical Center of Children's Hematology, Oncology and Immunology, Moscow
- ¹¹ Russian State Medical University, Moscow
- ¹² Ye.A. Vagner Perm State Medical Academy

**Strategies of control of varicella in Russia.
Resume of international conference of expert council
«Working Against Varicella in Europe» (W.A.V.E.)**



Главная цель вакцинопрофилактики — дать возможность каждому ребенку жить в XXI веке в безопасности и не страдать от инфекций, которые могут быть предотвращены имеющимися вакцинами. 15 декабря 2009 г. в Москве встретились ведущие российские и зарубежные эксперты в области вакцинопрофилактики, члены W.A.V.E. (Working Against Varicella in Europe) — рабочей группы по борьбе с ветряной оспой в Европе.

Ветряная оспа — высококонтагиозное заболевание, вызываемое вирусом варицелла-зостер (varicella-zoster virus — VZV), протекающее с везикулярной сыпью и сопровождающееся в большинстве случаев лихорадкой и общим недомоганием. Инфекция может протекать в среднетяжелой или тяжелой форме у детей первого года жизни, подростков, взрослых и иммунокомпрометированных пациентов. Несмотря на то, что ветряная оспа традиционно считается безобидной детской инфекцией, она может приводить к серьезным осложнениям, включая вторичное бактериальное инфицирование элементов сыпи, вторичную пневмонию, энцефалит, и даже (в редких случаях) приводить к летальному исходу. Риск развития заболевания в течение жизни составляет 95%. Более того, вирус варицелла-зостер после перенесенной ветряной оспы не элиминируется, а сохраняется в латентном состоянии в организме многие годы. Реактивация вируса приводит к развитию опоясывающего герпеса (опоясывающего лишая) — заболевания с выраженным болевым синдромом, который может причинять страдания пациенту длительное время.

Основным вопросом, вынесенным на обсуждение рабочей группы, стал выбор оптимальной стратегии вакцинопрофилактики ветряной оспы в России. В 1998 г. эксперты ВОЗ рекомендовали рутинную иммунизацию детей (универсальную массовую вакцинацию — УМВ) в странах, где ветряная оспа является проблемой для здравоохранения, экономики и общества в целом, а также где вакцина доступна, а охват прививками достаточен и может поддерживаться на постоянном уровне¹.

В России абсолютное число случаев ветряной оспы за последние 10 лет увеличилось с 517 601 в 1999 г. до 801 346 в 2008 г. (т.е. в 1,5 раза). Экономический ущерб от ветряной оспы в 2008 г. составил около 6 млрд рублей (табл. 1), то есть больше, чем от гриппа. В то же время охват вакцинацией, например, против краснухи составляет свыше 95%. Это говорит о том, что в России высокий охват вакцинацией, рекомендуемый ВОЗ, вполне достижим.

Универсальная массовая вакцинация против ветряной оспы: социальные и экономические результаты, выбор оптимальной стратегии

В настоящее время программу УМВ внедрили 6 европейских стран: Германия, Италия (Сицилия), Греция, Люксембург, Испания (Мадрид/Наварра) — двудозовую схему, Латвия — одноктозовую схему. Кроме того, УМВ внедрена в США, Израиле (двудозовая схема), а также в Канаде, Австралии, Уругвае, Катаре, Тайване, Южной Корее (одноктозовая схема) (рис. 1).

Первыми УМВ против ветряной оспы внедрили в 1995 г. Соединенные Штаты Америки. Одноктозовая схема вакцинации в США привела к снижению заболеваемости ветряной оспой на 90% [1, 2], числа госпитализаций — на 76% [3] и летальных исходов — на 66% [4]. Более того, число случаев ветряной оспы у взрослых в возрасте старше 20 лет (когорты населения, не включенной в программу УМВ) снизилось на 64%, что указывает на эффект популяционного иммунитета [5]. Как следствие, расходы на ветряную оспу в США сократились с момента внедрения УМВ с 85 до 22 млн долларов США [6].

Эффективность УМВ подтверждена опытом других стран — в Уругвае, Германии, Италии (Сицилия) также наблюдалось значительное снижение количества случаев ветряной оспы. Одновременно внедрение УМВ позволило уменьшить число амбулаторных визитов, госпитализаций, летальных исходов, а следовательно, уменьшить экономический ущерб от ветряной оспы. В Уругвае, например, с момента внедрения УМВ, на 81% снизилось количество госпитализаций и на 87% — амбулаторных визитов по поводу ветряной оспы. Экономическая эффективность УМВ против ветряной оспы в Германии составила 1,8 евро экономии на каждый евро, вложенный в программу.

В Канаде (провинция Онтарио) УМВ была внедрена в 2004 г. За это время число госпитализаций, обращений за неотложной помощью и число амбулаторных визитов снизилось на 53, 43 и 45%, соответственно, в том числе при использовании вакцины для коммерческой вакцинации в 1998–2004 гг. — на 9, 23 и 29%, соответственно [7].

В Израиле вакцина для профилактики ветряной оспы была зарегистрирована в 2000 г., в том же году прививка была включена в национальную программу иммунизации (одноктозовая схема). Охват вакцинацией

Таблица 1. Экономический ущерб от ветряной оспы в России (данные И.Л. Шаханиной²)

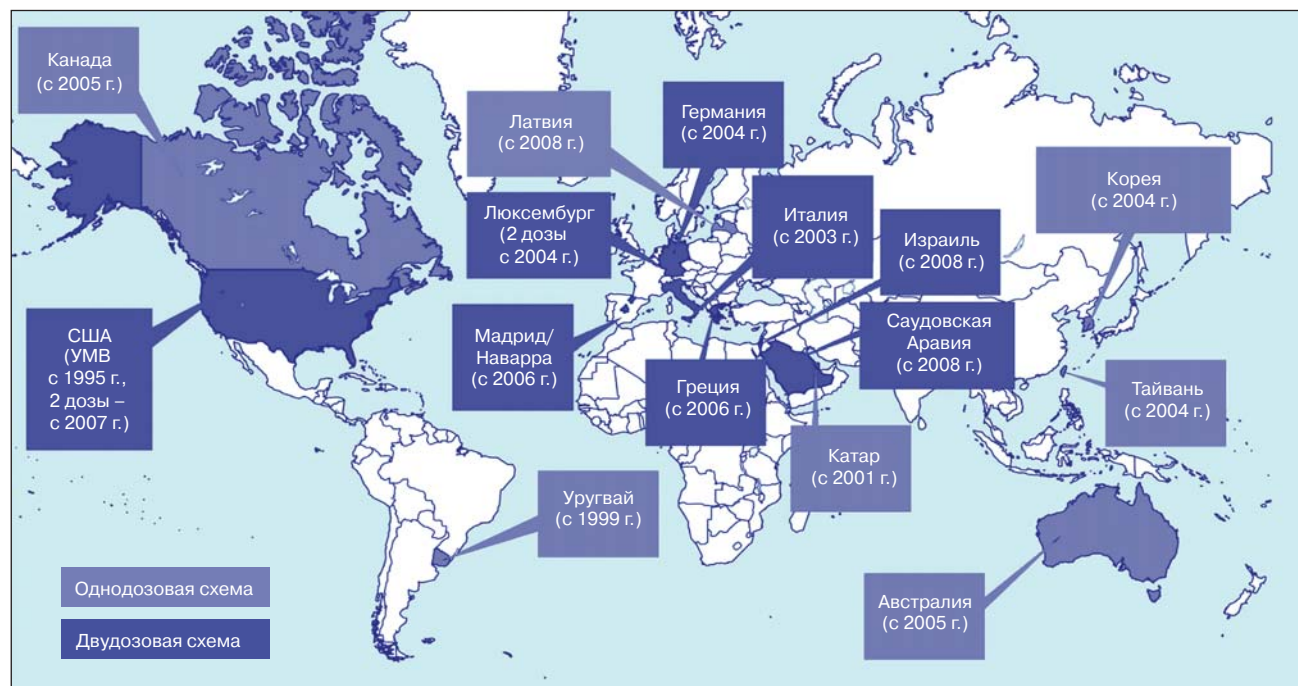
Показатель	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.
Экономический ущерб на 1 случай, руб.	802	2700	5600	4400	7000	7200
Общий экономический ущерб, тыс. руб.	452 800	1 792 873	3 606 200	3 076 700	5 986 659	5 769 691

¹ URL: <http://www.who.int/immunization/varicella-RUS.pdf>

² URL: <http://www.rospotrebnadzor.ru/docs/doclad> (от 15.08.2007); www.rospotrebnadzor.ru/activity/immunoprof/immecon (от 15.08.2007).



Рис. 1. Стратегия УМВ против ветряной оспы (данные на 12.05.2009 г.)



Примечание.

Публикуется с разрешения проф. P. Wutzlera (Институт вирусологии и противовирусной терапии, Йена, Германия).

в 2000–2002 гг. составил около 25% населения Израиля. За этот период вакцину получили более 30 тыс. детей в возрасте до 10 лет. Профилактическая эффективность в отношении клинических манифестных форм ветряной оспы составила 92% (95% ДИ 91,0–92,7). За 2 года заболеваемость ветрянкой снизилась почти на 50% с одновременным уменьшением числа осложнений [8].

На основании данных математического моделирования была обоснована экономическая эффективность программ УМВ в Бразилии и Испании. Так, прогностическая динамическая модель для Бразилии разработана с целью оценки количества случаев ветряной оспы в предстоящие 30 лет и включает ряд условий: однодозовая схема вакцинации, эффективность вакцины принималась за 85%, охват прививками — 80%. Расчет показал, что программа УМВ сможет предотвратить около 75 млн случаев заболевания и 2905 летальных исходов, что, в свою очередь, позволит сэкономить 660 млн бразильских реалов для общества в целом и более 365 млн — для системы здравоохранения страны. Затратная эффективность программы — 14 749 и 16 582 бразильских реалов на 1 год сохраненной жизни для общества и для системы здравоохранения, соответственно. Таким образом, программа является экономически эффективной и высокочувствительной к стоимости вакцины и количеству введенных доз [9].

Другая модель разработана в Испании. Ветряная оспа в Испании является распространенным детским заболеванием. Ежегодно регистрируется до 400 тыс. случаев заболевания, 1500 госпитализаций и 15 летальных

исходов. В исследовании оценивалось экономическое влияние вакцинации детей против ветряной оспы. Использовалась динамическая модель. Данные по затратам на 2004 г. были взяты из предыдущих исследований и официальных тарифов. Рассматривались 2 сценария вакцинации: программа рутинной вакцинации детей в возрасте 1–2 лет и та же программа, дополненная «догоняющей» вакцинацией детей в возрасте 2–11 лет. В модели принято допущение, что охват прививками против ветряной оспы составит 97% (нынешний охват тривакциной корь-краснуха-паротит). Расчеты в рамках модели показали возможность снижения заболеваемости ветряной оспой на 89% и предотвращения около 1230 госпитализаций. Экономическая эффективность стратегии составила 3982 евро на 1 сохраненный год жизни. С учетом влияния вакцинации на заболеваемость и экономические параметры рутинная вакцинация детей против ветряной оспы в Испании была признана необходимой и уже внедрена в Мадриде и регионе Наварра [10].

В России, как уже указывалось, в последнее десятилетие наблюдался рост заболеваемости ветряной оспой. Это прослеживалось во всех возрастных когортах; важно также, что 10% заболевших составляли взрослые. Такая эпидемиологическая тенденция ведет к росту экономического ущерба, наносимого ветряной оспой. Так, если в 2006 г. такой ущерб составлял в России свыше 3 млрд рублей, то в 2008 г. — приблизился к 6 млрд. Вместе с тем, государственная политика в области иммунопрофилактики ветряной оспы не определена.



Таблица 2. Иммунный ответ на введение 1 и 2 доз вакцины против ветряной оспы и комбинированной вакцины MMRV (корь–краснуха– паротит–ветряная оспа) у детей в возрасте 1–12 лет

Иммунный ответ	Через 6 нед после 1-й дозы		Через 6 нед после 2-й дозы (интервал между дозами — 3 мес)		Через 6 нед после 2-й дозы (интервал между дозами — 3–5 лет)	
	вакцина против ветряной оспы	MMRV	вакцина против ветряной оспы	MMRV	вакцина против ветряной оспы	MMRV
VZV IgG*, ≥ 5 Ед/мл	85–92% [11]	90–94% [12]	99,6% [13]	99,2% [14]	99,4% [15]	98,9% [15]
VZV IgG, Ед/мл**	12–13 [16]	13–15 [13]	145 [16]	588 [14]	212–219 [11, 15]	317 [15]

Примечание.

* Частота определения уровня антител класса IgG к varicella-zoster (VZV) методом ELISA (иммуноферментный анализ).

** Среднегеометрический титр антител класса IgG к varicella-zoster, определенный методом ELISA.

Внедрение двудозовой схемы вакцинации против ветряной оспы

Программы УМВ, которые были внедрены в различных странах, продемонстрировали высокую профилактическую и экономическую эффективность, а также безопасность вакцинации против ветряной оспы. В США программа УМВ существует уже более 15 лет. За это время не увеличилось ни число случаев ветряной оспы у взрослых при вакцинации детей, ни число случаев опоясывающего герпеса в популяции. Однако остается дискуссионным вопрос о схеме иммунизации. В США изначально в 1995 г. была принята одностовая схема УМВ, что позволило снизить заболеваемость ветряной оспой на 90%. При дальнейшем наблюдении за привитой популяцией было выявлено, что у вакцинированных регистрируются случаи заболевания так называемой ветряной оспы «прорыва». Хотя число таких случаев не пре-

вышало 2–3% от количества введенных доз ежегодно и они протекали в легкой форме, стратегия УМВ в США была пересмотрена. На основании результатов исследований эффективности различных схем вакцинации против ветряной оспы в 2007 г. в США была внедрена двудозовая схема вакцинации (табл. 2). Позднее стратегию двудозовой вакцинации приняли и в других странах (см. рис. 1).

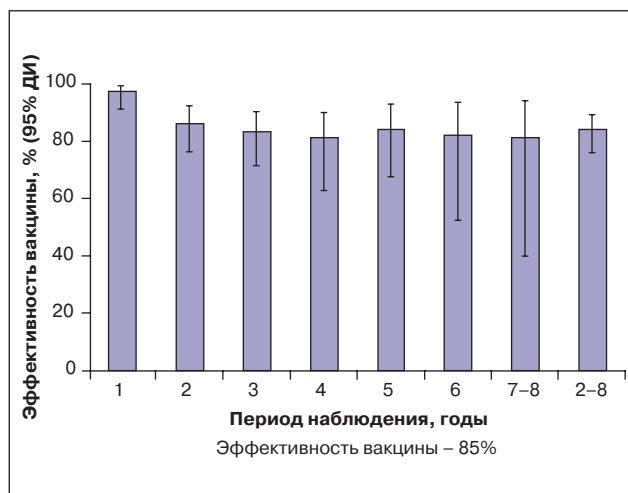
Недавно проведенные исследования с дизайном по типу «случай–контроль» выявили, что профилактическая эффективность введения 1 дозы вакцины против ветряной оспы достигает 85% (рис. 2) [17]. Следует отметить, что эффективность приближается к 100% уже в течение 1-го года после вакцинации, на 2-й год она снижается до 85% и остается стабильной в течение 8 последующих лет.

FAMA (Fluorescent-Antibody-to-Membrane-Antigen) является золотым стандартом оценки иммунного ответа против VZV-инфекции. Данный метод (в отличие от ELISA) валидирован клинически. Сероконверсия FAMA отражает протективный иммунитет против манифестной инфекции. Показатель сероконверсии после вакцинации, полученный методом FAMA, свидетельствует о 76%-й профилактической эффективности вакцины, что явно недостаточно. В этой ситуации целесообразен переход на двудозовую схему вакцинации у детей.

Чтобы понять, насколько важно выбрать оптимальную стратегию УМВ в России, приведем пример внедрения вакцинации против кори–краснухи–паротита. В России практически повсеместно достигнут установленный экспертами ВОЗ критерий элиминации кори — менее 1 случая на миллион населения³. Одностовая схема вакцинации против паротита позволила снизить количество случаев до 50 на 100 тыс. детского населения, двудозовая — до 1 случая на 100 тыс. детей.

Для профилактики ветряной оспы оптимальной является двудозовая схема вакцинации с интервалом не менее 3 мес между введениями. В настоящее время в России целесообразно внедрять одностовую схему УМВ — для детей в возрасте 12 мес, с перспективой перехода

Рис. 2. Эффективность одностовой вакцинации против ветряной оспы: результаты проспективного наблюдения в исследовании по типу «случай–контроль»



³ Онищенко Г.Г. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики инфекционных болезней в Российской Федерации. Выступление на Всероссийской гепатологической конференции (Москва, 8 июня 2010 г.).

ВарилриксTM
ВАКЦИНА ПРОТИВ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ



Сладких снов без ветрянки, малыш!

ИНСТРУКЦИЯ

по применению вакцины Варилрикс®

(вакцина против ветряной оспы живая аттенуированная) (в сокращении)

Регистрационный номер: ЛСР-001354/08 от 29.02.2008

Назначение

Профилактика ветряной оспы с 12 месяцев, в первую очередь у лиц, отнесенных к группам высокого риска, не болевших ветряной оспой и непривитых ранее.

Экстренная профилактика ветряной оспы у лиц, не болевших ветряной оспой и непривитых ранее, находившихся в тесном контакте с больными ветряной оспой.

Противопоказания к применению

Симптомы гиперчувствительности на предыдущее введение вакцины Варилрикс®.

Гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины, в том числе к неомицину.

Первичный или приобретенный иммунодефицит, определяемый по количеству лимфоцитов - менее 1200 лимфоцитов/мм³, а также при наличии других признаков клеточного иммунодефицита. Беременность или планируемая беременность в течение трех месяцев. Период кормления грудью. Временные противопоказания: острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний; при нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях прививки проводят сразу после нормализации температуры.

Предостережения

Вакцину Варилрикс® не следует вводить интрадермально и ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутривенно.

Способ применения

Вакцина Варилрикс® предназначена для подкожного введения.

Содержимое шприца с растворителем перенести во флакон с лиофилизатом, хорошо встряхнуть

образовавшуюся суспензию до полного растворения лиофилизата (приблизительно 3 минуты), затем снова набрать в шприц.

Вакцину следует вводить сразу после ее разведения растворителем.

Дозировка и схемы вакцинации

Дети от 12 месяцев до 13 лет: 1 доза вакцины (0,5 мл) однократно. Лица старше 13 лет: по 1 дозе (0,5 мл) двукратно с интервалом между введениями 6-10 недель.

Экстренная профилактика проводится однократно 1 дозой вакцины (0,5 мл) в течение первых 96 часов после контакта (предпочтительно в течение первых 72 часов).

Побочные реакции:

Возможны: боль и покраснение в месте инъекции (до 10%), иногда, сыпь, сходная с высыпаниями при ветряной оспе (менее 1%).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Комбинированную вакцину против кори-краснухи-паротита и вакцину против ветряной оспы можно вводить одновременно при введении их в разные места.

Форма выпуска

Флакон содержащий 1 дозу лиофилизата и шприц с растворителем (0,5 мл) с 2 иглами.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Срок годности

Лиофилизата вакцины - 2 года, растворителя - 5 лет.

Производитель:

«ГлаксосмитКляйн Байолоджикалз С.А», Бельгия.

➤ Для плановой вакцинации и борьбы со вспышками¹

➤ Активная защита от ветряной оспы и ее осложнений¹

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

Информация, содержащаяся в данной рекламе, предназначена для медицинских работников. За дополнительной информацией обращайтесь в компанию «ГлаксосмитКляйн» по тел.: (495) 777-89-00

1. Инструкция по применению вакцины «Варилрикс»



ГлаксосмитКляйн

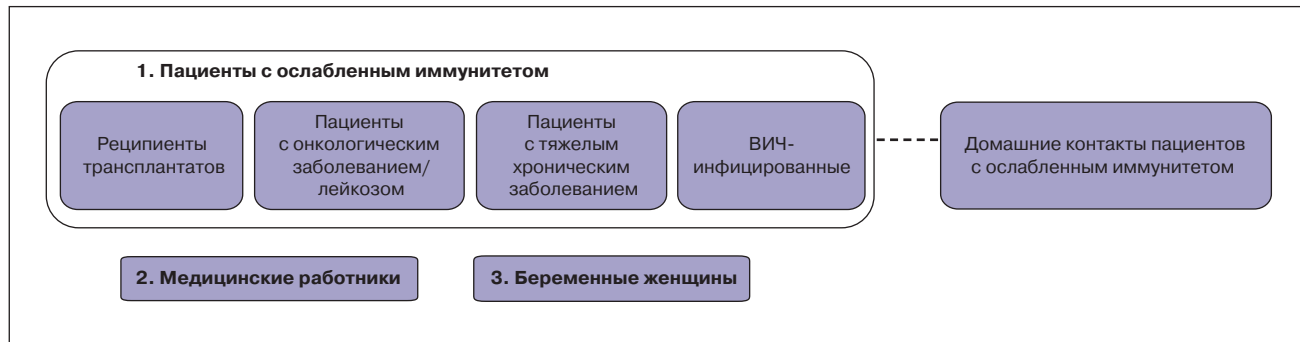
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр. 3. Тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01

www.glaxosmithkline.ru

Varil_doc_modul 01/06/10



Рис. 3. Группы риска тяжелого течения ветряной оспы (данные Американского консультативного совета по иммунизации — ACIP)



на двудозовую схему. Более полного охвата вакцинацией можно достичь, используя комбинированную вакцину корь-краснуха-паротит-ветряная оспа.

Вакцинация групп риска против ветряной оспы

Отдельного подхода к вакцинации требуют группы риска осложненного течения ветряной оспы и лица из их окружения (рис. 3) [18]. К таким группам относятся: ожидающие трансплантацию ткани/органа; пациенты с онкологическим заболеванием; больные, находящиеся на иммуносупрессивной терапии; ВИЧ-инфицированные лица; медицинские работники; беременные женщины. В первую очередь необходима вакцинация серонегативных лиц из домашнего окружения таких пациентов, особенно в тех странах, где еще не внедрена УМВ. Вакцинация показана также всем серонегативным женщинам репродуктивного возраста с рекомендацией предохраняться от беременности в течение 4 нед после вакцинации.

Для иммунокомпрометированных пациентов разработаны различные стратегии вакцинации. Для пациентов с ослабленным иммунитетом ACIP (Американский комитет по практике иммунизации) рекомендует использовать моновалентные вакцины [12].

Предпочтительно проводить вакцинацию до пересадки органа/ткани в связи с тем, что риски вакцинации ниже. Вакцинация после трансплантации может быть проведена спустя 3 мес, если была пересадка органов, а также спустя 12–24 мес после пересадки костного мозга. Помимо этого, реципиенты костного мозга должны быть впоследствии ревакцинированы, даже если они переболели ветряной оспой ранее, поскольку становятся серонегативными. В то же время клинические исследования показали, что уровень сероконверсии при вакцинации до трансплантации варьирует от 27 до 100% [19–22], после трансплантации — от 66 до 94% [23–25].

Вакцинация против ветряной оспы рекомендована пациентам с онкологическим заболеванием, находящимся в стадии ремиссии не ранее, чем через 3 мес после окончания химиотерапии. Уровень сероконверсии у детей с лейкозами составляет в среднем 90%, а вакцинация хорошо переносится. Помимо защиты от ветряной оспы, вакцина способна снизить риск реактивации вируса варицелла-зостер, клинически проявляющегося как опоясывающий герпес [26–28].

Вакцинация рекомендована детям с ВИЧ инфекцией и долей CD4+ Т лимфоцитов > 15%, подросткам и взрослым при числе CD4+ Т лимфоцитов $\geq$ 200 клеток в 1 мкл. Для таких пациентов ACIP рекомендует 2 дозы моновакцины, которые вводят с интервалом 3 мес. Уровень сероконверсии у детей с ВИЧ составляет 60–79% после введения 2-й дозы, что обеспечивает защиту как от ветряной оспы, так и от опоясывающего герпеса [18].

Пациентам, получающим системные глюкокортикостероиды (ГКС) в дозе более 2 мг/кг, прививки против ветряной оспы не показаны, вакцинацию следует проводить через 1 мес после прекращения их приема. Начинать курс ГКС можно через 1 мес после завершения вакцинации. Однако пациенты, получающие ингаляционные, топические или системные ГКС в малых дозах, могут быть привиты так же, как и здоровые лица [18].

Беременность служит противопоказанием для введения вакцин, содержащих вирус ветряной оспы. В то же время синдром врожденной ветряной оспы развивается у 2% новорожденных, чьи матери переболели ветряной оспой на 13–20 нед гестации [29]. Смертность при синдроме врожденной ветряной оспы достигает 61% [30]. Неонатальная ветряная оспа регистрируется в случае, если манифестная ветряная оспа у беременной (родильницы) развилась за 5 дней до родов или в течение 2 дней после родов. Летальность у детей составляет до 30% [23].

Вакцинация женщин репродуктивного возраста против ветряной оспы в России особенно актуальна, поскольку специфический анти-VZV иммуноглобулин в стране не зарегистрирован, и в период беременности нет возможности специфической постэкспозиционной иммунопрофилактики ветряной оспы. При вакцинации женщин детородного возраста необходимо рекомендовать контрацепцию на протяжении 4 нед после введения вакцины [18].

ACIP рекомендует вакцинировать против ветряной оспы лица, находящиеся в контакте с иммунокомпрометированными пациентами, серонегативных по VZV, в том числе медицинских работников. Необходимо, чтобы все медицинские работники получили 2 дозы вакцины против ветряной оспы [18].



Постэкспозиционная профилактика ветряной оспы

Для эпидемического процесса ветряной оспы характерна вспышечная заболеваемость. Постэкспозиционная профилактика ветряной оспы, включающая раннюю (до 96 ч от момента контакта с заболевшим) однократную вакцинацию, позволяет эффективно купировать вспышки инфекции.

Эффективность постэкспозиционной вакцинопрофилактики ветрянки зависит главным образом от сроков начала и охвата прививками. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании оценки эффективности постэкспозиционной профилактики ветряной оспы было привито 54 ребенка в течение 72–96 ч после потенциального контакта с источниками вируса; 80% из них не заболели [31]. В другом исследовании постэкспозиционное использование вакцины позволило предотвратить до 80% случаев клинически манифестной ветряной оспы у привитых детей [32]. Постэкспозиционная эффективность вакцины против ветряной оспы составила 84% (95% ДИ 22,1–96,7) в детском саду при охвате 70%, а также 68,6% (95% ДИ 47,8–81,1) в начальной школе при охвате 31,4%. Согласно данным других исследований, эффективность вакцины может быть ниже [33, 34].

В детских садах Израиля, где охват прививками составил до 40%, эффективность вакцины составила 20% (95% ДИ 0–40), при этом эффективность в предотвращении среднетяжелой или тяжелой ветряной оспы (определенной как 50 или более элементов сыпи, или длительность лихорадки > 4 дней, или длительность недееспособности > 5 дней, или наличие осложнений) оставалась высокой — 93,4% (95% ДИ 75–98) [35].

Вспышки ветряной оспы могут наблюдаться и в странах, где УМВ против ветряной оспы уже была проведена. Так, в США после внедрения однократной схемы вакцинации случаи ветряной оспы продолжали регистрироваться за счет появления ветряной оспы «прорыва». Ситуация была исправлена в 2007 г. после введения двукратной схемы.

Непосредственную угрозу для возникновения вспышек составляют закрытые коллективы взрослых, прежде всего военнослужащие. По статистическим данным, в России более 15% военнослужащих не имеют специфических антител к возбудителю и, следовательно, восприимчивы к вирусу ветряной оспы. В структуре инфекционной заболеваемости военнослужащих (призыв 2008 г.) ветряная оспа занимала 1-е место, при этом доля из числа молодого пополнения составляла в структуре заболевших 93% [36]. Таким образом, организация своевременной активной иммунизации при вспышках ветряной оспы с целью защиты личного состава и снижения уровня заболеваемости является актуальной задачей для медицинской службы Вооруженных Сил России.

Изначально ACIP рекомендовал использовать 2-ю дозу вакцины для купирования вспышек. Однако экономическая оценка произошедшей в 2008 г. вспышки ветряной оспы в Майне показала, что затраты достаточно высоки — 26875 долларов США [37]. Позже появилось

заключение ACIP, что постэкспозиционная профилактика ветряной оспы не всегда экономически целесообразна.

Заключение

В настоящее время существуют 3 основные стратегии вакцинопрофилактики ветряной оспы: точечная вакцинация пациентов и лиц из групп повышенного риска инфицирования или осложненного течения инфекции; постэкспозиционная профилактика для контроля вспышечной заболеваемости; плановая иммунизация на основе включения прививок против ветряной оспы в национальные программы вакцинации в соответствии с одно- или двукратной схемой иммунизации. Профилактически и экономически наиболее эффективна стратегия УМВ. Нынешняя демографическая ситуация в РФ (сокращение детской популяции на 10 млн за последние 10 лет) позволяет внедрить УМВ с наименьшими затратами в Национальный календарь профилактических прививок. Снижение инъекционной нагрузки на ребенка можно достичь путем использования комбинированных вакцин, например вакцины для одновременной профилактики кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы.

Экспертный совет W. A. V. E.

W. A. V. E. (Working against Varicella in Europe) — международный экспертный совет по вопросам профилактики и борьбы с ветряной оспой в Европе. Совет создан в 2005 г. на основе Европейской группы по вакцинации EuroVar, существует с 1998 г. и занимается различными вопросами вакцинопрофилактики в европейских странах. В состав Совета входят 14 экспертов из США и стран Европейского Союза. Большинство экспертов W. A. V. E. имеют более чем 10-летний опыт экспертизы в вопросах лечения и профилактики ветряной оспы.

Целями Совета являются разработка единой европейской стратегии профилактики ветряной оспы, создание европейских рекомендаций, обмен опытом, консультативная помощь в разработке и внедрении программ по вакцинопрофилактике ветряной оспы на уровне стран-партнеров экспертного совета.

Заседания W. A. V. E. проходят 2 раза в год. Место проведения заседаний выбирается экспертами с учетом реальных потребностей стран Европы в консультативной помощи и экспертизе в вопросах, связанных с ветряной оспой. Каждое совещание проходит в течение 2 дней: в 1-й день обсуждаются вопросы внутри группы экспертов; 2-й день посвящен дискуссии и консультациям по вопросам ветряной оспы с коллегами из принимающей страны.

W. A. V. E. является экспертной группой. Рекомендации W. A. V. E. основаны на опыте внедрения вакцин против ветряной оспы в странах мира, где применяются вакцины разных производителей. Компания GlaxoSmithKline Biologicals (Бельгия), являясь одним из ведущих мировых производителей вакцины против ветряной оспы, выделяет специализированный научный грант для осуществления научной и технической поддержки работы группы.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guris D., Jumaan A.O., Mascola L. et al. Vaccines and preventable diseases: strategies for the control and investigation of varicella outbreaks. URL: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/varicella/outbreaks/manual.htm>
2. CDC. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 2009. URL: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/varicella/outbreaks/manual.htm>
3. Thomas H. et al. Varicella mortality: trends before Vaccine Licensure in the United States, 1970–1994 // *J. Infect. Dis.* — 2008; 197: 120–126.
4. Nguyen H.Q., Jumaan A.O., Seward J.F. et al. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States // *N. Engl. J. Med.* — 2005; 352 (5): 450–458.
5. Seward J.F., Watson B.M., Peterson C.L. et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000 // *JAMA.* — 2002; 287 (5): 606–611.
6. Marin M., Guris D., Chaves S.S. et al. Prevention of varicella recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. Varicella vaccine exposure during pregnancy.
7. Kwong J.C., Tanuseputro P., Zagorski B. et al. Impact of varicella vaccination on health care outcomes in Ontario, Canada: effect of a publicly funded program? // *Vaccine.* — 2008; 26: 6006–6012.
8. Passwell J.H., Hemo B., Levi Y. et al. Use of a computerized database to study the effectiveness of an attenuated varicella vaccine // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004; 23: 221–6.
9. Valentim J., Sartori A.M.C., de Soarez P.C. et al. Cost-effectiveness analysis of universal childhood vaccination against varicella in Brazil // *Vaccine.* — 2008; 26: 6281–6291.
10. Domingo J.D., Ridao M., Latour J. et al. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain // *Vaccine.* — 1999; 17: 1306–1311.
11. Watson B. Varicella-zoster vaccine in the USA: success for control of disease severity, but what next? // *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* — 2005; 3 (1): 105–15.
12. Lieberman J.M., Williams W.R., Miller J.M. et al. Evaluation of a quadrivalent MMRV vaccine in healthy children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2006; 25 (7): 615–622.
13. Kuter B., Matthews H., Shinefield H. et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004; 23: 132–7.
14. Shinefield H., Black S., Digilio L. et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005; 24 (8): 665–669.
15. Reisinger K.S., Brown M.L., Xu J. et al. A combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (ProQuad) given to 4-to 6-year-old healthy children vaccinated previously with M-M-RII and Varivax // *Pediatrics.* — 2006; 117 (2): 265–272.
16. Ngai A.L., Staehle B.O., Kuter B.J. et al. Safety and immunogenicity of one vs. two injections of Oka/Merck varicella vaccine in healthy children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1996; 15: 49–54.
17. Vazquez M., LaRussa P.S., Gershon A.A. et al. Effectiveness over time of varicella vaccine // *JAMA.* — 2004; 291: 851–855.
18. CDC. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // *MMWR.* — 2007; 56 (No. RR-4).
19. Donati M., Zuckerman M., Dhawan A. et al. Response varicella immunization in pediatric liver transplant recipients // *Transplantation.* — 2000; 70 (9): 1401–1404.
20. Giacchino R., Marcellini M., Timitilli A. et al. Varicella vaccine in children requiring renal or hepatic transplantation // *Transplantation.* — 1995; 60: 1055–1056.
21. Laube G.F., Berger C., Goetschel P. et al. Immunization in children with chronic renal failure // *Pediatr. Nephrol.* — 2002; 17: 638–642.
22. Geel A.L., Landman T.S., Kal J.A. Varicella zoster virus serostatus before and after kidney transplantation, and vaccination of adult kidney transplant candidates // *Transplant Proc.* 2006; 38 (10): 3418–3419.
23. Chavez T., Lopez M., de Sousa V. et al. Nonspecific immunoglobulin and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor use in complicated varicella zoster: the first case report in a renal transplant recipient // *Pediatr. Transplant.* — 2005; 9: 192–196.
24. Sauerbrei A., Prager J., Hengst U. et al. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation // *Bone Marrow Transplant.* — 1997; 20 (5): 381–383.
25. Shinjoh M., Miyairi I., Hoshino K. et al. Effective and safe immunizations with live-attenuated vaccines for children after living donor liver transplantation // *Vaccine.* — 2008; 26 (52): 6859–6863.
26. Gershon A., Steinberg S. NIAID Collaborative Varicella Vaccine Study Group. Live attenuated varicella vaccine: protection in healthy adults in comparison to leukemic children // *Infect. Dis.* — 1990; 161: 661–6.
27. Gershon A., Steinberg S., Gelb L. et al. Varicella Collaborative Study Group. A multicentre trial of live attenuated varicella vaccine in children with leukemia in remission // *Postgrad. Med.* — 1985; 61 (4): 73–78.
28. Hardy I., Gershon A.A., Steinberg S.P., LaRussa P. Varicella Vaccine Collaborative Study Group. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine: a study in children with leukemia // *N. Engl. J. Med.* — 1991; 325: 1545–1550.
29. Enders G., Miller E., Craddock-Watson J. et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy, prospective study of 1739 cases // *Lancet.* — 1994; 343: 1548–1551.
30. Petignat P., Vial Y., Laurini R., Hohlfeld P. et al. Fetal varicella-herpes zoster syndrome in early pregnancy: ultrasonographic and morphological correlation // *Prenat. Diagn.* 2001; 21 (2): 121–124.
31. Gentile D.A., Marco del Pont J., Lamy P. et al. Is varicella vaccine effective for post-exposure prophylaxis? 2nd World Congress of Paediatric Infectious Diseases, Manila, Philippines, 2–6 November 1999.
32. Mor M., Harel L., Kahan E. et al. Efficacy of postexposure immunization with live attenuated varicella vaccine in the household setting—a pilot study // *Vaccine.* — 2004; 23: 325–328.
33. Miron D., Lavi I., Kitov R. et al. Vaccine effectiveness and severity of varicella among previously vaccinated children during outbreaks in day-care centers with low vaccination coverage // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005; 24 (3): 233–236.
34. Galil K., Lee B., Strine T. et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination // *N. Engl. J. Med.* — 2002; 347 (24): 1909–1915.
35. Sheffer R., Segal, D., Rahamani et al. Effectiveness of the Oka/GSK attenuated varicella vaccine for the prevention of chickenpox in clinical practice in Israel // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005; 24 (5): 434–7.
36. Акимкин В.Г., Салмина Т.А., Волгин А.Р. и др. Опыт применения вакцины Варилрикс для экстренной специфической профилактики в очаге ветряной оспы // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2010; 1: 67–71.
37. Parker A.A., Reynolds M.A., Leung J. et al. Challenges to implementing second-dose varicella vaccination during an outbreak in the absence of a routine 2-dose vaccination requirement — Maine, 2006 // *J. Infect. Dis.* — 2008; 197 (2): 101–107.

Р.К. Хидиятуллина¹, В.А. Малиевский²

¹ Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Современные тенденции в состоянии здоровья юношей допризывного возраста Республики Башкортостан

Контактная информация:

Малиевский Виктор Артурович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450000, Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: (347) 254-76-48, e-mail: vmalievsky@mail.ru

Статья поступила: 23.12.2009 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

В последнее десятилетие отмечается устойчивое снижение показателей годности юношей к военной службе. С целью выявления современных тенденций в состоянии здоровья юношей подросткового возраста проанализированы данные государственной статистики Республики Башкортостан за 1999–2008 гг. Удалось выявить, что в республике отмечается тенденция к ухудшению качественных показателей состояния здоровья юношей в возрасте 15–17 лет: общая заболеваемость у них выросла на 30,8%, заболеваемость с диагнозом, установленным впервые в жизни, — на 30,5%, охват диспансеризацией — на 19,4%. Наиболее интенсивно происходит рост частоты обнаружения новообразований (в 5,1 раза), врожденных аномалий развития (в 3,1 раза), болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (в 2,8 раза). Однако за последние 8 лет уровень инвалидности среди юношей уменьшился на 13,9%, первичной инвалидности — на 30,2%, что на фоне роста заболеваемости можно объяснить более ранней диагностикой заболеваний и своевременным проведением реабилитационных мероприятий, чему способствовал перевод медицинского обслуживания подростков в педиатрическую сеть.

Ключевые слова: подростки, состояние здоровья, заболеваемость, инвалидность.

13

Негативные тенденции в состоянии здоровья детей и подростков в нашей стране в последнее десятилетие носят устойчивый характер: не преодолен демографический кризис, численность населения неуклонно снижается [1–4]. На фоне сокращения детского населения отмечаются неудовлетворительные показатели здоровья. Сохранение и укрепление здоровья детей подросткового возраста — одна из актуальных про-

блем здравоохранения, решение которой входит в число важнейших задач государства, так как здоровье подростков составляет фундаментальную основу для формирования репродуктивного, трудового потенциала страны и является фактором национальной безопасности [5–7].

Подростковый период является критическим в развитии ребенка [8–10]. Он характеризуется акселерацией, био-

R.K. Khidiyatullina¹, V.A. Maliyevskiy²

¹ Ministry of Public Health, Bashkortostan Republic, Ufa

² Bashkortostan State Medical University, Ufa

Modern trends in health state of pre-conscription adolescents in Bashkortostan Republic

There is a stable trend to decrease of adolescents' fitness to military service during last ten years. Authors analyzed modern tendencies in health state of youths by evaluation of State Statistics of Bashkortostan Republic in 1999–2008. Analysis showed that there is a trend to worsening of health state in youths 15–17 years old: common morbidity increased up to 30,8%, morbidity with diagnosis determined for the first time — up to 30,5%, coverage with prophylactic medical examination — up to 19,4%. There is significant growth of tumors detection (5,1 times higher), congenital malformations (3,1 times higher), diseases of musculoskeletal system and connective tissue (2,9 times higher). Common level of disability decreased up to 13,9%, initial disability — up to 30,2%. Taking into account growth of morbidity, it can be described by early diagnostics of diseases and timely administration of rehabilitation measures. Conversion of medical service of adolescents into pediatric area favored to improvement of youth's diagnostics and treatment.

Key words: adolescents, health state, morbidity, disability.



логической, психологической и социальной перестройкой, созреванием репродуктивных функций, формированием личности, сменой моральных ценностей [11]. Высокая чувствительность организма подростков к воздействию внешнесредовых факторов, изменяющаяся система общего и профессионального образования, интенсивные учебные нагрузки, внедрение компьютерного обучения, социальная незащищенность способствуют высокой распространенности как функциональных расстройств, так и хронических заболеваний [9, 10, 12–15]. Для этого возрастного периода характерна также выраженная неоднородность по паспортному и биологическому возрасту [16]. В.Р. Кучма и Л.М. Сухарева обращают внимание, что, по данным официальной статистики, самый значительный рост заболеваемости за последние 10 лет отмечается среди подростков [17]. Инвалидность является важнейшим индикатором, сигнализирующим об ухудшении состояния здоровья детей [2]. На протяжении последних лет в России отмечается устойчивый рост детской инвалидности [18–20]. По данным Е.К. Мочаловой, именно в подростковом периоде наиболее высок уровень инвалидизации [19].

Негативные тенденции в состоянии здоровья подростков явились причиной увеличения числа социально дезадаптированных детей, снижения годности юношей к военной службе, а также роста доли лиц с ограничениями по состоянию здоровья к получению профессионального образования и трудовой деятельности.

Целью настоящего исследования было установить современные тенденции в состоянии здоровья юношей подросткового возраста в Республике Башкортостан.

Объектом исследования и источниками информации явились данные государственной статистики Российской Федерации и Республики Башкортостан (за 1999–2008 гг.), опубликованные в сборниках отчетности. Показатели распространенности и первичной заболеваемости определяли по данным годовых отчетов территориальных органов управления здравоохранением в соответствии с формой № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» (утверждена Постановлением Госкомстата России № 49 от 29.06.99 г.).

Анализ государственной статистики показал, что по состоянию на 01.01.2009 г. в Республике Башкортостан проживало 852,1 тыс. детей в возрасте до 17 лет включительно (табл. 1). По сравнению с 1999 г. их число уменьшилось на 24,2%. При этом численность населения республики снизилась всего на 1,4%. Численность подростков в возрасте 15–17 лет, в т.ч. юношей, увеличилась до 2004 года, затем ежегодно снижалась. Число юношей в возрасте 15–17 лет в динамике за 10 лет сократилось на 12,1%, снизился, соответственно, с 2,6 до 2,3% их удельный вес в общей численности жителей республики.

Демографические тенденции в Республике Башкортостан в целом отличаются от наблюдаемых в Российской Федерации. Так, по данным Минздравсоцразвития России, удельный вес подростков в общей численности населения страны в 1999 г. был в 2,7 раза выше, чем в Республике Башкортостан. Отмечалось стабильное снижение и числа подростков, и их удельного веса. Аналогичными были тенденции среди юношей 15–17-летнего возраста.

Нами проанализированы показатели заболеваемости по классам заболеваний, предусмотренных государственной статистической отчетностью за 1999–2008 гг. (табл. 2). В Республике Башкортостан отмечался рост заболеваемости юношей в возрасте 15–17 лет. Так, по сравнению с 1999 г. показатель общей заболеваемости юношей в республике в 2008 г. увеличился на 30,8%. Наиболее интенсивно росла заболеваемость новообразованиями (в 5,1 раза), врожденными аномалиями развития (в 3,1 раза), болезнями костно-мышечной системы (в 2,8 раза), травмами, отравлениями, патологией, связанной с внешними воздействиями (в 1,9 раза), заболеваниями системы кровообращения, нервной системы (в 1,7 раза), мочеполовой системы (в 1,6 раза), психическими расстройствами, болезнями глаза и его придаточного аппарата (в 1,5 раза), болезнями органов дыхания (на 25%). Одновременно снизилась заболеваемость инфекционными и паразитарными болезнями (на 26,1%), патологией эндокринной системы (на 20,5%) и органов пищеварения (на 21,8%).

По данным за 2008 г., в структуре общей заболеваемости юношей в возрасте 15–17 лет 1-е место занимали

Таблица 1. Основные демографические показатели Республики Башкортостан за 1999–2008 гг.

Показатель	Годы										Динамика %
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Общее население, тыс.	4110,3	4109,6	4101,7	4090,6	4080,2	4092,3	4078,8	4063,4	4051	4052,7	-1,4
Дети (0–17 лет), тыс.	1124,6	1101	1074,1	1040	1010,5	992,2	953,6	911,4	874,8	852,1	-24,2
• удельный вес, %	27,4	26,8	26,2	25,4	24,8	24,3	23,4	22,4	21,6	21,0	-21,5
Подростки (15–17 лет), тыс.	211,6	219,7	227,7	232	238,9	249,0	240,1	222,9	203,2	184,5	-12,8
• удельный вес, %	5,1	5,4	5,6	5,7	5,9	6,1	5,9	5,5	5,0	4,6	-9,8
Юноши (15–17 лет), тыс.	107,1	111,8	115,8	118,2	121,7	126,8	122,1	113,5	103,5	94,1	-12,1
• удельный вес, %	2,6	2,7	2,8	2,9	3,0	3,1	3,0	2,8	2,6	2,3	-11,5





Таблица 2. Общая заболеваемость юношей в возрасте 15–17 лет (на 100 тыс.) в Республике Башкортостан в 1999–2008 гг.

Заболевания	Годы				Динамика, %
	1999	2001	2005	2008	
Общая заболеваемость	177050,6	189879,8	198097,1	231579,7	30,8
Инфекционные и паразитарные болезни	5160,4	4602,9	4951,7	3811,6	-26,1
Новообразования	245,4	271,1	686,4	1239,7	405,2
Болезни крови и кроветворных органов	3628,5	4268,8	4044,9	3925,4	8,2
Болезни эндокринной системы	16071,4	14891,5	14173,6	12780,9	-20,5
Психические расстройства	6503,8	6865,1	7903,1	9493,5	45,9
Болезни нервной системы	11548,9	12865,9	14767,5	19992,8	73,1
Болезни глаза и его придаточного аппарата	15211	15299	17749,2	22270,2	46,4
Болезни уха и сосцевидного отростка	4776,3	4477,7	4891,9	5060,9	5,9
Болезни системы кровообращения	4011,1	3810,3	5330,2	6790,8	69,3
Болезни органов дыхания	46472,8	45015,5	52985,4	58094,3	25,0
Болезни органов пищеварения	30547,9	39368,7	21181,4	23901,2	-21,8
Болезни кожи и подкожной клетчатки	7990,4	8124	10433,4	12720,4	59,2
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	8006,3	10230,7	14619,2	22061,8	175,6
Болезни мочеполовой системы	3802	3936,3	4891,9	5976,4	57,2
Врожденные аномалии развития	518	894,5	1394,2	1585,3	206,0
Травмы, отравления	10451,5	14069,5	15286,8	19462,2	86,2

болезни органов дыхания (25,4%); 2-е (10,4%) — патология органов пищеварения. На 3-м месте были болезни глаза и его придаточного аппарата — 9,7%. Далее следовали болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (9,6%), нервной системы (8,7%), травмы, отравления, болезни, связанные с воздействием внешних причин (8,5%). На болезни эндокринной системы, а также кожи и подкожной клетчатки приходится по 5,6%; на психические расстройства — 2,9%, болезни крови и кроветворных органов — 1,7%.

За 1999–2008 гг. произошли некоторые изменения в структуре общей заболеваемости юношей: традиционно болезни органов дыхания и пищеварения занимают 1-е и 2-е места. При этом показатель общей заболеваемости болезнями органов дыхания вырос на 25%, а их удельный вес в общей заболеваемости снизился на 3%. Уменьшились на 21,8% показатель заболеваемости и удельный вес болезней органов пищеварения (с 17,3 до 10,4%).

На 3-м месте в 1999 г. были болезни эндокринной системы (9,1%), далее шли болезни глаза и его придаточного аппарата (8,6%), болезни нервной системы (6,5%), травмы, отравления, воздействия внешних причин (5,9%). На болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезни кожи и подкожной клетчатки приходилось по 4,5%, психические расстройства — 3,6%, инфекционные и паразитарные болезни — 2,9%.

Исследование также выявило, что первичная заболеваемость за 10 лет увеличилась в 1,3 раза (табл. 3).

Наибольший рост заболеваемости за этот период отмечен для новообразований (в 4 раза), болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (в 2,8 раза), патологий кожи и подкожной клетчатки (в 2 раза), заболеваний, обусловленных внешними воздействиями (в 1,9 раза), болезней нервной системы, органов кровообращения (в 1,6 раза), мочеполовой системы (в 1,5 раза). При этом снизился удельный вес психических расстройств (на 53,6%) и болезней эндокринной системы (на 23,2%).

В 1999 г. в структуре первичной заболеваемости на 1-м месте находились болезни органов дыхания (38,0%), на 2-м — органов пищеварения (14,6%), на 3-м — травмы, отравления, болезни, связанные с внешними воздействиями (10,3%), на 4-м — заболевания эндокринной системы (6,2%), на 5-м месте — кожи и подкожной клетчатки (4,7%).

Структура первичной заболеваемости в 2008 г. изменилась: 1-е место заняли болезни органов дыхания (37,6%), 2-е — травмы, отравления, болезни, связанные с внешними воздействиями (14,8%), 3-е — патология костно-мышечной системы и соединительной ткани (7,7%), занимавшие в 1999 г. 9-е место. Примерно одинаковым в структуре первичной заболеваемости оказался удельный вес болезней органов пищеварения и болезней кожи и подкожной клетчатки (7,1%).

Установлено, что охват диспансеризацией юношей 15–17 лет с 1999 по 2008 гг. увеличился на 19,4% (табл. 4). Как видно из таблицы, за 10-летний период



**Таблица 3.** Первичная заболеваемость юношей в возрасте 15–17 лет (на 100 тыс.) в Республике Башкортостан в 1999–2008 гг.

Заболевания	Годы				Динамика, %
	1999	2001	2005	2008	
Общая заболеваемость	100748,5	105552,7	113995,9	131442,6	30,5
Инфекционные и паразитарные болезни	4236	3579,8	3984,3	3235,4	-23,6
Новообразования	119,5	126,9	386,6	482,7	303,9
Болезни крови и кроветворных органов	1660,2	2034,2	1756,2	1557,6	-6,2
Болезни эндокринной системы	6231,3	7008,4	5607,8	4783,4	-23,2
Психические расстройства	1638,8	1688,9	1835,7	761,3	-53,6
Болезни нервной системы	4108,1	4444,9	4749,4	6691,9	62,9
Болезни глаза и его придаточного аппарата	4574,8	5058,8	5448,1	6040,1	32,0
Болезни уха и сосцевидного отростка	2629,9	2333	2912,9	3334,3	26,8
Болезни системы кровообращения	1591,2	1543,8	2098,6	2574,1	61,8
Болезни органов дыхания	38326,5	36667,1	42887,8	49397,2	28,9
Болезни органов пищеварения	14724,8	13505,7	8398,7	9492,4	-35,5
Болезни кожи и подкожной клетчатки	4746,5	5641,6	7710,6	9347,8	96,9
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	3665,8	5428,3	6741,5	10143,1	176,7
Болезни мочеполовой системы	1721,8	1820,1	2285,4	2562,4	48,8
Врожденные аномалии развития	142,8	139,9	265,4	174,4	22,1
Травмы, отравления	10421,5	14067,8	15164,8	19460,1	86,7

Таблица 4. Показатели диспансеризации юношей в возрасте 15–17 лет (на 1000 человек) в Республике Башкортостан за 1999–2008 гг.

Заболевания	Годы				Динамика, %
	1999	2001	2005	2008	
Общая заболеваемость	416	442,7	487,8	496,6	19,4
Инфекционные и паразитарные болезни	14,5	8,2	4,8	3,3	-77,2
Новообразования	0,9	1,1	1,6	1,6	77,8
Болезни крови и кроветворных органов	17,9	17,7	18,2	16,3	-8,9
Болезни эндокринной системы	64,3	67,1	52,2	46,5	-27,7
Психические расстройства	23,4	20,2	16,6	17,9	-23,5
Болезни нервной системы	49,1	55,8	61	53,8	9,6
Болезни глаза и его придаточного аппарата	51,6	59,9	78,7	76,2	47,7
Болезни уха и сосцевидного отростка	12	12	10,1	9	-25,0
Болезни системы кровообращения	19,5	19,4	27,1	33,4	71,3
Болезни органов дыхания	32,7	34	33	37,4	14,4
Болезни органов пищеварения	67,5	69,4	82,9	87,1	29,0
Болезни кожи и подкожной клетчатки	8,9	12,9	11,9	12,5	40,5
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	28,3	39	51,9	64,9	129,3
Болезни мочеполовой системы	13,5	14,8	18,2	19,9	47,4
Врожденные аномалии развития	5,9	5,4	8,1	8,6	45,8
Травмы, отравления	1,3	1,2	2,4	2,1	61,5



отмечалась разнонаправленная динамика по различным классам заболеваний. Наиболее значительный рост показателей по данным диспансеризации отмечался при болезнях костно-мышечной системы и соединительной ткани (в 2,3 раза), новообразованиях (в 1,8 раза), заболеваниях системы кровообращения (в 1,7 раза), глаза и его придаточного аппарата, мочеполовой системы, врожденных аномалиях развития (в 1,5 раза), болезнях кожи и подкожной клетчатки (в 1,4 раза). Снижение показателя заболеваемости выявлено при инфекционных болезнях (в 4,4 раза), патологии эндокринной системы и расстройствах питания (на 27,7%), психических расстройствах (на 23,5%), болезнях уха и сосцевидного отростка (на 25,0%), в меньшей степени — при заболеваниях системы крови и кроветворных органов (на 8,9%). Анализ заболеваемости юношей по отдельным патологическим состояниям показал следующее. Заболеваемость туберкулезом в 2008 г. по сравнению с 1999 г. снизилась в 2,7 раза и остается традиционно ниже, чем в целом по Российской Федерации, что является отражением более благоприятной эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми преимущественно половым путем, у юношей также стабильно ниже аналогичного показателя в среднем по России (табл. 5). За период с 1999 по 2008 гг. заболеваемость венерическими болезнями среди юношей в республике сократилась в 7 раз, в т.ч. сифилисом — в 5,5 раза, гонореей — в 8,3 раза. Данные табл. 5 показывают, что впервые рост ВИЧ-инфекции среди юношей зарегистрирован в 2001 г. (62,2 на 100 тыс.). В последующие годы отмечена тенденция к снижению показателя

Таблица 5. Распространенность заболеваний, передаваемых половым путем, среди юношей в возрасте 15–17 лет (на 100 тыс.) в Республике Башкортостан

Заболевания	Годы			
	1999	2001	2005	2008
ИППП	380,8	291,0	150,7	54,2
Сифилис	75,6	51,8	31,1	13,8
Гонорея	175,5	108,8	45,9	21,3
ВИЧ	0	62,2	0,8	0

Примечание.

ИППП — инфекции, передающиеся половым путем.

(2002 г. — 11,8; 2005 г. — 0,8). С 2006 г. среди юношей не зарегистрировано случаев ВИЧ-инфекции. Рост болезни мочеполовой системы у юношей создает неблагоприятный фон для реализации в дальнейшем их репродуктивной функции. В целях реализации Закона Республики Башкортостан от 04.10.2007 г. № 470-з «О внесении изменений в Закон Республики Башкортостан «Об охране семьи, материнства, отцовства и детства в Республике Башкортостан»» проводится уроandroлогическое обследование мальчиков, юношей и мужчин. Обследование в 2008 г. юношей в возрасте 15–17 лет показало, что общая заболеваемость андрологической патологией среди них составляет 999,47, а впервые выявленная — 528,44 на 100 тыс. юношей (табл. 6).

Таблица 6. Частота андрологической патологии (на 100 тыс.) у юношей в возрасте 15–17 лет, 2008 г.

Патология	Заболеваемость			
	Общая		Впервые выявленная	
	абс.	на 100 тыс.	абс.	на 100 тыс.
Андрологическая патология (в целом)	940	999,5	497	528,4
Аномалия количества яичек	18	19,1	8	8,5
Аномалия положения яичек	36	38,3	11	11,7
Аномалии облитерации вагинального отростка брюшины	86	91,4	76	80,8
Кистозные поражения яичка	15	16,0	9	9,6
Нарушение трофики половых желез	555	590,1	291	309,4
Острые заболевания органов мошонки	36	38,3	25	26,6
Аномалии развития полового члена	17	18,1	7	7,4
Аномалии мочеиспускательного канала	9	9,6	3	3,2
Заболевания простато-везикулярного комплекса	28	29,8	16	17,0
Патология крайней плоти	100	106,3	34	36,2
Патология формирования пола	9	9,6	4	4,3
Задержка полового развития	31	33,0	13	13,8





В структуре андрологической патологии 1-е место занимают нарушения трофики половых желез (62,7%), 2-е — патология крайней плоти (10,6%), 3-е — аномалии облитерации вагинального отростка брюшины (9,1%), 4-е — аномалии положения яичек и острые заболевания мошонки (по 3,8%). Структура патологии свидетельствует о том, что наибольший удельный вес среди андрологической патологии занимают болезни, выявление которых возможно при профилактических осмотрах, без проведения дополнительных исследований.

Проанализированы показатели учтенной болезненности и заболеваемости юношей 15–17-летнего возраста наркологической патологией (табл. 7). Установлено, что по сравнению с 1999 г. зарегистрированная заболеваемость с впервые установленным диагнозом наркомании, употребления алкоголя, наркотических веществ с вредными последствиями для здоровья, хронического алкоголизма снижается. Показатели заболеваемости токсикоманией, несмотря на низкий уровень, остаются нестабильными. В 2008 г. удельный вес подростков из состоящих на учете в лечебно-профилактических учреждениях республики детей — инвалидов до 17 лет составил 23,7%. На долю юношей приходилось 58,5% от числа всех подростков-инвалидов (табл. 8).

В течение последних 8 лет среди юношей уровень инвалидности снизился на 13,9%, первичная инвалидность — 1,3 раза (табл. 8).

Анализ показал, что в структуре причин инвалидности юношей в возрасте 15–17 лет по обусловившему ее заболеванию 1-е ранговое место принадлежит психическим расстройствам — 39,1%, причем наибольший удельный вес (88,8%) составляет умственная отсталость; 2-е место занимают болезни нервной системы — 15,3%; 3-е — врожденные аномалии — 12,1%. У каждого 3-го юноши отмечены аномалии системы кровообращения. На 4-м месте — болезни эндокринной системы — 7,2% (табл. 9). С 2001 по 2008 гг. рост психических расстройств, являющихся причиной инвалидности юношей, составил 33,5%. Обращает на себя внимание тот факт, что на фоне снижения распространенности болезней эндокринной системы среди 15–17-летних подростков частота этой патологии выросла на 19%. На 29,8% увеличилась распространенность сахарного диабета. Болезни нервной системы, являющиеся причиной инвалидности, за 8 лет сократились на 24,4%, врожденные аномалии — на 22,7%. Показатель заболеваемости патологией системы кровообращения, являющейся причиной инвалидности юношей, вырос в 7,3 раза.

Таблица 7. Впервые выявленная заболеваемость наркоманией, токсикоманией, алкоголизмом среди юношей в возрасте 15–17 лет за 1999–2008 гг.

Нозология	Годы									
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Наркомания										
абс.	30	35	38	9	3	2	3	3	5	0
на 100 тыс.	28,0	31,3	32,8	7,6	2,5	1,6	2,5	2,6	4,8	0,0
Токсикомания										
абс.	6	1	3	13	13	10	7	12	11	3
на 100 тыс.	5,6	0,9	2,6	11,0	10,7	7,9	5,7	10,6	10,6	3,2
Употребление наркотических веществ с вредными последствиями										
абс.	210	170	84	45	40	64	33	46	33	16
на 100 тыс.	196,0	152,1	72,5	38,1	32,9	50,5	27,0	40,5	31,9	17,0
Употребление токсических веществ с вредными последствиями										
абс.	45	24	42	53	82	84	85	63	40	39
на 100 тыс.	42,0	21,5	36,3	44,8	67,4	66,2	69,6	55,5	38,6	41,5
Употребление алкоголя с вредными последствиями										
абс.	1239	1351	1369	1399	1416	1757	1691	874	1247	1179
на 100 тыс.	1156,3	1208,7	1182,0	1183,1	1163,2	1385,4	1385,2	769,9	1204,2	1253,5
Хронический алкоголизм (синдром зависимости от алкоголя)										
абс.	9	7	7	15	9	19	12	16	14	4
на 100 тыс.	8,4	6,3	6,0	12,7	7,4	15,0	9,8	14,1	13,5	4,3
Алкогольный психоз										
абс.	0	0	0	1	2	0	0	1	0	0
на 100 тыс.	0,0	0,0	0,0	0,8	1,6	0,0	0,0	0,9	0,0	0,0

Таблица 8. Показатели инвалидности среди юношей в возрасте 15–17 лет за 1999–2008 гг.

Показатель	Годы							
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Дети-инвалиды (до 17 лет), тыс.	18826	18115	16221	15338	14591	14047	13314	13119
Юноши-инвалиды (15–17 лет)								
абс.	2606	2759	2586	2506	2335	2121	1969	1823
на 10 тыс.	225,0	233,3	212,4	197,6	191,3	186,8	190,1	193,8
% от общего числа инвалидов	13,8	15,2	15,9	16,3	16,0	15,1	14,8	13,9
Первично установленная инвалидность среди юношей								
абс.	234	222	175	161	163	157	122	133
на 10 тыс.	20,2	18,8	14,4	12,7	13,3	13,8	11,8	14,1

Таблица 9. Распределение юношей-инвалидов по классам заболеваний, обусловившим инвалидность (на 10 тыс.)

Класс, группа болезней	Годы							
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Всего	225,0	233,3	212,4	197,6	191,3	186,8	190,1	193,8
Инфекционные и паразитарные болезни	0,8	0,9	0,5	0,8	0,8	0,5	0,6	0,5
Новообразования	7,8	9,7	7,7	5,8	6,1	5,4	5,4	5,6
Болезни крови и кроветворных органов	2,5	2,9	3,0	2,7	1,9	2,0	2,2	1,7
Болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушение обмена веществ	11,7	12,8	12,1	12,0	12,3	13,6	11,7	13,9
Психические расстройства и расстройства поведения	56,7	59,8	61,0	60,9	63,2	63,9	66,9	75,7
• психозы	2,7	1,6	4,4	4,6	4,7	2,4	2,3	4,0
• органические психические расстройства	3,1	2,4	2,4	5,0	3,6	3,3	3,9	2,8
• умственная отсталость	42,8	33,4	51,9	49,0	46,7	55,6	57,0	67,2
• расстройство поведения	4,1	2,4	1,3	1,4	1,1	1,2	1,8	1,2
Болезни нервной системы	39,3	43,4	40,5	37,1	34,7	35,4	35,0	29,7
Болезни глаза и его придаточного аппарата	16,7	16,8	12,6	12,4	10,9	10,7	9,2	9,4
Болезни уха и сосцевидного отростка	13,7	12,8	12,2	11,5	11,6	12,6	12,6	12,4
Болезни системы кровообращения	0,3	0,6	0,8	0,9	2,2	2,4	1,4	2,2
Болезни органов дыхания	11,5	11,8	9,3	7,2	6,1	4,5	4,0	3,1
Болезни органов пищеварения	2,8	3,0	2,3	1,6	2,0	1,2	1,0	0,6
Болезни кожи и подкожной клетчатки	2,5	1,1	0,8	0,9	1,5	0,6	1,0	0,6
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	11,1	10,6	10,5	7,6	8,2	6,5	7,3	6,5
Болезни мочеполовой системы	11,3	10,5	8,1	6,5	4,7	3,9	3,9	4,8
Врожденные аномалии	30,4	30,5	26,6	25,5	21,0	20,6	24,9	23,5
Травмы, отравления, другие воздействия внешних причин	6,0	5,9	4,2	4,1	3,8	3,1	3,1	3,5



Заключение

Проведенное исследование позволило выявить ряд особенностей в состоянии здоровья юношей 15–17 лет в Республике Башкортостан. На фоне устойчивого сокращения численности детского населения от 0 до 17 лет, в том числе подростков, отмечается тенденция к ухудшению качественных показателей состояния здоровья юношей 15–17 лет: рост в 1,3 раза общей и первичной заболеваемости, на 19,4% — охвата диспансеризацией. В определенной мере это может быть связано с расширением диагностических возможностей, укомплектованием детских поликлиник специалистами и, соответственно, лучшей выявляемостью патологии. Рост заболеваемости и болезненности юношей отмечается практически по всем классам болезней, наиболее интенсивный — новообразований, врожденных аномалий развития,

болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, травм и отравлений, болезней мочеполовой системы. В структуре общей заболеваемости наибольший удельный вес занимают болезни органов дыхания, пищеварения, глаза и его придаточного аппарата. За последние 8 лет уровень инвалидности среди юношей снизился на 13,9%, первичной инвалидности — в 1,3 раза. Снижение инвалидности на фоне роста заболеваемости, на наш взгляд, может быть обусловлено более ранней диагностикой заболеваний и своевременным проведением реабилитационных мероприятий, чему способствовал перевод медицинского обслуживания подростков в педиатрическую сеть. Полученные данные свидетельствуют о необходимости разработки комплекса межведомственных мероприятий по улучшению здоровья юношей при подготовке их к военной службе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волков И. М., Шувалова М. П., Мухамедрахимова Л. В. Особенности заболеваемости детей в России // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (1): 109.
2. Здоровье и образование детей — основа устойчивого развития Российского общества и государства: решение Научной сессии академий, имеющих государственный статус, 5–6 октября 2006 г., Москва. — М., 2006. — 20 с.
3. Рубин А. Д., Панфилова Т. Ю., Пузырев В. Г. и др. Некоторые результаты оценки динамики здоровья детей // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (1): 770.
4. Ильин А. Г., Вахрамеева С. Н., Шмакова С. Г. и др. Сравнительные показатели состояния здоровья детей различных регионов России // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (1): 225–226.
5. Баранов А. А., Лапин Ю. Е. Принципы государственной политики по охране здоровья детей // Вопросы современной педиатрии. — 2003; 2 (Приложение 1): 27.
6. Законодательное, научное и материально-техническое обеспечение охраны здоровья детей как важнейшая составляющая демографической политики Российской Федерации: решение комиссии Общественной палаты Российской Федерации по здравоохранению от 21.06.2006 г. — Казань, 2006. — 11 с.
7. Максимова Т. М., Белов В. Б., Лушкина Н. П. Физическое развитие и здоровье детей России в 2000–2001 гг. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2004; 5: 6–11.
8. Кучма В. Р., Сухарева Л. М., Павлович К. Э. Дифференцированный подход к медицинскому обслуживанию подростков старшего возраста — учащихся школ и учреждений начального профессионального образования // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (1): 318.
9. Нагаева Т. А., Ильиных А. А. Состояние здоровья и структура патологии у подростков допризывного возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (1): 402.
10. Кучма В. Р., Сухарева Л. М., Рапопорт И. К. и др. Особенности формирования здоровья подростков: основные тенденции, факторы риска, профилактика // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (1): 319–320.
11. Муталов А. Г., Дружинина Н. А., Ширяева Г. П. Физиология, патология и охрана здоровья детей подросткового возраста. — Уфа: Здравоохранение Башкортостана, 2005. — 252 с.
12. Воробьева Т. С., Кривенко Е. И., Анисимова Л. М. Сравнительная характеристика состояния здоровья подростков школ и профессионального училища // Вопросы современной педиатрии. — 2003; 2 (Приложение 1): 68–69.
13. Воронова Б. З. Влияние занятий за компьютером на здоровье учащихся старших классов // Вопросы современной педиатрии. — 2003; 2 (Приложение 1): 69.
14. Панкратова О. С., Щербакова Л. И. Состояние здоровья школьников и выбор профессии // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (1): 445–446.
15. Терзиева Е. Д. Медико-демографические показатели здоровья подростков // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (1): 573.
16. Сухарева Л. М., Павлович К. Э. Роль возраста и пола в адаптации подростков к учебным и нервно-эмоциональным нагрузкам // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (1): 559–560.
17. Кучма В. Р., Сухарева Л. М. Состояние здоровья и медицинское обеспечение подростков Российской Федерации // Вестн. РАМН. — 2003; 8: 6–10.
18. Ильин А. Г. Состояние здоровья детей подросткового возраста и совершенствование системы их медицинского обеспечения. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Москва, 2005. — 54 с.
19. Мочалова Е. К. Медико-социальная характеристика и качество жизни подростков-инвалидов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 27 с.
20. Сюзева Е. Л. Медико-социальные аспекты детской инвалидности // Вопросы современной педиатрии. — 2003; 2 (Приложение 1): 355–356.

**Красота
у меня – от мамы,
а заяц – от папы.**

Тема на сегодня: Гипоаллергенная программа питания



МОЛОЧНЫЕ СМЕСИ

Гипоаллергенные молочные смеси: ТЁМА Н.А. 1 с рождения и ТЁМА Н.А. 2 с 6 месяцев:

- ♥ Для профилактики развития аллергических реакций у детей из группы риска
- ♥ Как основное питание для детей с лёгкими проявлениями аллергии
- ♥ Для снижения частоты и интенсивности кишечных колик
- ♥ Имеют оптимальную степень гидролиза белка коровьего молока
- ♥ Содержат полноценный белок со сниженными в 7000 раз аллергенными свойствами
- ♥ Способствуют развитию пищевой толерантности

мясные пюре



Мясное монокомпонентное пюре:
Мясо индейки

- ♥ Содержит сбалансированный аминокислотный состав белка
- ♥ Содержит минимальное количество жира

овощные пюре



Овощные монокомпонентные пюре:
Кабачок, Цветная капуста, Брокколи

- ♥ Идеальные продукты для первого прикорма при пищевой аллергии
- ♥ Содержат только овощи и воду

каши



Гипоаллергенная монокомпонентная каша:
Рисовая каша

- ♥ Не содержит молока, глютена, сахара
- ♥ Обогащена пребиотиками – инулином

фруктовые пюре



Фруктовые монокомпонентные пюре:
Яблоко, Груша

- ♥ Традиционные российские вкусы
- ♥ Отсутствие загустителей
- ♥ Без сахара

Товар сертифицирован. На правах рекламы.



телефон «горячей линии»
8-800-100-02-01
звонок по России бесплатный

www.mir-tema.ru

Это твой мир



И.В. Винярская, М.П. Шувалова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Возможности использования индекса статуса здоровья в педиатрии для оценки результативности медицинских вмешательств

Контактная информация:

Винярская Ирина Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 783-55-96, e-mail: vinjarskaya@nczd.ru

Статья поступила: 11.05.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

22

В общественном здравоохранении все активнее проводятся так называемые динамические исследования оценки здоровья, включающие «модели индексов статуса здоровья». Год, скорректированный по качеству жизни — QALY, является универсальным показателем результата лечения, связанного со здоровьем, применим для всех возрастных групп и нозологических форм, что позволяет проводить сравнение между различными заболеваниями, стратегиями медицинской помощи и исходами. Разработка методологии получения показателей QALY в педиатрии расширит возможности и повысит оценку эффективности лечебно-профилактических вмешательств, что, в свою очередь, окажет влияние на выделение приоритетных медицинских технологий для лечения заболеваний.

Ключевые слова: год, скорректированный по качеству жизни, дети, результативность вмешательства, качество жизни, связанное со здоровьем.

Во всем мире рост расходов на здравоохранение в основном обусловлен старением населения, смертностью лиц трудоспособного возраста, а также внедрением в практику новых, зачастую дорогостоящих технологий. Перед организаторами здравоохранения постоянно встает проблема распределения ресурсов в условиях ограниченного бюджета. Решение этой про-

блемы зависит от того, каким образом оцениваются возможные альтернативы.

С точки зрения экономической теории, здравоохранение, наряду с другими отраслями народного хозяйства, рассматривается как производительный сектор, цель которого — «производить здоровье», занимаясь профилактикой и лечением заболеваний, в результате чего

I.V. Vinyarskaya, M.P. Shuvalova

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

Utility of health state index in pediatrics for the evaluation of effectiveness of medical interventions

So-called dynamical studies of health state including «models of health status indexes» are actively performed in public health. Quality adjusted life year (QALY) is a universal index of the result of treatment, and it can be used in estimation of all age groups and nosologic forms, it allows comparison between different diseases, strategies of health care and outcomes. Development of methods of QALY receipt in pediatrics is able to widen our opportunities and to improve an evaluation of effectiveness of treatment and prophylactic interventions. These measures may influence to the choice of more significant medical technologies for the treatment of diseases.

Key words: quality adjusted life year, children, result of intervention, quality of life related to health.



должны увеличиваться продолжительность жизни населения и повышаться ее качество. При этом здравоохранение должно «производить здоровье» наиболее эффективными способами. Однако в сложившейся экономической ситуации органы власти и организаторы здравоохранения зачастую больше внимания уделяют экономии, упуская из виду важность соотношения между затратами и результатом того или иного вмешательства. Поэтому оценка результативности является основным этапом анализа, в ходе которого определяется, приводит ли вмешательство к желаемым конечным результатам [1].

Оценивать результативность медицинских вмешательств и технологий необходимо до проведения собственно экономических расчетов, поскольку она определяется не только уровнем оказания медицинской помощи, но и социальными условиями, в которых живут пациенты [2]. На 1-м этапе необходимо определить величину, которая бы характеризовала результат, т.е. изменение состояния здоровья человека, связанное с лечебно-профилактическим вмешательством. Сложность заключается в том, что не существует универсального показателя, с помощью которого удалось бы оценить изменение состояния здоровья. При этом наблюдается отчетливая тенденция перехода от чисто клинических показателей эффективности к интегративным [3].

В рамках изучения влияния медицинского вмешательства на состояние здоровья одним из критериев эффективности технологии может выступать качество жизни ребенка. Такой подход позволяет оценивать эффективность вмешательства в рамках конкретного заболевания или проблемы. Однако мы не можем провести сравнение различных технологий при разных заболеваниях или проблемах. Нельзя оценить, какой прирост показателя качества жизни ребенка является решающим для принятия того или иного решения. Например, улучшение качества жизни ребенка, страдающего ювенильным ревматоидным артритом, несравнимо с аналогичным приростом показателя качества жизни ребенка с вегетососудистой дистонией.

В последнее время для этих целей в общественном здравоохранении стали активно использоваться так называемые динамические исследования оценки здоровья, включающие «модели индексов статуса здоровья», наиболее известными из которых являются индексы QALY (quality adjusted life years) и DALY (disability-adjusted life years, годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) [4]. Концептуальной основой таких моделей является представление здоровья человека как непрерывно изменяющегося показателя, который на оси времени принимает значения от соответствующего оптимальному самочувствию до соответствующего максимальному уровню болезни (смерти) [5].

Широкое использование моделей индексов статуса здоровья привело к введению в практику показателя «год жизни с учетом ее качества» — QALY. Этот термин впервые использовали для определения единиц измерения состояния здоровья R. Zeckhauser и D. S. Shepard [6], хотя формально примененный ими концептуальный подход был сформулирован в начале 1970-х годов [7, 8], а субъективная оценка качества жизни использовалась и в более ранних работах.

Год, скорректированный по качеству жизни, рассматривается как год жизни, который был прожит пациентом в абсолютно полном здравии. QALY сочетает в рамках единого показателя приобретение и потерю продолжительности жизни (смертность), а также состояние здоровья, т.е. наличие или отсутствие жалоб (заболеваемость). Это универсальный показатель результата, связанный со здоровьем, применим для всех людей и всех заболеваний, что позволяет проводить сравнение между различными нозологиями, стратегиями медицинской помощи и исходами. Кроме того, в соответствии с международными рекомендациями сохраненные годы качественной жизни являются оптимальным критерием эффективности [9]. Во многих странах QALY считается основным показателем при решении вопроса о включении медицинской технологии в список видов помощи, финансируемых государством (или системой медицинского страхования).

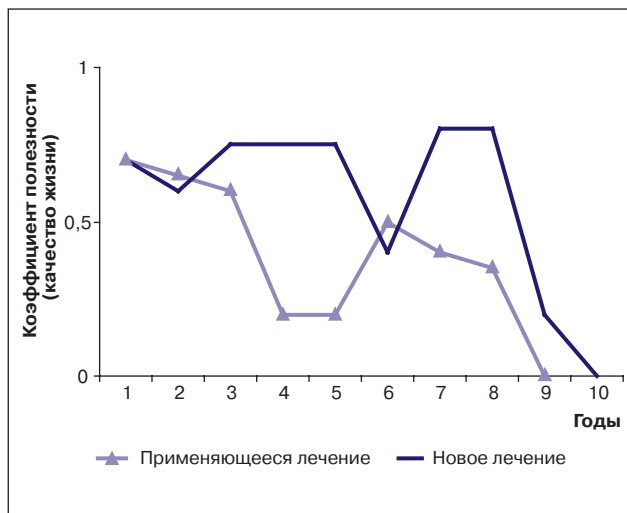
Показатель QALY рассчитывают по формуле: длительность рассматриваемого интервала времени, выраженного в годах, умножают на стандартизированный коэффициент или вес, принимающий значение от 0 до 1 и отражающий уровень полезности, который может рассматриваться как уровень качества жизни. Ценность, которую человек присваивает тому или иному состоянию здоровья, называется полезностью данного состояния. Применительно к здоровью и болезни коэффициент полезности выражает, как человек воспринимает свое состояние здоровья в определенный момент времени. При этом состоянию смерти соответствует значение коэффициента, равное 0, а полному здоровью — 1 [10].

В литературе, посвященной данному вопросу, часто встречаются термины «полезность» и «предпочтение». При этом многие зарубежные авторы объединяют эти понятия в рамках единой категории — качество жизни, связанное со здоровьем [9, 11]. Баллы полезности могут определяться путем непосредственного измерения с использованием метода «стандартной азартной игры», метода временной эквивалентности, визуальной аналоговой шкалы. Кроме того, полезность может быть измерена косвенно с помощью опросников: EuroQol 5D (EQ-5D), SF-36, Индекса полезности для здоровья (Health Utility Index), Шкалы оценки благополучия. Подобные общие опросники позволяют перевести ответы, полученные в рамках опроса, в значения качества жизни, связанного со здоровьем [12].

В действительности значение качества жизни не постоянно. В различные периоды лечения и стадии заболевания уровень качества жизни пациентов существенно изменяется (см. рис.). «Выигрыш» в QALY, полученный в результате применения нового способа лечения, равен разнице между поверхностями под двумя кривыми. Потери QALY в начале и середине периода наблюдения в данном примере обусловлены развитием побочных эффектов нового лечения. Однако, в целом, качество и продолжительность жизни в результате применения нового вмешательства возросли. Чтобы получить подобный график, проводят наблюдение за состоянием здоровья пациента в динамике. Таким образом, QALY можно расценивать как меру выигрыша здоровья в результате вмешательства.



Рис. Графическое изображение динамики QALY [13]



Для повышения эффективности оказания медико-профилактической помощи как для клиницистов, так и для специалистов общественного здравоохранения важно знать качество здоровья пациентов в разные периоды заболевания и при различных условиях.

Оценивать эффективность медицинских технологий посредством измерения качества жизни в рамках интегрального индекса QALY рекомендуется в ситуациях, когда:

- качество жизни является принципиально важным результатом применения медицинской технологии;
- сравниваются технологии, которые обуславливают разные клинические эффекты;
- необходимо сравнить новую технологию с той, при которой критерием оценки эффективности уже было качество жизни;
- медицинская технология положительно влияет на одни показатели и отрицательно — на другие;
- нет достаточно надежных клинических суррогатных критериев оценки эффективности медицинских вмешательств [3].

Считается, что нецелесообразно проводить трудоемкие исследования качества жизни в случаях, когда:

- сравниваемые технологии аналогичны по эффективности и безопасности;
- одна из технологий дешевле и эффективнее; получение данных о «полезности» не будет экономически эффективным;
- возможно определение только промежуточных (суррогатных) эффектов от вмешательства.

Таким образом, QALY позволяет свести результаты таких несопоставимых показателей, как смертность, заболеваемость и нежелательные побочные реакции, в единый показатель. Для того, чтобы сравнение показателей медицинских вмешательств было обоснованным, необходима одинаковая методология для расчета QALY, т.е. использование идентичных стандартизованных коэффициентов для каждого из состояний при одинаковой временной перспективе.

Необходимо подчеркнуть, что внедрение этой модели в педиатрическую практику сопряжено с определенными трудностями. В первую очередь, необходимо разработать методологию получения базовых стандартизованных коэффициентов для различных состояний, возникающих в детском возрасте. Все коэффициенты должны быть получены с использованием общей унифицированной методологии. Только это условие позволит в дальнейшем принимать обоснованные решения об оптимизации лечебно-профилактической помощи детям. В настоящее время в педиатрии подобные коэффициенты отсутствуют. Кроме того, остается открытым вопрос, чьи именно оценки качества жизни следует принимать во внимание: информированных представителей репрезентативной выборки населения, самих пациентов, врачей или экономистов [11]? Каким инструментом измерения полезности следует пользоваться в педиатрии?

С нашей точки зрения, балльная (весовая) оценка различных состояний здоровья в педиатрии должна, в первую очередь, базироваться на мнении ребенка-пациента, а при невозможности опроса его — на мнении лечащего врача или родителей. По мере накопления информации, возможно, станет необходимой разработка поправочных коэффициентов, отражающих влияние гендерных и других медико-социальных факторов на качество жизни ребенка. Также с осторожностью следует применять результаты, полученные при исследованиях не российской популяции. Опыт ряда ученых свидетельствует о значительных разбросах в оценках, исходящих от западных и восточных европейцев [3].

Особое внимание следует обратить на условия использования опросников для изучения статуса здоровья ребенка. Большинство международных опросников позволяют самостоятельно оценивать свое состояние здоровья только детям в возрасте старше 12 лет, а в возрастной группе от 5 до 12 лет — по данным опроса одного из родителей или врача, имеющего опыт ведения пациентов с указанным заболеванием. При анализе результатов, публикуемых в научных работах, нужно обращать внимание на вид опросника, область его применения, а также убедиться в том, что результаты исследования получены у пациентов соответствующего возраста. При определении показателей качества жизни должны соблюдаться стандартные методологические требования; необходимо также использовать международные опросники, прошедшие стандартизированную процедуру адаптации [14].

В заключение важно заметить, что разработка методологии получения показателей QALY в педиатрии позволит повысить качество оценки эффективности лечебно-профилактических вмешательств, что повлияет на выделение приоритетных медицинских технологий лечения заболеваний в дальнейшем. Показатель QALY в педиатрии может использоваться для решения различных задач:

- мониторинга здоровья населения и сравнения состояния здоровья между различными сообществами, регионами и странами;
- вычисления ожидаемой продолжительности жизни с учетом ее качества;
- расчета веса различных состояний здоровья во времени;



- оценки отдаленных результатов, касающихся здоровья;
- изучения масштабов выгоды, полученной от различных вмешательств, на качество и продолжительность жизни пациента (в сочетании с анализом расходов на проведенное вмешательство показатель QALY

указывает на дополнительные финансовые затраты, которые могут потребоваться для обеспечения года полного здоровья). Такая оценка проводится в рамках методов экономического анализа «затраты–эффективность» и «затраты–полезность».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аннеманс Л. Экономика здравоохранения для неэкономистов. Введение в концепции, методы и трудности экономической оценки в здравоохранении. — М.: Ньюдиамед, 2010. — 120 с.
2. Экономика здравоохранения: Учебное пособие / под ред. И. М. Шеймана. — М.: ТЕИС, 2001. — 324 с.
3. Воробьев П. А., Авксентьева М. В., Борисенко О. В. и др. Клинико-экономический анализ. — М.: Ньюдиамед, 2008. — 778 с.
4. Williams A. Calculating the global burden of disease: time for a strategic reappraisal? // Health Economics. — 1999; 8: 1–8.
5. Ермаков С. П. Современные возможности интегральной оценки медико-демографических процессов. — М., 1996. — 61 с.
6. Zeckhauser R. J., Shepard D. S. Where now for saving lives? // Law and Contemporary Problems. — 1976; 40 (4): 5–45.
7. Bush J. W., Chen M. M., Patrick D. L. Health status index in cost-effectiveness analysis of PKU programme. — NY: Hospital Research and Educational Trust, 1973: 172–208.

8. Torrance G. W. Measurement of health state utilities for economic appraisal // J. Health Economics. — 1986; 5: 1–30.
9. Drummond M. F., Sculpher M. J., O'Brien B. J. et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. — Oxford: Oxford University Press, 2005: 2–22.
10. Tolley K. What are health utilities? — London: Hayward Medical Communications, 1997. URL: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/Health-util.pdf> (дата обращения: 17.04.2010).
11. Gold M. R., Siegel J., Russell L., Weinstein M. Cost-effectiveness in health and medicine. — New York: Oxford University Press, 1996.
12. Muennig P. Designing and Conducting Cost-Effectiveness Analysis in Medicine and Health Care. — San Francisco: Jossey-Bass, 2002.
13. Torrance G. Utility approach for measuring health-related quality of life // J. Chron. Dis. — 1987; 40 (6): 593–600.
14. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 240 с.

25

ГЛЮКОФАЖ®

метформин



Теперь и в детской практике

Глюкофаж® – эффективное и безопасное лечение сахарного диабета типа 2 у детей

- Единственный таблетированный сахароснижающий препарат, разрешенный к применению у детей и подростков начиная с 10 лет
- Только Глюкофаж® разрешен к применению у детей в Европе и США, с сентября 2008 года – в России
- Эффективно улучшает гликемический контроль у детей с сахарным диабетом типа 2
- Хорошо переносится детьми
- Максимальная суточная доза – 2000 мг



SRV02979

Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Рег. уд. П N 014600/01 от 13.08.08. ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентра»: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2. Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625, www.nycomed.ru.



Новое
показание



А.В. Павликов^{1, 2}, Т.А. Кузнецова¹, Т.М. Нечаева¹

¹ Орловский государственный университет

² Специализированный дом ребенка, Орел

Нервно-психический профиль воспитанников Дома ребенка

Контактная информация:

Павликов Антон Валерьевич, ассистент кафедры педиатрии медицинского института Орловского государственного университета, педиатр Специализированного дома ребенка г. Орла

Адрес: 302019, Орел, ул. Трудовых резервов, д. 34, тел.: (4862) 43-31-34, e-mail: pav.ant@mail.ru

Статья поступила: 25.02.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

В условиях Дома ребенка у детей в возрасте от 3 мес до 3 лет 4 мес без поражения ЦНС и грубых пороков развития, обследованных, соответственно, в 2001 (n = 87) и 2007 (n = 59) гг., оценено нервно-психическое развитие (НПР) с помощью двух компьютерных методик. Анализ результатов оценки НПР программой «Профиль развития» и программой «ГНОМ» дал сопоставимые результаты: группа патологии НПР составила, соответственно, 85 и 86%, причем нарушения выявлены во всех сферах НПР без гендерных и возрастных различий. Однако программа «Профиль развития» графически представляет отклонения в конкретной деятельности ребенка, позволяя детально осуществлять мониторинг всех сфер НПР. Это дает возможность педиатру координировать проведение медицинских, психологических и педагогических мероприятий по реабилитации детей в условиях депривации.

Ключевые слова: дети, нервно-психическое развитие, компьютерная программа, депривация.

Проблема социальной защиты детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, их социальная реабилитация и интеграция в систему общественных связей является актуальной задачей современного общества [1]. На ранних этапах развития единственной формой государственного медико-социального обеспечения детей-сирот являются дома ребенка, относящиеся к ведомству здравоохранения. Депривационный синдром, развивающийся вследствие лишения основных жизненных психологических потребностей в течение длительного времени (в том числе и разлука с матерью), отражается на всех параметрах организма, в первую очередь на нервно-психическом развитии (НПР) ребенка [2].

Воспитанников домов ребенка фактически патронируют три группы специалистов: педиатр осуществляет

контроль за соматическим статусом; психолог — контроль за НПР, формированием развивающей среды, эмоциональной сферой; педагог проводит занятия по приобретению знаний и умений, выполняет работу по социализации ребенка [3]. Формой контроля за развитием ребенка являются совещания, на которых каждый специалист представляет результаты своей профессиональной деятельности. Однако, отслеживая отдельные сферы развития, ни один из специалистов не является ответственным за гармоничное развитие ребенка, что в семье осуществляется родителями. Целью настоящего исследования явилась апробация двух компьютерных программ оценки нервно-психического развития детей раннего возраста для выбора адекватной методики, позволяющей педиатру Дома ребенка осуществлять мониторинг всех сфер НПР.

A.V. Pavlikov^{1, 2}, T.A. Kouznetsova¹, T.M. Nechaeva¹

¹ Orel State University

² Specialized orphanage, Orel

Neuropsychological profile of children in conditions of orphanage

In conditions of orphanage, neuropsychological development is estimated of children aged from 3 months old up to 3 years 4 months old, without central nervous system damage and without major development defects, examined, correspondingly, in 2001 (n = 87) and in 2007 (n = 59). The estimation was performed with the use of two computer methods. The analysis of neuropsychological development estimation results by «Profile of development» program and «GNOM» program gave comparable results: neuropsychological development pathology group accounted for 85% and 86% correspondingly, moreover, violations are notified in all spheres of neuropsychological development without gender or age differences. However, «Profile of development» program provides deviations in specific activity of a child in the form of a diagram, thus enabling to monitor all spheres of neuropsychological development in detail. This gives a pediatrician an opportunity to coordinate medical, psychological and pedagogic activities aimed at rehabilitation of children in conditions of deprivation.

Key words: children, neuropsychological development, computer program, deprivation.



В условиях специализированного Дома ребенка г. Орла педиатром обследовано 2 группы детей. В 1-ю группу были включены 87 детей (48 мальчиков и 39 девочек) в возрасте от 3 мес до 3 лет 4 мес из 108, находившихся в Доме ребенка на момент начала исследования (2001). Из исследования был исключен 21 (19%) ребенок, из них с органическим поражением нервной системы — 13 (микроцефалия — у 4, гидроцефалия — у 4, агенезия структур мозга — у 3, детский церебральный паралич — у 2), болезнью Дауна — 6, пороками развития костной системы (артрогрипоз, врожденная косолапость) — 2. В 2007 г. сформирована 2-я группа, в которую вошли 59 детей (32 мальчика и 27 девочек) в возрасте от 7 мес до 4 лет из 80, являющихся воспитанниками Дома ребенка на момент начала этой части исследования. Как и в первом случае, из исследования были исключены дети с органическим поражением ЦНС — 11 (микроцефалия — у 3, гидроцефалия — у 3, детский церебральный паралич — у 2, агенезия структур мозга — у 3), болезнью Дауна (7), тяжелыми пороками развития (3), всего 21 (24%) ребенок. НПР детей 2-й группы оценивалось дважды с интервалом в 6 мес.

Оценка НПР детей 1-й группы осуществлялась с помощью стандартизированной клинико-психологической программы «ГНОМ» (График нервно-психического обследования младенца; Козловская Г.В. и соавт., 1989 г.) [4]. Методика позволяет получить комплексную характеристику НПР детей раннего возраста с помощью анализа 5 основных сфер развития ребенка: сенсорной, моторной, эмоционально-волевой, познавательной, поведенческой. Каждая сфера оценивается в баллах по мере выполнения определенных заданий, составленных с учетом возраста ребенка: для детей в возрасте до 12 мес — с интервалом в 1 мес, для детей старше года — с интервалом в 3 мес, для детей 2–3 лет — с интервалом в полгода жизни. При этом нормативная оценка каждой сферы составляет 20 баллов. Сумма баллов, полученная при оценке тестируемых сфер, называется коэффициентом психического развития (КПР) и дает представление об общем нервно-психическом развитии ребенка. Программа «ГНОМ» позволяет выделить:

- группу здоровых детей (нормальное НПР) — показатель КПР в пределах 90–110 баллов;
- группу риска по задержке НПР — показатель КПР в пределах 80–89 баллов;
- группу патологии (нарушение НПР) — КПР < 80 баллов.

У детей 2-й группы НПР оценивалось с помощью компьютерной программы «Психологическое обследование детей первых семи лет жизни с нарушениями психоневрологического развития» (Скворцов И.А. и соавт., 1998) [5], далее — «Профиль развития». Методика позволяет проводить мониторинг и отслеживать 11 сфер НПР (крупную, мелкую моторику, навыки самообслуживания, зрительное, слуховое восприятие, интеллектуальную, конструкторскую, игровую, коммуникативную деятельности, импрессивную и экспрессивную речь, социальное общение) и представлять результаты для анализа в виде графического «профиля развития». По результатам анализа НПР с помощью использованной программы выделяются 5 групп психического развития: I — группа здоровых (нормальное НПР), II — группа внимания (отставание на 1 эпикризный срок в одной

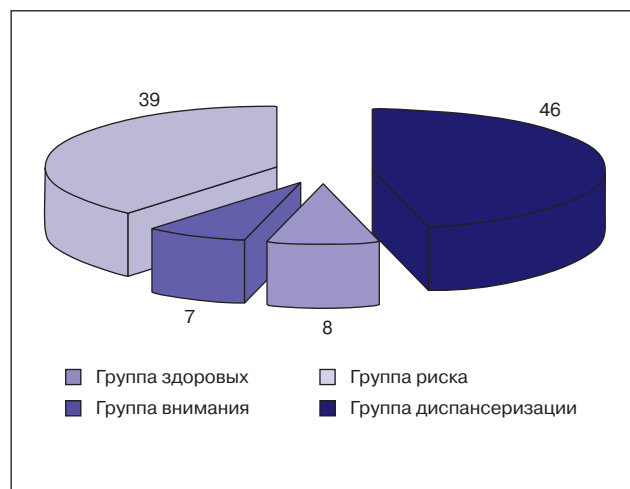
и более сферах НПР), III — группа риска (отставание на 2 эпикризных срока), IV — группа высокого риска (отставание на 3 эпикризных срока), V — группа диспансеризации (отставание на 4 и более эпикризных срока) [6]. Из-за малого объема выборки группы IV и V были объединены в одну — группу диспансеризации.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Biostat и пакета статистических программ Microsoft Excel для Windows. Различия качественных признаков в сравниваемых группах определялось с помощью критерия Пирсона χ^2 [7]. При числе наблюдений в одной из ячеек таблицы сопряженности 2×2 менее 5 значимость различий оценивалась с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Исследование НПР с помощью программы «ГНОМ» не выявило различий между мальчиками и девочками, а также детьми разного возраста. В целом, среди детей, обследованных в 2001 г., группу здоровых (КПР 90–100 баллов) составили 5 (6%), группу риска (КПР 80–89 баллов) — 7 (8%), группу патологии (КПР < 80 баллов) — 86% детей. Для сравнения: исследование НПР детей с помощью программы «ГНОМ», проведенное Д.В. Кукушкиным в условиях педиатрического участка г. Орла в 2008 г., выявило противоположные результаты — группа здоровых составила — 82%, риска — 18% и патологии — 10%, причем группу патологии составили часто болеющие дети в основном с нарушениями в сфере поведения [8]. В нашем исследовании в группе здоровых у 72% детей отмечались отклонения в сенсорной сфере, по остальным сферам (моторной, эмоциональной, поведенческой, когнитивной) различий в частоте отклонений по отдельным сферам не выявлено. В группе риска и патологии отклонения коснулись практически с одинаковой частотой всех сфер НПР.

Оценка НПР детей 2-й группы осуществлялась с помощью программы «Профиль развития». Во 2-й группе, как и в 1-й, нет различий оценки НПР по полу и возрасту. При этом, как видно из рисунка, распределение детей по группам психического развития по программе «Профиль развития» дало сопоставимые результа-

Рис. Распределение детей по группам психического развития, определенным с помощью программы «Профиль развития»





ты с распределением детей по группам НПР, полученным с помощью программы «ГНОМ» (при сравнении $p = 0,825$). Так как в группе детей с нормальным психическим развитием отсутствуют отклонения в показателях по эпикризным срокам, нами анализировались группы внимания, риска и диспансеризации. В группе внимания у всех детей отмечались нарушения в конструкторской деятельности и интеллектуальном развитии; в 75% случаев — в игре; у каждого 4-го ребенка нарушения коснулись зрительного восприятия и импрессивной речи. При этом в таких сферах, как экспрессивная речь, крупная и мелкая моторика, социальное общение и самообслуживание, отклонений не выявлено. В группе риска отмечены отклонения в развитии экспрессивной речи (70%). В группе высокого риска отклонения коснулись всех сфер НПР без различий в частоте отклонений по отдельным сферам.

Запланированную через 6 мес повторную оценку НПР детей 2-й группы удалось провести у 20 (34%) детей из оставшихся в Доме ребенка, что было связано с переводом на следующие этапы государственно-попечения, определением в семьи. Из 20 повторно

обследованных детей показатели улучшились у 6 (30%), ухудшились у 3 (15%), стабильными остались у 11 (55%) детей. Анализ показал, что три случая ухудшения показателей по сферам: игра (1 случай) и игра + конструкторская деятельность (2 случая) объясняются условиями дезадаптации детей на момент обследования из-за перевода в следующую возрастную группу.

Таким образом, обследование двух групп детей раннего возраста — воспитанников Дома ребенка разными компьютерными программами выявило сопоставимые результаты: группы патологии по отклонению НПР составили 85 и 86%. Однако, в условиях Дома ребенка методика «Психологическое обследование детей первых семи лет жизни с нарушениями психоневрологического развития» позволяет более детально проводить мониторинг НПР с графическим предоставлением результатов по конкретной деятельности ребенка. Это дает возможность педиатру контролировать не только соматическое здоровье, но и НПР ребенка и координировать медико-психолого-педагогические мероприятия по реабилитации детей в условиях депривации, что составляет функцию педиатра развития.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Гасиловская Т.А. и др. Медико-социальные проблемы современного сиротства. — М.: Литтерра, 2007. — 200 с.
2. Мухамедрахимов Р.Ж. Мать и младенец: психологическое взаимодействие. — СПб. — 2003: 34.
3. Доскин В.А., Макарова З.С. Развитие и воспитание детей в Доме ребенка. — М., 2007: 12.
4. Козловская Г.В. Психические нарушения у детей раннего возраста (клиника, эпидемиология и вопросы абилитации). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1995. — 24 с.

5. Скворцов И.А., Ермоленко Н.А. Развитие нервной системы в норме и патологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 368 с.
6. Доскин В.А., Косенкова Т.В., Авдеева Т.Г. и др. Поликлиническая педиатрия. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002: 75–88, 107.
7. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул. — М.: Высшая школа, 1988. — 239 с.
8. Кукушкин Д.В., Кузнецова Т.А., Нечаева Т.М. Факторы риска и структура задержек нервно-психического развития детей раннего возраста: возможности и перспектива диагностики на педиатрическом участке // Педиатрическая фармакология. — 2008; 6: 40–43.

Опечатка

Строки в таблице 5 на стр 128 в журнале «Вопросы современной педиатрии» № 2, 2010 следует читать так:

Таблица 5. Расчет питания для ребенка с ФКУ в возрасте 5 мес и массой тела 7000 г (Вариант 1 с использованием смеси Аналог LCP, Вариант 2 — с использованием комбинации продуктов Аналог LCP и ПАМ 1)

Показатель	Расчет	Примечание
Количество белка за счет 1 вариант — специализированного продукта Аналог LCP 2 вариант — 2/3 белка за счет Аналог LCP, 1/3 — за счет ПАМ 1	$17,5 - 6,3 = 11,2 \text{ г}$ $7,5 + 3,7 = 11,2 \text{ г}$	
Суточное количество сухого специализированного продукта* 1 вариант — Аналог LCP 2 вариант — Аналог LCP + ПАМ 1	$(11,2 \times 100) : 13 = 86 \text{ г}$ Аналог LCP ПАМ 1 $(7,5 \times 100) : 13 = 58 \text{ г}$ $(3,7 \times 100) : 75 = 5 \text{ г}$	100 г сухой смеси Аналог LCP содержит 13 г белка 100 г сухой смеси ПАМ 1 содержит 75 г белка

Примечание.

* — при пятиразовом кормлении в каждое кормление дают 11,6 г Аналог LCP + 1 г ПАМ 1.



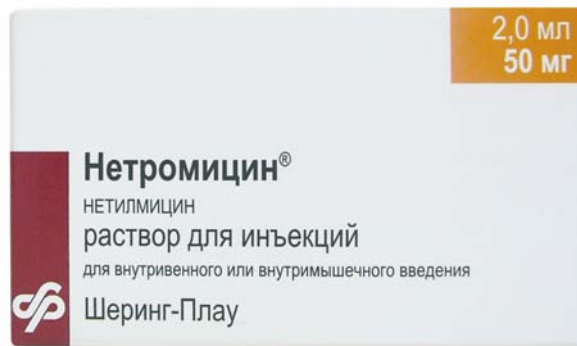
“...мои пациенты – самые маленькие...
для них жизнь только началась,
иногда даже раньше ожидаемого срока.
И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

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

Такой препарат должен быть в моем арсенале

Нетромицин® 50 мг нетилмицин

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



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

Краткая инструкция по препарату Нетромицин® (нетилмицин). Аминогликозид. Внимание! Полную информацию о препарате Нетромицин смотрите в Инструкции по медицинскому применению. Форма выпуска: раствор для инъекций во флаконах по 2 мл в дозировке 50 или 200 мг. Показания: лечение сепсиса (в т.ч. сепсиса новорожденных); тяжелых инфекций дыхательных путей; инфекций почек и мочеполового тракта; кожи и мягких тканей; костей и суставов; брюшной полости (включая перитонит); желудочно-кишечного тракта; лечение ожогов, ран, послеоперационных инфекций. Противопоказания: повышенная чувствительность или серьезные токсические реакции на нетилмицин или другие аминогликозиды, беременность, период лактации, неврит слухового нерва, тяжелая хроническая почечная недостаточность. С осторожностью применять при миастении, паркинсонизме, ботулизме, в пожилом возрасте. Следует избегать совместного применения с лекарственными средствами с потенциально нейро- и/или нефротоксическим действием. Терапию Нетромицином следует проводить путем в/м или в/в инъекций с дозированием на основании массы тела пациента. Средняя продолжительность терапии составляет 7-14 дней, при тяжелых инфекциях с осложнениями может потребоваться более длительный курс лечения. Препарат разводят от 50 до 200 мг стерильного 0.9% раствора натрия хлорида или 5% водного раствора декстрозы (детям объем раствора определяют в зависимости от потребностей в жидкости). Полученный раствор вводят капельно в течение 0,5-2 часов, в некоторых случаях – в вену или венозный катетер в течение 3-5 минут. Побочные явления: возможно нефротоксическое действие, токсическое действие на VI пару черепно-мозговых нервов, головная боль, нарушение зрения, дезориентация. Парестезии, болезненность в месте инъекции, редко – рвота, диарея, повышение активности ЩФ, АЛТ, АСТ, повышение уровня билирубина, тахикардия, гипотензия, сердцебиение, тромбоцитоз, снижение уровня гемоглобина, числа лейкоцитов и тромбоцитов, эозинофилия, анемия, сыпь, озноб, лихорадка, анафилактические реакции, общее недомогание. Повышение содержания декстрозы или калия в сыворотке крови, увеличение протромбинового времени.

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

Для медицинских специалистов

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

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

 **Шеринг-Плау**

SP-PR-NET-14-10/07

Е.И. Алексеева, Т.В. Слепцова, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Р.В. Денисова, А.О. Лисицин, К.Б. Исаева, Е.В. Митенко, А.М. Чомахидзе, А.А. Григорьева, О.Л. Ломакина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним и поздним ювенильным ревматоидным артритом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 18.05.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

30

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности инфликсимаба — моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО) α в терапии 100 пациентов в возрасте от 11 мес до 17 лет с ранним и поздним суставными вариантами ювенильного ревматоидного артрита. Длительность наблюдения составила от 3 мес до 2 лет. Инфликсимаб вводился внутривенно по следующей схеме: инфузии на 0-й, 2-й, 6-й нед и далее — через каждые 8 нед. Доза инфликсимаба у больных ранним ювенильным ревматоидным артритом составила 6,7 (5,5; 9,0) мг/кг, поздним — 6,0 (5,0; 7,0) мг/кг массы тела на одно введение. Через 102 нед лечения анти-ФНО терапия обеспечила развитие клинической ремиссии, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности заболевания, полное восстановление функции в суставах, повышение качества жизни у 97% больных ранним и у 72% — поздним артритом. Препарат был отменен 39 (39%) пациентам, 23 (23%) — вследствие развития вторичной неэффективности, 11 (11%) — вследствие развития нежелательных явлений.

Ключевые слова: дети, ранний и поздний ювенильный ревматоидный артрит, лечение, инфликсимаб.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) является наиболее частым ревматическим заболеванием у детей и характеризуется преимущественным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [1]. В основе возникно-

вления и, как правило, прогрессирующего течения ЮРА лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые проявляются определенной клинической картиной, снижением качества жизни и нередко тяжелой инвалидизацией пациента [2]. Фактически 50% больных, имеющих крите-

Ye.I. Alekseyeva, T.V. Sleptsova, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova, A.O. Lisitsyn, K.B. Isayeva, Ye.V. Mitenko, A.M. Chomakhidze, A.A. Grigor'yeva, O.L. Lomakina

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

Effectiveness and safety of infliximab in patients with early and late juvenile rheumatoid arthritis

The article presents results of a study of effectiveness and safety of infliximab — monoclonal antibodies to the tumor necrotizing factor (TNF) α in treatment of 100 patients 11 months — 17 years old with early and late articular types of juvenile rheumatoid arthritis. The duration of treatment was 3 months — 2 years. Infliximab was delivered intravenously by scheme: infusion on 0, 2nd, 6th weeks and then every 8th week. The single dose of infliximab in patients with early rheumatoid arthritis was 6.7 (5.5; 9.0) mg/kg, with late type — 6.0 (5.0; 7.0) mg/kg of body weight. 102 weeks of treatment with anti-TNF-agent provided development of clinical remission, decrease and normalization of laboratory tests of disease's activity, total restoration of joint's function, increase of quality of life (on 97% in patients with early type, and 72% 0 in ones with late type). The drug was abolished in 39 (39%) of patients, 23% — due to the development of secondary inefficiency, and 11% — due to the development of unfavorable effects.

Key words: children, early and late rheumatoid arthritis, treatment, infliximab.



рии агрессивного течения ЮРА, становятся инвалидами к концу 1-го, а 95% — к концу 2 года болезни. Тяжелая инвалидизация приводит к резкому ограничению возможности передвижения и самообслуживания, физической, психической, социальной дезадаптации детей. Многие дети не посещают образовательные учреждения и вынуждены заниматься на дому, в связи с чем усложняется возможность получения знаний, снижается уровень образования детей, что в последующем затрудняет их социализацию и трудоустройство [3]. Таким образом, хроническое, неуклонно прогрессирующее течение ювенильного артрита приводит к быстрому развитию инвалидизации больных, снижению качества их жизни, существенным затратам на содержание ребенка-инвалида, низкой социальной активности родителей. В последние годы все большее внимание ревматологов уделяется прогнозированию исхода ювенильного артрита еще в дебюте заболевания. Это определяет раннее начало агрессивной иммуносупрессивной терапии [4, 5]. Достижение контроля над заболеванием возможно только благодаря патогенетическому лечению, направленному на различные механизмы его развития [6, 7]. Патогенетическая иммуносупрессивная терапия существенно улучшила клиническое состояние и качество жизни у многих больных ЮРА [8]. Однако у многих пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной [9–13]. 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. Изучение новых лабораторных маркеров иммуновоспалительного процесса, таких как цитокины и их растворимые рецепторы, позволило разработать новые подходы к лечению ревматических заболеваний. Особое значение в иммунопатогенезе хронических заболеваний человека принадлежит фактору некроза опухоли (ФНО) α [14]. ФНО α обладает цитотоксическими, иммуномодулирующими и провоспалительными свойствами, подавляющее большинство из которых могут иметь принципиальное значение в развитии клинических проявлений и патогенезе поражений суставов при ЮРА [15]. Этот цитокин способствует развитию хронического воспаления, деструкции хрящевой и костной ткани, потере костной массы [7, 14–15]. Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО α свидетельствуют о том, что он является центральным звеном иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите взрослых и детей, и следовательно, важнейшей мишенью для биологической терапии [16, 17]. Одним из первых специфических ингибиторов ФНО α , разрешенных к применению в клинической практике, является инфликсимаб. Препарат представляет собой химерные антитела, состоящие из вариабельной области мышинных высокоаффинных нейтрализующих моноклональных антител к ФНО α (A2), соединенных с фрагментом IgG человека [15]. Внутривенно введенный инфликсимаб связывает находящийся в циркуляции и мембран-связанный ФНО α и тем самым блокирует его эффекты. Моноклональные антитела также вызывают лизис клеток, продуцирующих ФНО α , за счет клеточной цитотоксичности. Высокая специфичность антител исключает возможность их неспецифических влияний на другие иммунологические механизмы и в минимальной степени затрагивает физиологические механиз-

мы функционирования иммунной системы. Эти свойства позволяют существенно снизить риск «генерализованной иммуносупрессии», которая характерна для других противовоспалительных лекарственных средств, таких как глюкокортикоиды и цитотоксические препараты.

По данным клинических испытаний, у взрослых с ревматоидным артритом и немногочисленных исследований у детей с ювенильным идиопатическим артритом инфликсимаб оказывает быстрый и выраженный терапевтический эффект, а также тормозит прогрессирование анатомической деструкции суставов [18–22]. Терапевтическая эффективность ингибитора ФНО α проявляется уже через 2 нед после начала лечения, препарат быстро уменьшает выраженность симптомов заболевания, тормозит прогрессирование костно-хрящевой деструкции [18–22]. В настоящее время имеются отдельные исследования эффективности инфликсимаба при ЮРА в дозе от 3 до 20 мг/кг массы тела [23–28]. Результаты исследований эффективности инфликсимаба при ЮРА показали, что препарат наиболее эффективен у больных с поли- и пауциартикулярными вариантами болезни [29–31]. Препарат обеспечивает быстрый противовоспалительный эффект, проявляющийся статистически значимым снижением выраженности суставного синдрома, лабораторных показателей активности, уменьшением степени инвалидизации, повышением функциональной способности и качества жизни пациентов [30–32]. Необходимо отметить, что при длительном применении инфликсимаба у пациентов с ЮРА ($n = 68$) была доказана хорошая переносимость и небольшое число обратимых нежелательных реакций [33].

Представляют интерес результаты исследований эффективности и безопасности инфликсимаба при раннем ревматоидном артрите длительностью до 2-х лет. Так, в рамках многоцентрового исследования BeSt оценивалась эффективность инфликсимаба у взрослых пациентов с ранним ревматоидным артритом. Результаты исследования показали, что терапия инфликсимабом в сочетании с метотрексатом достоверно улучшает функциональную способность, снижает скорость костно-хрящевой деструкции и повышает качество жизни пациентов [34]. В исследовании BeSt сравнивались различные стратегии лечения раннего ревматоидного артрита. Было установлено, что начало лечения раннего активного ревматоидного артрита инфликсимабом в комбинации с метотрексатом является более эффективным, чем монотерапия метотрексатом с последующим назначением инфликсимаба [35].

Лечение инфликсимабом и метотрексатом раннего ревматоидного артрита в течение 12 мес достоверно уменьшало проявления активного синовита, а также число эрозий костной ткани, по данным магнитно-резонансной томографии [36].

Наиболее крупным испытанием инфликсимаба при раннем ревматоидном артрите является двойное слепое плацебоконтролируемое исследование ASPIRE, в которое было включено более 1000 больных. Это исследование подтвердило не только высокий терапевтический эффект препарата, но и контролирующее влияние инфликсимаба на течение раннего ревматоидного артрита, что проявилось достоверным торможением прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов по результатам рентгенологических исследований [37].

Исследования эффективности инфликсимаба у детей с ранним ювенильным ревматоидным артритом не проводились [21].

Учитывая неуклонно прогрессирующее агрессивное течение ювенильного ревматоидного артрита, быстрое



развитие деструкции суставов, раннюю инвалидизацию и значительное снижение качества жизни пациентов, результаты испытаний инфликсимаба у взрослых пациентов с ранним ревматоидным артритом, было проведено настоящее исследование, целью которого явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности инфликсимаба у пациентов с ранним и поздним ЮРА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время в исследование включено 100 пациентов с суставными вариантами ЮРА, из них 60 больных с ранним артритом (длительность болезни до 2 лет) и 40 — с поздним ЮРА (длительность болезни более 2 лет). Диагноз ЮРА устанавливался на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов [1].

В исследование включали детей ($n = 81$) с неэффективностью метотрексата в дозе 15–25 мг/м² в неделю внутримышечно в течение 3 мес и более, а также других иммунодепрессантов (лефлуномид, сульфасалазин, циклоспорин), прогрессированием суставного синдрома, высокими лабораторными показателями активности болезни, нарастанием функциональной недостаточности суставов, необходимостью эффективного терапевтического воздействия для предотвращения инвалидизации пациентов. Кроме того, в исследование было включено 19 пациентов (32% больных из всех детей с ранним артритом; возраст детей составлял от 1 года до 5 лет), которым блокатор ФНО α назначался при агрессивном течении заболевания, наличии угрозы быстрой инвалидизации, отсутствии положительной динамики со стороны клинических и лабораторных показателей активности болезни в среднем в течение 2 мес терапии метотрексатом в дозе 15–25 мг/м² в неделю внутримышечно. Дополнительными критериями включения в исследование были нормальный сывороточный уровень мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ; отсутствие значимых очагов острой и хронической инфекции. При наличии инфекции проводилось соответствующее лечение.

Всем больным перед назначением инфликсимаба проводилось тщательное обследование на наличие туберкулеза, включающее туберкулиновый тест (реакция Манту) и компьютерную томографию грудной клетки. При положительном и сомнительном результате туберкулинового теста (гиперемия, папула ≥ 5 мм) ребенок консультировался фтизиатром, проводилась проба с разведениями туберкулина (0,1, 0,01, 0,001 ТЕ). В случае исключения туберкулезной инфекции и разрешения фтизиатра больному начиналось лечение инфликсимабом.

Полное клинико-лабораторное обследование проводилось перед назначением препарата и далее — на 30, 54, 78 и 102 нед лечения. Контроль клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые 2 нед.

Для оценки результатов исследования использовались следующие показатели: число суставов с признаками активного воспаления (с болью и/или скованностью и/или экссудацией), число суставов с ограничением функции, СОЭ и сывороточная концентрация С-реактивного белка (СРБ); общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ), оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ); оценка состояния здоровья с помощью родительской версии специального опросника CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire). Минимальное значение индекса состояния здоровья — «0», максимальное — «3». Индекс CHAQ $< 1,5$ соответство-

вал минимальным и умеренным нарушениям, индекс CHAQ $> 1,5$ — выраженным. Функциональная активность пациентов ЮРА оценивалась по функциональному классу (ФК) в соответствии с критериями Штейнброчера [38]:

- I ФК — функция суставов не нарушена;
- II ФК — нарушение функции суставов без нарушения способности к самообслуживанию;
- III ФК — нарушение функции суставов с ограниченным нарушением способности к самообслуживанию;
- IV ФК — ребенок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и других приспособлениях.

Инфликсимаб назначался с разрешения Этического и Формулярного комитетов, Ученого Совета Научного центра здоровья детей РАМН и при наличии информированного согласия родителей пациента и ребенка в возрасте старше 14 лет.

Эффект терапии инфликсимабом оценивался через 14, 30, 54, 78 и 102 нед лечения. Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50%-го улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR pedi). Под 50%-м улучшением понималось как минимум 50% улучшение, по сравнению с исходным значением, не менее 3 из 6 выше представленных показателей при возможном наличии ухудшения на 30% не более чем 1 из 6 показателей. Оценивалось также 70 и 90%-е улучшение по указанным критериям. Эффект оценивался как отличный в случае достижения 70 и 90%-го улучшения, как хороший — 50% и как удовлетворительный при достижении 30%-го улучшения.

Критериями ремиссии являлись отсутствие суставов с признаками активного воспаления, отсутствие лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, активного увеита, нормальные значения СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни) констатировалась, если пациент удовлетворял всем перечисленным критериям. Клиническая ремиссия устанавливалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных месяцев [39].

Безопасность терапии инфликсимабом оценивалась путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля гематологических и биохимических показателей. Отмена инфликсимаба являлась критерием исключения из исследования. Абсолютное число пациентов, получивших 1, 3, 4, 6, 9, 12 и 15 инфузий инфликсимаба составило 100, 99, 92, 81, 69, 50 и 47 детей, соответственно.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). Количественные показатели представлены в виде медианы (25; 75-й процентиля). Достоверность различий количественных показателей между двумя независимыми группами оценивалась по критерию Манна–Уитни, между двумя зависимыми группами — по Уилкоксоу. Для выявления зависимости между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика детей, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Возраст детей составил от 11 мес до 17 лет — медиана 5,6 (2,9; 10,0) лет. В исследование было включено 52 пациента с полиартикулярным и 48 — с олигоартикулярным вариантом болезни.



Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Пациенты с ранним ЮРА (n = 60)	Пациенты с поздним ЮРА (n = 40)
Мальчики/девочки, абс.	13/47	10/30
Возраст, годы	3,8 (2,5; 5,6)	9,4 (6,4; 12)
Вариант ЮРА, абс.: пауциартрит полиартрит	33 27	15 25
Длительность болезни, годы	0,9 (0,5; 1,2)	4,0 (3,0; 6,2)

Предшествующая терапия

До назначения инфликсимаба иммуносупрессантами лечились 67 (67%) больных: 35 (88%) — с поздним артритом и 32 (53%) — с ранним. Из них моно- или комбинированную терапию метотрексатом получали 94 и 83% больных с ранним и поздним артритом, соответственно. Лефлуномидом в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами лечились 2 (5%) детей с поздним артритом. Монотерапию циклоспорином получал 1 ребенок с поздним ЮРА. Преднизолон для перорального приема принимали 6 (10%) детей с ранним артритом в дозе 4,4 (3,8; 7,5) мг/сут и 8 (20%) — с поздним артритом в дозе 5,0 (3,5; 10,0) мг/сут; 5 детей получали только глюкокортикоиды для перорального приема. Двум детям с ранним артритом и одному ребенку с поздним артритом проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, 1/3 всех больных проводились регулярные внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов до госпитализации в отделение.

Фоновая терапия

Инфликсимаб назначался на фоне лечения иммунодепрессантами, дозы которых оставались неизменными минимум в течение 4 нед. Один иммунодепрессант получали 82 пациента, два препарата — 18. Фоновая терапия и дозы иммунодепрессантов представлены в таблицах 2–3. Инфликсимаб вводился внутривенно через инфузомат в условиях ревматологического отделения по следующей схеме: инфузии на 0-й, 2-й, 6-й неделе и далее — через каждые 8 нед. Доза инфликсимаба у больных ранним ЮРА составила 6,7 (5,5; 9,0) мг/кг, поздним — 6,0 (5,0; 7,0) мг/кг массы тела на введение.

Результаты лечения

Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о том, что инфликсимаб оказывает быстрое положительное влияние на показатели активности суставного синдрома, субъективной оценки общего самочувствия и активности болезни по визуальной аналоговой шкале, функциональной способности по опроснику CHAQ. Анализ динамики показателей активности суставного синдрома показал значительное уменьшение числа суставов с активным артритом у всех детей с ранним ЮРА уже после первой инфузии препарата (рис. 1, 2). Следует отметить, что до начала терапии число суставов с болью и/или экссудацией было больше у пациентов с ранним олигоартикулярным вариантом ЮРА, чем у больных с длительно текущим заболеванием (табл. 4). Однако статистически значимое уменьшение числа суставов с активным артритом у детей с длительностью болезни более 2-х лет

Таблица 2. Характеристика фоновой терапии больных, включенных в исследование

Препараты	Пациенты с ранним ЮРА (n = 60), абс. (%)	Пациенты с поздним ЮРА (n = 40), абс. (%)
Метотрексат	49 (82)	21 (53)
Метотрексат ГК для орального приема	4 (7)	4 (10)
Лефлуномид	2 (3)	2 (5)
Метотрексат Сульфасалазин	—	1 (3%)
Метотрексат Циклоспорин	2 (3)	5 (13%)
Метотрексат Циклоспорин ГК для орального приема	2 (3)	4 (10)
Метотрексат Лефлуномид	1 (2%)	1 (3)
Циклоспорин Лефлуномид	—	2 (5)

Примечание.

Здесь и в табл. 3: ГК — глюкокортикоиды.

Таблица 3. Дозы препаратов, применяемых в качестве фоновой терапии у больных ЮРА, включенных в исследование

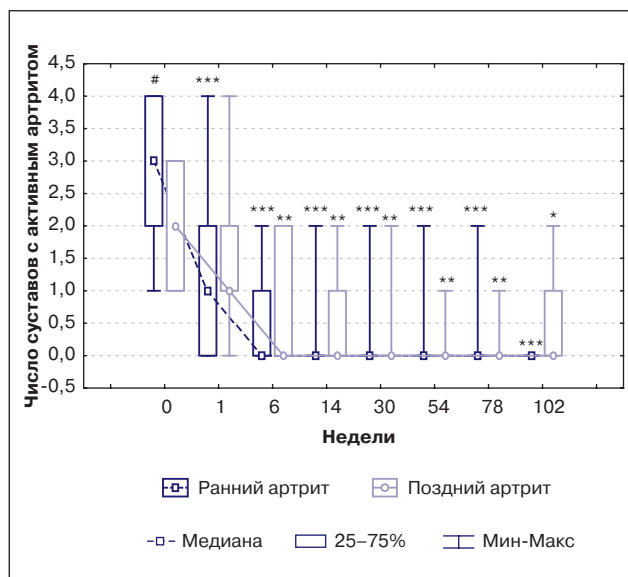
Препараты	Пациенты с ранним ЮРА	Пациенты с поздним ЮРА
Метотрексат, мг/м ² в нед	12,0 (10,0; 15,0)	15,0 (11,2; 15,0)
Метотрексат, мг/м ² в нед ГК для орального приема, мг/сут *	10,6 (10,0; 13,0) 4,4 (2,5; 6,3)	12,5 (9,3; 15,0) 14,3 (3,0; 27,5)
Лефлуномид, мг/сут	25 (20; 30)	20
Метотрексат, мг/м ² в нед Сульфасалазин, мг/кг	—	10 40
Метотрексат, мг/м ² в нед Циклоспорин, мг/кг	8,2 (6,7; 10,0) 3,9 (3,7; 4,0)	15 (10,0; 15,0) 4,4 (4,2; 4,5)
Метотрексат, мг/м ² в нед Циклоспорин, мг/кг ГК для орального приема, мг/сут	9,1 (7,5; 10,0) 4,1 (3,9; 4,3) 6,9 (3,8; 10,0)	15 (9,5; 15,0) 4,1 (3,8; 4,4) 4,4 (1,9; 7,5)
Метотрексат, мг/м ² в нед Лефлуномид, мг/сут	9,8 20	10 10
Циклоспорин, мг/кг Лефлуномид, мг/сут	—	4,0 (3,7; 4,3) 15 (10; 20)

Примечание.

* — доза глюкокортикоидов представлена в пересчете на преднизолон.



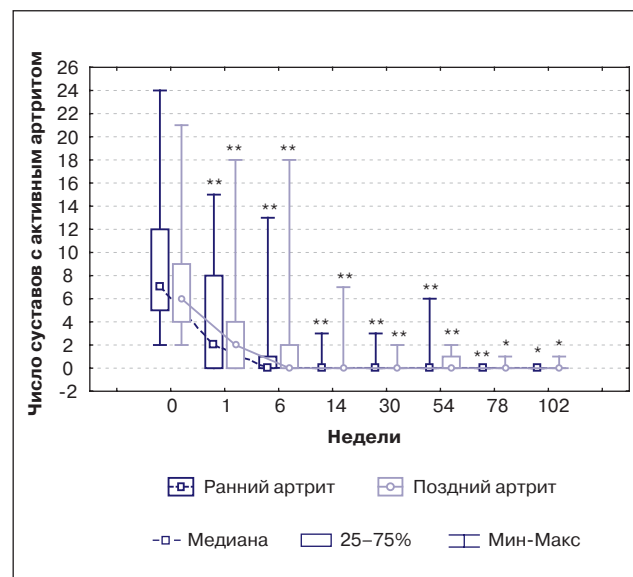
Рис. 1. Динамика числа суставов с активным артритом у больных с ранним и поздним олигоартикулярным ЮРА на фоне лечения инфликсимабом



Примечание.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением; # $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе пациентов с поздним артритом.

Рис. 2. Динамика числа суставов с активным артритом у больных с ранним и поздним полиартикулярным ЮРА на фоне лечения инфликсимабом



Примечание.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — по сравнению с исходным значением.

отмечалось только через полтора месяца терапии. Таким образом, более быстрое купирование суставного синдрома у больных ранним олигоартритом привело к нивелированию различий между группами по числу суставов с болью и/или экссудацией через неделю терапии. После 6-го введения инфликсимаба суставы с признаками активного воспаления зафиксированы лишь у 2 детей с ранним и 1 — с поздним олигоартритом. Через 102 нед терапии у всех детей с ранним артритом сохранялась ремиссия суставного синдрома, у 1-го ребенка с поздним артритом возникло обострение заболевания по типу олигоартрита (см. рис. 1). Однако статистически значимого различия по числу суставов с активным артритом между группами пациентов с разной длительностью болезни в этот период не отмечалось.

У всех больных полиартикулярным вариантом ЮРА выраженный противовоспалительный эффект также наблюдался после 1-й инфузии инфликсимаба независимо от длительности болезни (табл. 5). Число суставов с активным артритом у пациентов с ранним и поздним полиартритом после 1 введения инфликсимаба сократилось на 36%, соответственно, после 3-й инфузии препарата (6 нед терапии) активный суставной синдром сохранялся лишь у 32% больных в обеих группах, соответственно. Через 30 нед от начала лечения блокатором ФНО α суставы с активным артритом выявлялись лишь у 14% детей с поздним и 11% — с ранним ЮРА. Через 102 нед терапии ремиссия суставного синдрома отмечена у всех больных с ранним артритом, медиана числа активных суставов составила 0 ($p < 0,001$). В группе с длительностью болезни более 2-х лет ремиссия суставного синдрома после 15 инфузий инфликсимаба сохранялась у 78% пациентов.

Динамика улучшения функциональной способности суставов у больных с ранним и поздним олигоартритом была различна (рис. 3, 4). У детей с поздним олигоартритом значительное уменьшение числа суставов с нарушением

функции наблюдалось с 6 нед терапии ($p < 0,01$), тогда как у пациентов с длительностью болезни до 2-х лет восстановление функции в суставах зафиксировано уже после 1-го введения блокатора ФНО α ($p < 0,001$). Через 14 нед терапии у половины больных как с ранним, так и с поздним олигоартикулярным ЮРА суставов с ограничением функции не было.

После 9-й инфузии инфликсимаба функциональная способность суставов восстановилась у 80% детей с ранним олигоартритом и у 70% — с поздним. Через 102 нед наблюдения полная функциональная способность суставов наблюдалась у 93% пациентов с длительностью болезни до 2-х лет и только у 62% детей с поздним олигоартритом. У больных с поздним полиартритом была выявлена прямая корреляция между длительностью заболевания и числом суставов с ограничением функции ($r = 0,6$; $p < 0,05$). У больных ранним артритом зависимости между длительностью заболевания и числом суставов с ограничением движений не наблюдалось ($p > 0,05$). До начала терапии статистически значимого различия между детьми с ранним и поздним полиартритом по числу суставов с нарушением функции не отмечалось. В обеих группах уже после 1-введения инфликсимаба уменьшилось число суставов с ограничением функции ($p < 0,01$). Однако у пациентов с длительностью болезни более 2-х лет восстановление движений в суставах происходило медленнее, чем у больных с ранним полиартритом. После 3-й инфузии препарата ограничение функции в суставах сохранялось у 55% больных ранним полиартритом и 68% детей — поздним. Различная скорость восстановления функциональной способности у пациентов с разной длительностью болезни привела к появлению через 6 нед терапии статистически значимого различия между группами по числу суставов с ограничением функции ($p < 0,05$). В группе с ранним полиартритом число суставов с ограничением функции через 14 нед наблюдения

Таблица 4. Динамика показателей активности заболевания у больных с ранним и поздним пауциарткулярным вариантом ЮРА на фоне лечения инфликсимабом

Показатель	Вариант ЮРА	Период наблюдения									
		исходно, (33/15) [¶]	1 нед (33/15)	6 нед (33/14)	14 нед (32/13)	30 нед (29/11)	54 нед (28/10)	78 нед (24/10)	102 нед (18/8)		
Суставы с экссудацией, абс.	ранний	3 (2; 3)	1 (0; 1)***	0 (0; 1)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***		
	поздний	2 (1; 2) [#]	1 (0; 2)	0 (0; 2)**	0 (0; 1)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 1)*		
Болезненные суставы, абс.	ранний	3 (2; 4)	0 (0; 1)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***		
	поздний	2 (1; 3) [#]	1 (0; 2)**	0 (0; 1)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0,5)*		
Самочувствие (оценка пациентом или его родителем по ВАШ), баллы	ранний	75 (63; 82)	46 (21; 68)***	21 (0; 43)***	0 (0; 23)***	0 (0; 12)***	0 (0; 0)***	0 (0; 12)***	0 (0; 0)***		
	поздний	67 (56; 78)	56 (34; 60)***	8,5 (0; 34)***	0 (0; 34)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 18)*		
Активность болезни (оценка врачом по ВАШ), баллы	ранний	67 (56; 70)	32 (0; 65)***	0 (0; 21)***	0 (0; 13,5)***	0 (0; 5)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***		
	поздний	56 (45; 67) [#]	45 (12; 53)*	1 (0; 23)***	0 (0; 23)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 13)*		

Примечание.

¶ — в скобках указано число больных с ранним/поздним вариантом ЮРА, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением; # $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе пациентов с ранним артритом.

Таблица 5. Динамика показателей активности заболевания у больных с ранним и поздним полиарткулярным ЮРА на фоне лечения инфликсимабом

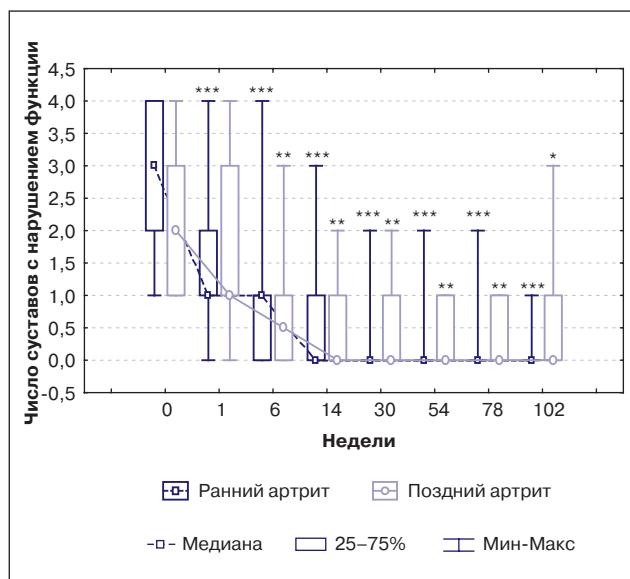
Показатель	Вариант ЮРА	Период наблюдения									
		исходно, (27/25) [¶]	1 нед (27/25)	6 нед (27/25)	14 нед (25/22)	30 нед (23/18)	54 нед (17/14)	78 нед (14/12)	102 нед (11/10)		
Суставы с экссудацией, абс.	ранний	6 (4; 10)	1 (0; 3)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)*		
	поздний	6 (4; 8)	1 (0; 3)**	0 (0; 1)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 1)**	0 (0; 0)*	0 (0; 0)*		
Болезненные суставы, абс.	ранний	7 (5; 11)	2 (0; 4)**	0 (0; 1)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)*		
	поздний	6 (3; 10)	1 (0; 4)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)*	0 (0; 0)*	0 (0; 0)*		
Самочувствие (оценка пациентом или его родителем по ВАШ), баллы	ранний	80 (72; 90)	54 (34; 70)**	23 (12; 40)**	10 (0; 23)**	0 (0; 24)**	0 (0; 24)**	0 (0; 15)**	0 (0; 2)*		
	поздний	65 (54; 76) [#]	45 (34; 55)**	24 (12; 50)**	16 (0; 34)**	7 (0; 23)**	0 (0; 23)**	0 (0; 12)*	0 (0; 12)*		
Активность болезни (оценка врачом по ВАШ), баллы	ранний	75 (61; 86)	32 (20; 67)**	0 (0; 25)**	0 (0; 15)**	0 (0; 16)**	0 (0; 16)**	0 (0; 2)*	0 (0; 0)*		
	поздний	54 (43; 65) [#]	37 (23; 55)*	10 (1; 23)**	11 (0; 24)**	0 (0; 12)**	0 (0; 4)*	0 (0; 0)*	0 (0; 0)*		

Примечание.

¶ — в скобках указано число больных с ранним/поздним вариантом ЮРА, * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением; # $p < 0,01$, ## $p < 0,001$ — по сравнению с показателем в группе пациентов с ранним артритом.



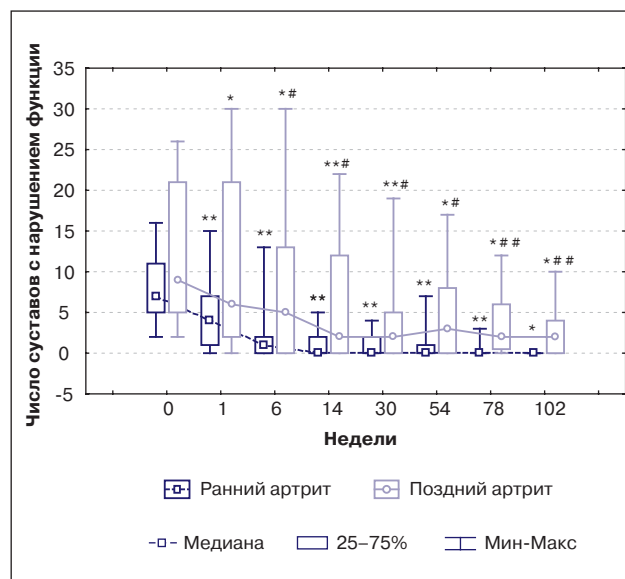
Рис. 3. Динамика числа суставов с ограничением функции у больных с ранним и поздним пауциартикулярным ЮРА



Примечание.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением.

Рис. 4. Динамика числа суставов с ограничением функции у больных с ранним и поздним полиартикулярным ЮРА

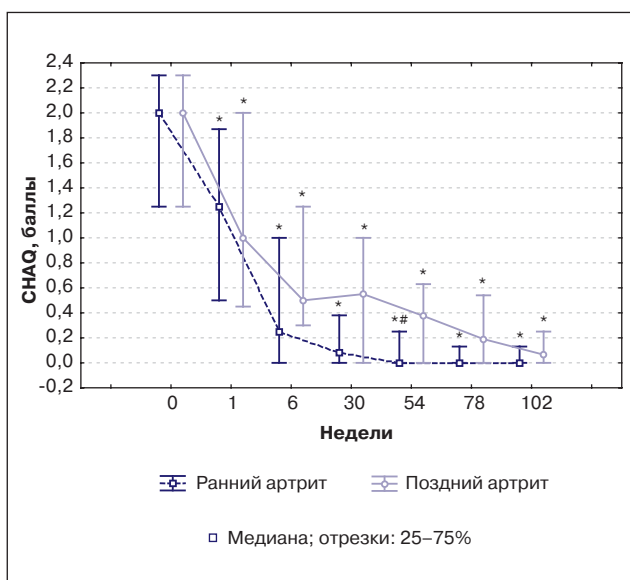


Примечание.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — по сравнению с исходным значением; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ — по сравнению с показателем в группе пациентов с ранним артритом.

стало меньше, чем у больных с поздним артритом. В течение всего дальнейшего наблюдения у пациентов с поздним полиартритом число суставов с нарушением функции было больше по сравнению с аналогичным показателем у больных ранним ЮРА. Через 102 нед терапии ограничение движений в суставах определялось лишь у 7% паци-

Рис. 5. Динамика индекса функциональной недостаточности по опроснику CHAQ у детей с ранним и поздним олиго- и полиартритом



Примечание.

* $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением; # $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе пациентов с поздним артритом.

ентов с ранним и у половины (56%) детей — с поздним полиартикулярным ЮРА.

Улучшение функциональной способности пораженных суставов также положительно сказывалось на состоянии здоровья (оценка по опроснику CHAQ). Следует отметить, что в условиях терапии инфликсимабом у больных с ранним олиго- и полиартритом наблюдалась более быстрая положительная динамика показателя CHAQ, чем у пациентов с поздним артритом (рис. 5). После 6-го введения инфликсимаба медиана индекса CHAQ у всех детей с ранним артритом снизилась до 0, тогда как у пациентов с поздним ЮРА — составила 0,4 балла ($p < 0,05$). Через год лечения заниженный показатель состояния здоровья (отличный от 0) отмечался у 58% больных с поздним артритом и у 25% пациентов — с ранним артритом. На протяжении 2-го года терапии состояние здоровья нормализовалось у большинства детей (76%) с ранним и лишь у 40% больных с поздним олиго- и полиартритом. До начала лечения инфликсимабом активность болезни, по субъективной оценке врача, была выше у всех детей с ранним артритом. У всех больных показатели субъективной оценки общего самочувствия по ВАШ были более 30 баллов, однако в большей степени страдало самочувствие у пациентов с поздним артритом (см. табл. 4, 5). Через 1 нед от начала лечения инфликсимабом у всех детей выявлена статистически значимая и клинически выраженная положительная динамика показателей субъективной оценки общего самочувствия пациентом или его родителем и активности болезни врачом по ВАШ ($p < 0,001$). Уже после 1-го введения блокатора ФНО α показатели активности болезни и общего самочувствия по ВАШ у пациентов с различной длительностью болезни не отличались ($p = 0,6$). За время последующего наблюдения различий между группами детей по субъективным оценкам активности болезни и общего самочувствия обнаружено не было. Однако необходимо отметить, что

медиана общей оценки врачом активности болезни у детей с ранним ЮРА достигла 0 через 1,5 мес терапии, тогда как у больных с поздним артритом — только через полгода наблюдения. После 15-ти инфузий препарата у 80% больных ранним артритом и у 67% детей с поздним артритом субъективные показатели по ВАШ остались на прежнем уровне.

До назначения инфликсимаба у больных, включенных в исследование, отмечалось повышение лабораторных показателей активности болезни: СОЭ; сывороточной концентрации СРБ, IgG и IgM, у детей с поздним артритом в большей степени, чем у детей с ранним ЮРА (табл. 6). Статистически значимое снижение концентрации СРБ в сыворотке крови зафиксировано уже после 1-го введения препарата у всех больных, медиана значения сывороточного уровня СРБ в обеих группах снизилась до нормальных показателей (см. табл. 6). Быстрая нормализация этого показателя у всех детей привела к тому, что начиная со 2-й недели наблюдения различий по уровню СРБ в сыворотке крови у детей с ранним и поздним как олиго-, так и полиартритом обнаружено не было. Анализ динамики других лабораторных показателей выявил более быстрое снижение уровня IgG и IgM в сыворотке крови у больных с ранним ЮРА, чем у детей с поздним артритом. Необходимо отметить, что уровни IgG и IgM в сыворотке крови в течение всего 1-го года лечения (54 нед наблюдения) были статистически значимо выше у пациентов с поздним артритом (см. табл. 6). После 12 инфузий препарата эти показатели в двух группах достоверно не отличались ($p > 0,05$).

Оценка эффективности лечения инфликсимабом по критериям АКР педи показала, что у детей с ранним полиартикулярным ЮРА отмечалось более выраженное и быстрое снижение показателей СОЭ, числа суставов с активным артритом, числа суставов с ограничением функции, общей оценки врачом активности болезни, оценки пациентом или его родителем общего самочувствия; оценки функциональной способности с помощью опросника SNAQ (рис. 6). После 1-й инфузии инфликсимаба 50%-е улучшение наблюдалось у 50 и 36% детей с ранним и поздним

полиартритом, 90%-е улучшение — у 22 и 4% больных, соответственно. Через 6 нед наблюдения у 85 и 65% пациентов с ранним и поздним полиартикулярным ЮРА, соответственно, зафиксирован отличный эффект. Через 14 нед терапии 90 и 70%-е улучшение было зарегистрировано у 68 и 84% больных с длительностью болезни до 2-х лет, соответственно, в сравнении с 45 и 59% детей с поздним артритом. После 4-й инфузии инфликсимаба хороший эффект зарегистрирован у всех пациентов с ранним и у 86% детей с поздним полиартикулярным ЮРА. После 6-го введения препарата у подавляющего большинства больных отмечался отличный эффект, вместе с тем, 90%-е улучшение было зарегистрировано у 78% пациентов с ранним и лишь у 44% — с поздним ЮРА. На 2 году наблюдения уровень ответа у больных ранним и поздним полиартритом достоверно не отличался.

У пациентов с ранним и поздним олигоартритом положительная динамика показателей клинической активности болезни была сходной, однако у детей с меньшей длительностью ЮРА эффективность терапии была выше, а ответ на лечение регистрировался раньше, чем у больных поздним артритом (рис. 7). Уже через неделю после 1-й инфузии блокатора ФНО α у 45% детей с ранним олигоартритом зарегистрирован отличный эффект, у 67% — хороший и у 79% — удовлетворительный, тогда как в группе больных с поздним олигоартикулярным ЮРА критериям 70, 50 и 30%-е улучшения соответствовали 20, 40 и 60% детей, соответственно. После 3-го введения инфликсимаба 50%-е улучшение зафиксировано у 94% пациентов с ранним и у 79% детей — с поздним олигоартритом. Через 14 нед наблюдения у 91% больных с ранним и у 69% детей с поздним олигоартритом зафиксирован отличный эффект, у 97 и 85% больных, соответственно — хороший. После 6 инфузий инфликсимаба все пациенты с длительностью болезни до 2-х лет достигли 50%-го улучшения; 100% детей с поздним ЮРА соответствовали критериям хорошего терапевтического эффекта только через 54 нед наблюдения. Необходимо отметить, что на протяжении всего периода лечения у детей с ранним олигоартритом эффективность терапии была

Рис. 6. Оценка эффективности лечения инфликсимабом по критериям АКР педи у больных с ранним и поздним полиартритом на фоне лечения инфликсимабом

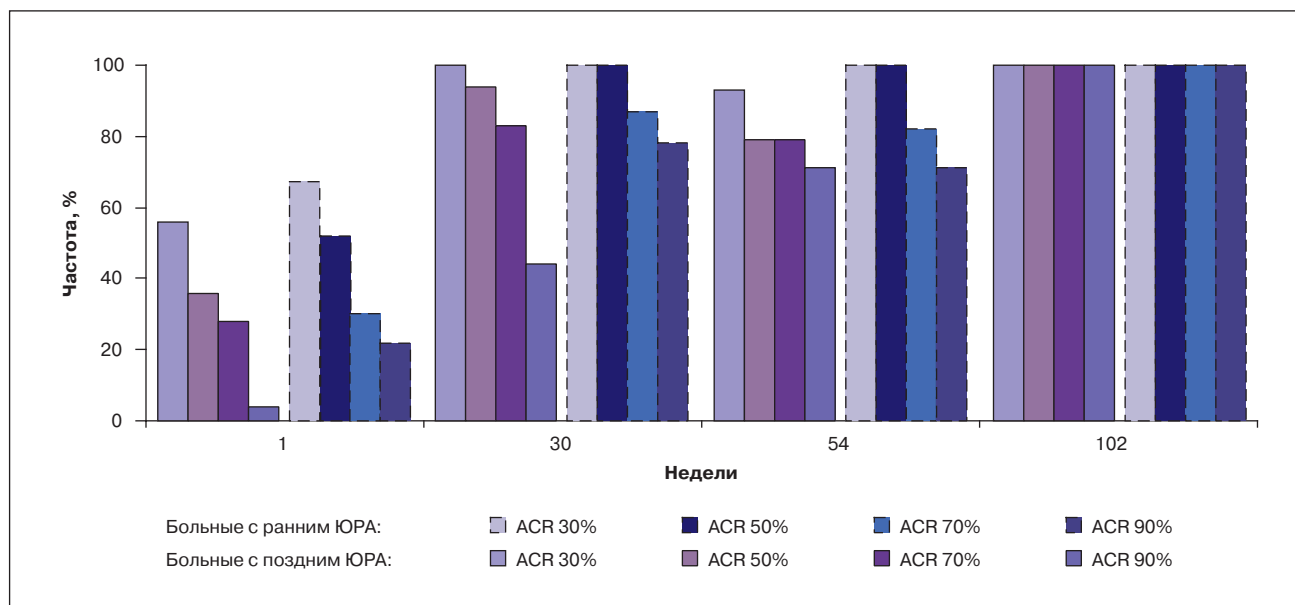
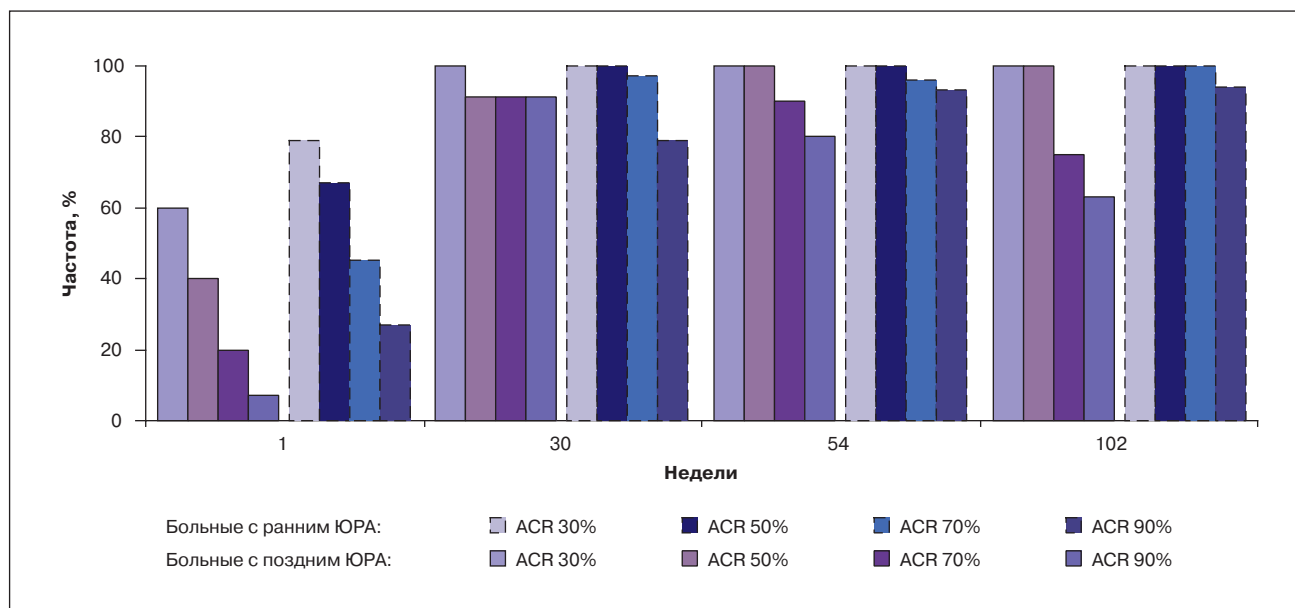


Таблица 6. Динамика лабораторных показателей активности у больных с ранним и поздним ЮРА на фоне лечения инфликсимабом

Показатель	Вариант ЮРА	Период наблюдения									
		исходно (n = 100)	1 нед (n = 100)	6 нед (n = 99)	14 нед (n = 92)	30 нед (n = 81)	54 нед (n = 69)	78 нед (n = 50)	102 нед (n = 47)		
Эритроциты, ×10 ¹² /л	ранний	4,3 (4; 4,6)	4,3 (4; 4,7)	4,5 (4,2; 4,8)*	4,5 (4,2; 4,8)	4,4 (4,2; 4,7)	4,3 (4,2; 4,7)	4,3 (4,2; 4,7)	4,5 (4,2; 4,7)		
	поздний	4,5 (4,2; 4,8)	4,6 (4,2; 4,9)	4,6 (4,3; 4,9)	4,5 (4,4; 4,9)	4,6 (4,3; 4,8)	4,5 (4,2; 4,8)	4,5 (4,2; 4,8)	4,5 (4,3; 4,9)		
Гемоглобин, г/л	ранний	111 (104; 121)	112 (104; 120)	122 (114; 128)***	123 (116; 128)***	128 (122; 132)***	129 (123; 136)***	128 (123; 134)***	129 (124; 136)***		
	поздний	117 (104; 125)	117 (109; 125)	120 (110; 126)	125 (114; 132)**	125 (118; 135)**	131 (118; 137)**	129 (121; 136)**	132 (127; 135)*		
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	ранний	9,8 (8; 12,4)	9,2 (7,5; 12,2)##	8,5 (7; 10,1)***	8,2 (6,9; 10)***	8,0 (7,0; 10,2)***	7,6 (6,6; 8,4)***	7,8 (6,6; 9,7)**	7,8 (6,8; 8,9)**		
	поздний	9,8 (7; 11,1)	8,1 (6,6; 9,9)**	7,9 (6,4; 9,4)**	7,5 (5,9; 8,6)**	7,6 (5,9; 8,8)**	7,1 (6,2; 8,6)*	7,1 (5,9; 7,9)***	7,1 (6; 7,5)*		
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	ранний	454 (365; 526)	421 (340; 526)	371 (323; 430)***	360 (300; 421)***	330 (295; 377)***	324 (300; 362)***	324 (309; 362)***	329 (313; 355)***		
	поздний	417 (376; 510)	402 (342; 506)	361 (313; 428)***	346 (321; 374)***	343 (313; 392)***	339 (257; 365)**	322 (245; 350)***	291 (253; 351)***		
СОЭ, мм/ч	ранний	29 (20; 40,5)	10 (5; 23)***	5,5 (3; 10)***	6 (4; 9)***	5 (3; 8)***	6 (4; 8)***	5 (3; 6)***	5 (3; 7)***		
	поздний	25 (13; 36)	10 (5; 24)***	8 (3; 20)***	6 (5; 13)***	6 (4; 13)***	6,5 (3; 11)**	5 (3; 7)***	6,5 (3; 12)***		
IgG, мг%	ранний	1230 (1010; 1460)##	1100 (906; 1325)#####	1085 (881; 1245)#####	1010 (874; 1180)#####	995 (873; 1165)#####	1070 (870; 1170)***	1075 (878; 1124)**	1090 (930; 1240)		
	поздний	1385 (1210; 2000)	1340 (1115; 1651)***	1340 (1070; 1540)***	1340 (978; 1520)**	1210 (1100; 1540)**	1195 (1017; 1460)*	1170 (950; 1410)	1225 (944; 1390)*		
IgM, мг%	ранний	148 (110; 192)##	160 (102; 210)	130 (102; 202)#	121 (96; 167)##	122 (102; 156)##	129 (108; 163)##	122 (108; 158)	131 (108; 169)		
	поздний	188 (145; 222)	178 (139; 231)	167 (132; 218)	160 (121; 244)	174 (137; 212)	190 (128; 256)	170 (121; 250)	133 (110; 173)		
СРБ, мг%	ранний	0,9 (0,3; 4)#	0,2 (0,1; 1,1)***	0,1 (0,1; 0,3)***	0,1 (0,1; 0,2)***	0,1 (0,1; 0,2)***	0,1 (0,1; 0,15)***	0,1 (0,1; 0,1)***	0,1 (0,1; 0,1)***		
	поздний	1,7 (0,8; 4,5)	0,3 (0,1; 1,2)***	0,1 (0,1; 0,8)***	0,1 (0,1; 0,2)***	0,1 (0,1; 0,2)***	0,1 (0,1; 0,2)***	0,1 (0,1; 0,1)***	0,1 (0,1; 0,1)**		

Примечание.
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ — по сравнению с показателем в группе пациентов с поздним артритом.

Рис. 7. Оценка эффективности лечения инфликсимабом по критериям АКР педи у больных с ранним и поздним олигоартритом на фоне лечения инфликсимабом



выше в сравнении с больными поздним ЮРА. На 2 году терапии у всех пациентов с ранним ЮРА отмечался отличный эффект на фоне лечения ингибитором ФНО α, большинство больных (94%) соответствовали критериям 90%-го улучшения. Среди всех детей с длительностью болезни более 2-х лет отличный эффект наблюдался лишь у 75% больных, а 90%-е улучшение зафиксировано у 63% пациентов.

Через 30 нед наблюдения стойкая клинико-лабораторная ремиссия зафиксирована у 50% больных в обеих группах; неактивная фаза болезни — у 37% с ранним олиго- и полиартритом и лишь у 7% детей с поздним артритом. Через 54 нед терапии ремиссия заболевания сохранялась у 89% детей с длительностью болезни до 2-х лет и только у 58% пациентов с поздним ЮРА (рис. 8). На протяжении второго года наблюдения у большинства больных ранним олиго- и полиартритом наблюдалась клинико-лабораторная ремиссия. У 25% детей с поздним ЮРА активность болезни так и не была купирована. После 15-й инфузии инфликсимаба стойкая клинико-лабораторная ремиссия сохранялась у 97% больных с ранним артритом и только у 72% детей — с длительностью ЮРА более 2-х лет.

Быстрое достижение лекарственной ремиссии на фоне терапии ингибитором ФНО α позволило большинству детей полностью отменить терапию глюкокортикоидами. Всем больным с ранним артритом, которым было проведено 9 инфузий препарата, преднизолон был полностью отменен, 2-м детям, у которых развилась вторичная резистентность к инфликсимабу, за время наблюдения доза глюкокортикостероидов для перорального приема была снижена в 2 и 4 раза, соответственно. В группе больных поздним ЮРА глюкокортикоиды для перорального приема были отменены 6 из 8, 2-м детям за 2 года терапии доза метилпреднизолона снижена до 1 и 4 мг, соответственно.

Побочные эффекты и отмена препарата

Результаты проведенного исследования показали, что большинство пациентов независимо от продолжительности болезни удовлетворительно переносили длитель-

Рис. 8. Частота достижения клинической ремиссии у больных с ранним и поздним ЮРА на фоне лечения инфликсимабом

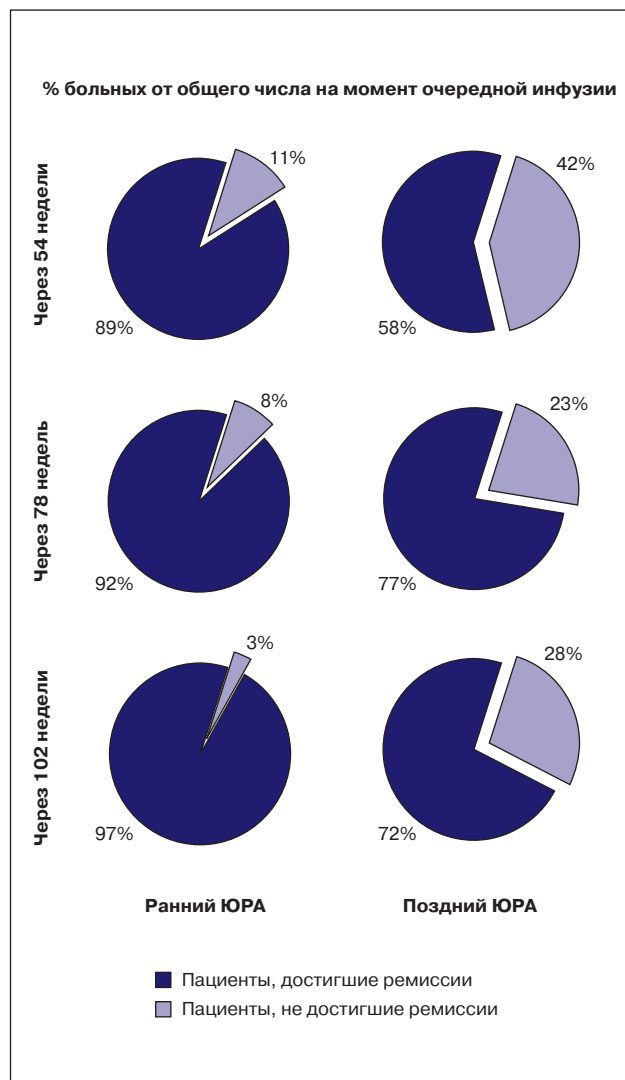




Таблица 7. Причины отмены инфликсимаба на различных сроках лечения

Причины отмены	Вариант ЮРА	Введения инфликсимаба														Всего, абс. (%)
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
Аллергическая реакция	ранний				1			1				2		1	5 (8)	
	поздний	1	3				1					1			6 (15)	
Вторичная неэффективность	ранний		1	2	2	1	1	3	1	2		1			14 (23)	
	поздний		1		3		1	1	3						9 (23)	
Первичная неэффективность	ранний														–	
	поздний		1												1 (2,5)	
Выраж туберкулиновых проб	ранний									1	1				2 (3)	
	поздний														–	
Отказ от лечения	ранний								1						1 (1,7)	
	поздний					1									1 (2,5)	

ное лечение инфликсимабом. Нежелательные эффекты на фоне терапии ингибитором ФНО α зафиксированы у 34 детей: у 14 (35%) — с поздним и у 20 (33%) — с ранним ЮРА. Инфекционные осложнения зарегистрированы у 18 (18%) пациентов. За время наблюдения у 23 (23%) больных отмечено развитие побочных эффектов на введение инфликсимаба. У 7 (33%) из них реакции купировались на фоне уменьшения скорости инфузии препарата или после внутримышечной инъекции антигистаминного препарата, у 16 (67%) — после внутривенного введения метилпреднизолона в дозе 125–250 мг. Серьезные побочные эффекты, потребовавшие отмены инфликсимаба, зафиксированы у 11 (11%) пациентов: у 5 — с ранним ЮРА и у 6 — с поздним. Из них 5 детям препарат был отменен из-за развития анафилактического шока во время очередного введения препарата, 1 ребенку — из-за гектической лихорадки, 1 — в связи с признаками удушья (обструктивными явлениями), 3 больным — в связи с неукротимой рвотой и острыми болями в животе и одному больному — по причине развития острого аллергического артрита.

За все время наблюдения инфликсимаб был отменен у 39 (39%) больных, включенных в исследование, из них у 23 (38%) — с ранним ЮРА и у 13 (33%) — с поздним артритом. Основными причинами отмены препарата явились тяжелые аллергические реакции и резистентность к терапии (табл. 7). В связи с развитием вторичной неэффективности инфликсимаб был отменен 23 пациентам: 14 — с ранним и 9 — с поздним артритом. Одному больному с поздним полиартритом терапия была прекращена после 3-го введения ингибитора ФНО α в связи с отсутствием эффекта от лечения. У 2 пациентов с ранним ЮРА лечение было прекращено в связи с выявлением выража туберкулиновых проб. В последующем этим детям была назначена специфическая терапия. Родители 2 детей отказались от дальнейших инфузий инфликсимаба через полгода и год наблюдения, соответственно, на момент последнего введения препарата у обоих больных регистрировалась клинико-лабораторная ремиссия.

Необходимо отметить, что статистически значимые различия между группами детей с различной длительностью болезни по числу нежелательных эффектов, инфекционных осложнений и трансфузионных реакций, а также

побочных эффектов, повлекших за собой отмену препарата, на фоне терапии инфликсимабом не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сделать ряд заключений. Инфликсимаб обладает выраженным противовоспалительным эффектом как у детей, страдающих ранним, так и поздним ювенильным ревматоидным артритом. Вместе с тем, скорость нарастания эффекта и его выраженность достоверно различаются у детей с различной продолжительностью болезни. У подавляющего большинства пациентов с ранним олиго- и полиартритом достоверное снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни отмечалось уже через неделю терапии, тогда как у детей с поздним ЮРА — только через 14 нед лечения. При раннем артрите полное восстановление функции суставов происходило в более короткие сроки, чем при позднем артрите и практически у всех детей (у 97 и 67% с ранним и поздним артритом, соответственно). Из этого следует, что состояние здоровья этих детей позволило им вести такой же образ жизни, как и их здоровым сверстникам, о чем свидетельствует полное восстановление здоровья по индексу CHAQ. Оценка эффективности лечения инфликсимаба по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов показала, что независимо от варианта ЮРА у детей с ранним олиго- и полиартритом отмечался более быстрый и выраженный терапевтический эффект. Препарат индуцировал развитие стойкой клинико-лабораторной ремиссии (по критериям АКР) у 97% больных ранним артритом в среднем через 14 нед лечения и лишь у 72% детей с поздним ЮРА — только через 30 нед терапии. Наряду с высокой терапевтической эффективностью инфликсимаб обладал хорошей переносимостью. Таким образом, быстрое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, полное восстановление функции суставов практически у всех больных, стойкий эффект препарата у пациентов с олиго- и полиартритом длительностью до 2-х лет свидетельствует в пользу целесообразности его назначения у детей на ранних стадиях ювенильного ревматоидного артрита в случае неэффективности метотрексата в течение 1–3 месяцев лечения.



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 спондиллоартрит; псориазический артрит; псориаз. Противопоказания. Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзотические белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондиллоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориазического артрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиерогенным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондиллоартрита, псориазического артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиерогенным 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 сыпородной болезни, головная боль, головокружение, приливы, инфекции дыхательных путей, синусит, одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз. Нечастые (>1:1000 - <1:100): абсцесс, целлюлит, грибковая инфекция, сепсис, бактериальная инфекция, туберкулез, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопатоз, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, периферический отек, эхиноз/гемастома, гипертония, гипотензия, обморок, пеллеи, тромбоз, брадикардия, сердцебиение, спазм сосудов, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия, нарастающая сердечная недостаточность, носовое кровотечение, бронхоспазм, плеврит, отек легких, запор, желудочно-пищеводный рефлюкс, хейлит, дивертикулит, нарушение функции печени, холецистит, грибковый дерматит/онихомикоз, экзема, себорей, буллезная сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алопеция, 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 (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, коццидиомикоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сыпородная болезнь, васкулит, панцитопения, демиелинизирующее заболевание (рассеянный склероз, ретробулбарный неврит), синдром Гийена-Барре, нейротит, чувство онемения или покалывания, эпилептические припадки, интерстициальный пневмонит/бронхит, панкреатит, васкулит (преимущественно кожный), гелит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности! Условия отпуска из аптек – по рецепту. Производитель: Селгекор Б.В., Эйндховен 101, 2333 СВ, Нидерланды. Примечание: По вопросам качества и побочного действия обращаться в ФГУН ГИСК им. Л.А. Тарасевича Роспотребнадзора по адресу: Москва 119002, пер. Свицкая-Вражек, д. 41, тел. (495) 241-39-22, факс (495) 241-92-38, или к представителю Производителя в России: ООО «Шеринг-Плау», часть MSD по адресу: Москва, 119049, ул. Шаболова, 10 стр. 2, тел. (495) 916-71-00, факс (495) 916-70-94. Внимание! Полную информацию о препарате Ремикейд® смотрите в инструкции по применению, вложенной в упаковку.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «Шеринг-Плау», часть MSD
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболова, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00
Факс: (495) 916-70-94

SP-PR-REM-10-02-10





СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. eds. Textbook of paediatric rheumatology, 2nd end. — New York: Churchill Livigstone, 2002.
2. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. — М.: Веди, 2007.
3. Алексеева Е. И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // Качество жизни. Медицина. — 2008; 1: 14–17.
4. Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // Med. Monatsschr. Pharm. — 2008; 31: 326–336.
5. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // JAMA. — 2005; 294: 1671–1684.
6. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // Lancet. — 2007; 369: 767–78.
7. Schett G. Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis // Autoimmunity. — 2008; 41: 224–229.
8. Алексеева Е. И., Шахбазян И. Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Аутоиммунные заболевания. — М., 2002. — 127 с.
9. El-Gabalawy H.S., Lipsky P.E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? // Arthritis Res. — 2004; 4 (2): 297–301.
10. 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.
11. 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.
12. Minden K., Niewerth M., Listing J. et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2002; 46: 2392–2401.
13. 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.
14. Feldman M., Brennan F., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // Ann. Rev. Immunol. — 1996; 14: 397–440.
15. Насонов Е. Л. Фактор некроза опухоли α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Российский медицинский журнал. — 2000; 8 (17).
16. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease // J. Pathol. — 2008; 214: 149–160.
17. Ackermann C., Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease. // Expert Opin. Ther. Targets. — 2007; 11: 1369–1384.
18. Smolen J.S., Han C., van der Heijde D.M. et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (6): 823–827.
19. Takeuchi T., Yamanaka H., Inoue E. et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J) // Mod. Rheumatol. — 2008; 18 (5): 447–454.
20. Pavelka K., Gatterova J., Tegzova D. et al. Radiographic progression of rheumatoid arthritis in patients from the Czech National Registry receiving infliximab treatment // Clin. Exp. Rheumatol. — 2007; 25 (4): 540–555.
21. Алексеева Е. И., Бзарова Т. 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): 22–29.
22. Алексеева Е. И., Алексеева А. М., Валиева С. И. и др. Влияние инфликсимаба на динамику функционального класса и рентгенологические изменения хрящевой и костной ткани суставов у больных с различными вариантами ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (4): 30–44.
23. Billiau A.D., Cornillie F., Wouters C. Infliximab for systemic onset juvenile idiopathic arthritis: experience in 3 children // J. Rheumatol. — 2002; 29: 1111–1114.
24. Honkanen V.E., Tynjala P., Vahasalo P. et al. Infliximab in juvenile arthritis: 1-year follow-up. American College of Rheumatology 66th, Annual Scientific Meeting. — New Orleans, 2002. — 1272 p.
25. Kimura Y., Imundo L.F., Li S.C. High dose infliximab in the treatment of resistant systemic juvenile rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology 65th, Annual Scientific Meeting. — San Francisco, 2001. — 1316 p.
26. Vougiouka O., Rizou S., Grafakou O. Infliximab and etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. The Athens experience // Ann. Rheum. Dis. — 2001; 60: 1117–1152 (Abstract P176).
27. Corona F., Scarazatti M., Dell'erra L. et al. Active refractory juvenile idiopathic arthritis: treatment with infliximab. Efficacy and safety // Ital. J. Pediatr. — 2004; 30: 165–168.
28. Mangge H., Heinzl B., Grubbauer H.M. et al. Therapeutic experience with infliximab in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis and uveitis // Rheumatol. Int. — 2003; 23: 258–261.
29. Olsen N.J., Stein C.M. New drugs for rheumatoid arthritis // New Engl. J. Med. — 2004; 350 (21): 2167–2179.
30. Alexeyeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M. et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in the treatment of active refractory juvenile rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2006; 65: 173–191.
31. Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И. и др. Эффективность лечения инфликсимабом суставных вариантов ювенильного ревматоидного артрита / Тезисы докладов XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2006: 351–352.
32. Денисова Р. В., Алексеева Е. И., Альбицкий В. Ю. и др. Качество жизни больных ювенильным артритом в условиях лечения химерными моноклональными антителами к ФНО α // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (3): 18–26.
33. Lovell D.J., Ruperto N., Cuttica R. et al. Randomized trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis [poster]. American College of Rheumatology 68th, Annual Scientific Meeting. — San Antonio, 2004 (Poster 523).
34. Allaart C.F., Breedveld F.C., Dijkmans B.A. et al. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the Best study // J. Rheumatol. Suppl. — 2007; 80 (10): 25–33.
35. Van der Kooij S.M., le Cessie S., Goekoop-Ruiterman Y.P. et al. Clinical and radiological efficacy of initial delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (7): 1153–1158.
36. Quinn M.A., Conaghan P.G., O'Connor P.G. et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduced magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. — 2005; 52 (1): 27–35.
37. Takeuchi T. Indications for and use of biologics in early rheumatoid arthritis based on the evidence // Nippon Rinsho. — 2009; 67 (5): 1043–1049.
38. Steinbrocker O., Traeger C.H., Batterman R.C. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis // J. Am. Med. Assoc. — 1949; 140: 659–662.
39. Wallace C.A., Ruperto N., Gannini E. et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // J. Rheumatol. — 2004; 31 (11): 2290–2294.

А.Б. Сугак, Е.И. Алексеева, И.В. Дворяковский

НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, Москва

Возможности эхокардиографии в диагностике поражений сердца у детей с системной красной волчанкой

Контактная информация:

Сугак Анна Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-26-01

Статья поступила: 30.04.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

Поражение сердца при системной красной волчанке (СКВ) встречается примерно у половины пациентов, однако в большинстве случаев оно протекает со стертой клинической симптоматикой и выявляется лишь при инструментальном обследовании. В исследовании проанализированы 40 детей с СКВ и 40 — условно здоровых. Признаки поражения перикарда выявлены у 50% пациентов с СКВ, поражение клапанов сердца (аортального и митрального) — у 23%, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца — у 33%, расширение его полости — у 20%, нарушение диастолической функции — у 12,5%, снижение сократимости миокарда — у 15%. В целом у обследованных детей и подростков с СКВ признаки поражения миокарда отмечались чаще, а вальвулита — реже, чем это описано у взрослых пациентов. Выявленные отличия в структуре поражения сердца могут отражать особенности течения болезни в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, системная красная волчанка, эхокардиография, перикардит, миокардит, эндокардит.

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое системное иммунное аутоагрессивное заболевание, при котором образующиеся органонеспецифические аутоантитела и иммунные комплексы приводят к развитию иммуногенного воспаления в разных органах. Поражение сердца (перикардит, миокардит, эндокардит) при СКВ встречается примерно у половины пациентов [1–3], однако в большинстве случаев оно протекает со стертой клинической симптоматикой и выявляется

лишь при инструментальном обследовании (электро- и эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии, ангиографии).

В последние годы доказано, что при СКВ происходит ускоренное развитие атеросклероза, приводящее к поражению коронарных артерий и инфаркту миокарда [2, 4, 5]. Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом и тромботическими осложнениями, занимают одно из первых мест (примерно

43

A.B. Sugak, Ye.I. Alekseyeva, I.V. Dvoryakovskiy

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

Opportunities of echocardiography in diagnostics of heart lesions in children with systemic lupus erythematosus

Heart lesions in systemic lupus erythematosus (SLE) are detected in a half of patients, but in most cases it has no clear clinical symptoms and can be revealed only during instrumental diagnostics. 40 children with SLE and 40 conditionally healthy children were examined in this study. The signs of pericardium lesion were detected in 50% of children with SLE, cardiac valves (aortal and mitral) — in 23% of patients, hypertrophy of myocardium of left ventricle — in 33%, dilatation of its camera — in 20%, disorders of diastolic function — in 12,5%, and decrease of contractility of myocardium — in 15%. In total, the signs of myocardium lesions were detected in children and adolescents with SLE more frequently, and valvulitis — rarely than in adults (according to literature data). Revealed differences in heart structure may reflect peculiarities of disease in children and adverse effects of immunosuppressive therapy.

Key words: children, systemic lupus erythematosus, echocardiography, pericarditis, myocarditis, endocarditis.



у 1/3 пациентов) в структуре летальности при СКВ [5, 6]. Аутоантитела при этом заболевании могут воздействовать на все структуры сердца, непосредственно поражая ткань-мишень или являясь триггером воспалительного процесса [2]. Наиболее часто в патологический процесс вовлекается перикард, реже — клапанный эндокард и миокард [1–3]. Клиническая картина СКВ у детей отличается более острым началом и тяжелым течением болезни с ранней и бурной генерализацией и менее благоприятным исходом, чем у взрослых. Вместе с тем у детей реже встречаются вальвулиты [1, 7]. Практически все исследователи отмечают, что распространенность сердечной патологии, обнаруженной посмертно, как правило, выше установленной при жизни [8, 9]. Это свидетельствует о необходимости целенаправленного поиска поражений сердца у больных СКВ для раннего их выявления, в том числе у пациентов без клинической симптоматики.

За последние десятилетия успехи в лечении позволили увеличить продолжительность и качество жизни пациентов с СКВ. С другой стороны, значительно улучшились возможности различных методов визуализации. Оба фактора могут изменить представления о распространенности и структуре патологии сердца при СКВ. Эхокардиография (ЭхоКГ) является наиболее широко используемым неинвазивным методом, позволяющим выявить поражение перикарда и клапанов сердца, оценить систолическую и диастолическую функцию, установить наличие легочной гипертензии [10]. У детей визуализация сердечных структур при трансторакальном исследовании, как правило, лучше, чем у взрослых, что в большинстве случаев позволяет избежать дополнительных инвазивных исследований. Однако до сих пор не разработаны четкие ультразвуковые диагностические критерии поражения перикарда и миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца у детей, что приводит к значительному разбросу данных о распространенности указанной патологии. Практически отсутствуют исследования, посвященные изучению структурно-функциональных характеристик миокарда у пациентов детского возраста с СКВ.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможностей современных ультразвуковых технологий в ранней прижизненной диагностике поражения сердца у детей с СКВ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В сплошное исследование включали всех детей с СКВ, поступавших в ревматологическое отделение НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН в период с 2005 по 2010 г. Диагноз СКВ устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов [11], диагноз «антифосфолипидный синдром» — по критериям международной группы экспертов (Miyakis S. и соавт., 2006 г.) [12].

Контрольную группу составили 40 условно здоровых детей, сопоставимых с пациентами основной группы по полу и возрасту, находившихся в НИИ педиатрии НЦЗД РАМН по поводу плановых малых хирургических вмешательств и не имевших признаков поражения сердечно-сосудистой системы по дан-

ным клинического осмотра, результатам ЭхоКГ и ЭКГ обследования.

При включении в исследование регистрировали возраст детей, пол, рост, массу тела. Площадь поверхности тела (ППТ, м²) рассчитывали по формуле Du Bois: $ППТ = M^{0,425} \times P^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4}$, где М — масса тела (кг), Р — рост (см). Индекс массы тела (ИМТ, кг/м²) рассчитывали по формуле: $ИМТ = M/P^2$, где М — масса тела (кг), Р — рост (м).

Клинико-лабораторное обследование пациентов с СКВ включало оценку активности и длительности болезни, определение маркеров воспаления в крови (СОЭ, число лейкоцитов, уровень С-реактивного белка и фибриногена в сыворотке крови), определение специфических антител (антинуклеарный фактор, антикардиолипидные антитела, антитела к одно- и двухцепочечной ДНК).

ЭхоКГ исследования осуществляли на ультразвуковых диагностических аппаратах Sonos 5500 (Agilent Technologies) и Sequoia 512 (Siemens) мультисекторными датчиками по стандартной методике. Измерения размеров ЛЖ сердца проводили в М-режиме в продольной парастернальной позиции, исследование кровотока — в режиме цветового, импульсного и непрерывно-волнового доплера, оценку состояния перикарда и клапанов сердца — в В-режиме. Небольшую регургитацию 0–I степени на трикуспидальном, легочном и митральном клапанах без структурных изменений створок считали физиологической, любую регургитацию на аортальном клапане — патологической. При оценке состояния перикарда регистрировали величину сепарации листков перикарда по передней и задней поверхностям сердца в фазу диастолы в продольной парастернальной позиции и в позиции по короткой оси сердца на уровне папиллярных мышц в В-режиме, а также сумму этих величин. Незначительным считали перикардальный выпот с суммой сепарации листков перикарда до 5 мм, умеренным — с суммой сепарации 5 мм и более [13].

Для оценки архитектоники ЛЖ сердца измеряли конечную диастолическую толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, см), конечный систолический (КСР, см) и конечный диастолический (КДР, см) размеры (диаметры) ЛЖ, конечную диастолическую толщину задней стенки ЛЖ (ТЗС, см). Рассчитывали конечный систолический (КСО, мл) и конечный диастолический (КДО, мл) объемы ЛЖ по формуле L. Teicholz: $КСО = [7/(2,4 + КСР)] \times КСР^3$ и $КДО = [7/(2,4 + КДР)] \times КДР^3$; диастолический индекс: $ДИ = КДО/ППТ$, мл/м²; массу миокарда (ММ, г) — по формуле R. B. Devereux: $ММ = 0,81 \times [1,04 \times (МЖП + ТЗС + КДР)^3 - КДР^3] + 0,06$. Массу миокарда ЛЖ индексировали с учетом роста ($ИММ = ММ/рост^{2,7}$, г/м^{2,7}) в соответствии с рекомендациями S. R. Daniels и соавт., что позволяло минимизировать различия, связанные с возрастом, полом и наличием избыточной массы тела [14].

Для оценки систолической функции ЛЖ сердца регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), рассчитывали фракцию выброса: $ФВ = (КДО - КСО)/КДО, \%$; ударный объем: $УО = КДО - КСО$, мл; минутный объем: $МО = УО \times ЧСС$, л/мин; сердечные индексы: $МО/ППТ$, л/мин/м² и $МО/масса\ тела$, л/мин/кг.



Диастолическую функцию ЛЖ сердца оценивали при доплеровском исследовании трансмитрального кровотока; регистрировали скорость раннего (Е, м/с) и позднего (А, м/с) диастолического наполнения ЛЖ, рассчитывали их отношение (Е/А). Нарушение диастолической функции по 1-му типу диагностировали при снижении отношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (критерии см. ниже).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 5.0 (StatSoft Inc.). В связи с тем, что распределение значений большинства количественных показателей характеризовалось как непараметрическое, данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентиль). Проверку гипотез о равенстве средних в независимых группах проводили с помощью U-теста Манна–Уитни. Связь учтенных в исследовании количественных показателей изучали с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции по Спирмену. Дискретные признаки представлены в виде частот (в %). Анализ различий частот в сравниваемых группах выполнен с помощью критерия Пирсона χ^2 , при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы 2×2 менее 5 — с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 40 детей с СКВ в возрасте от 6 до 17 лет. Из них 15 (37,5%) пациентов поступили впервые для уточнения диагноза и выработки тактики лечения, у 25 (62,5%) детей диагноз был установлен ранее.

Как видно из таблицы 1, большинство пациентов с СКВ (85%) составляли девочки. Особенности полового и возрастного состава основной группы отражают эпидемиологию болезни — подъем заболеваемости СКВ у детей отмечается с 8–9 лет и достигает максимальных показателей к 13–14 годам; соотношение между девочками и мальчиками среди больных в возрасте до 15 лет составляет в среднем 4,5:1 [1]. Различий по возрасту между детьми основной и контрольной групп не выяв-

лено. Вместе с тем у пациентов с СКВ были выше масса тела и ИМТ, а рост — ниже. Эти данные свидетельствуют о высокой распространенности среди детей с СКВ синдрома Кушинга: он диагностирован у 30 (75%) пациентов.

Признаки поражения перикарда обнаружены у 20 (50%) пациентов с СКВ. У 11 (55%) из них отмечен незначительный по объему перикардиальный выпот с суммой сепарации листков перикарда по передней и задней поверхностям сердца менее 5 мм, в 6 случаях сопровождавшийся уплотнением и/или утолщением листков перикарда. У 8 (40%) детей перикардиальный выпот был умеренным с суммой сепарации листков от 5 до 12 мм, в 5 случаях выпот сочетался с уплотнением и/или утолщением листков перикарда. У 9 детей при наличии выпота жидкость располагалась преимущественно по передней поверхности, у остальных — преимущественно по задней поверхности или равномерно по контуру сердца. Во всех случаях выпот был анэхогенным. У 1-й девочки (5%) уплотнение и утолщение листков перикарда не сопровождалось обнаружением выпота. В целом изменения листков перикарда обнаружены у 12 (60%) больных. Таким образом, для пациентов с СКВ характерны наличие незначительного или умеренного перикардиального выпота, уплотнение листков перикарда и их параллельное движение в М-режиме (рис. 1; А, Б). Случаев тампонады сердца и признаков констриктивного перикардита у обследованных не зарегистрировано.

При сопоставлении результатов ЭхоКГ исследования сердца и клинико-лабораторных данных у детей с СКВ установлено, что пациенты с признаками поражения перикарда были старше — медиана 15,3 (9,7; 17,2) года, с меньшей длительностью болезни 1,3 (0,3; 7,5) года, чем пациенты без указанных признаков, — соответственно, 13,8 (9,4; 17,3) и 2,9 (0,7; 8,3) лет ($p < 0,01/0,05$). Связи признаков поражения перикарда с показателями активности болезни (степенью ее активности, величиной СОЭ) не выявлено.

Перикардит — самое частое поражение сердца при СКВ как у детей, так и у взрослых; по данным разных авторов, оно встречается у 6–60% пациентов [1, 3, 10].

Таблица 1. Характеристика детей, включенных в исследование

Показатель	Контрольная группа (n = 40)	Больные СКВ (n = 40)
Мальчики/девочки	6/34	6/34
Возраст, годы	13,6 (12,1; 15,1)	13,9 (12,0; 15,9)
Масса тела, кг	46,5 (41,5; 53,8)	50,0 (40,5; 57,5)*
Рост, см	160 (152; 165)	152 (140; 160)*
ППТ, м ²	1,48 (1,34; 1,56)	1,46 (1,25; 1,58)
ИМТ, кг/м ²	18,8 (16,7; 20,3)	21,7 (19,2; 23,5)*
Длительность болезни, годы	–	1,5 (1,0; 2,9)

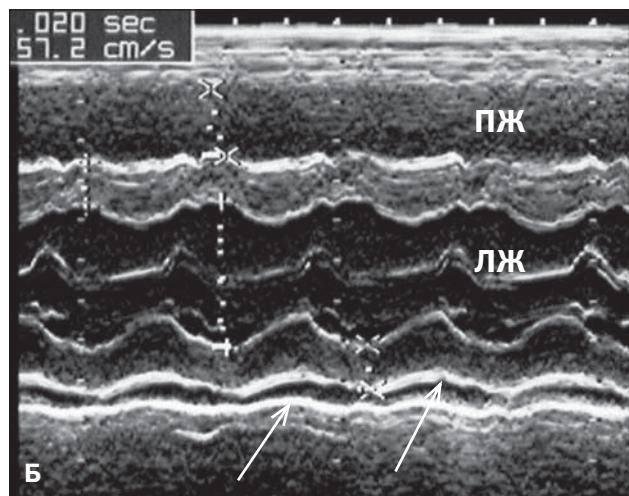
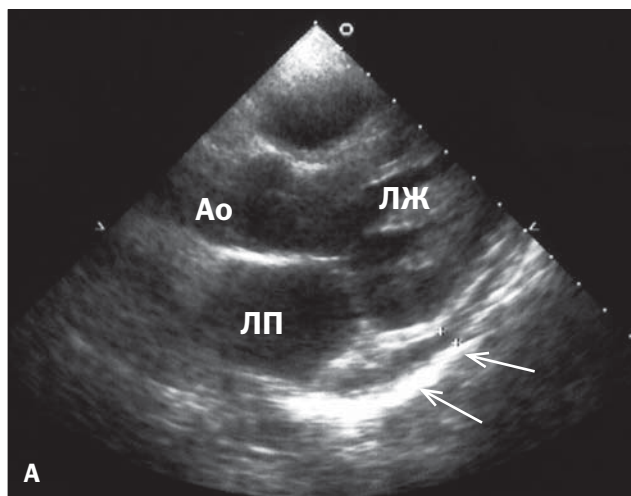
Примечание.

ППТ — площадь поверхности тела; ИМТ — индекс массы тела;

* — $p < 0,001$ по сравнению с показателем в контрольной группе.



Рис. 1. Перикардит при СКВ: листки перикарда уплотнены, незначительно утолщены (стрелки), небольшая сепарация листков перикарда по задней поверхности сердца (5 мм) сохраняется в фазу диастолы (А — продольная парастернальная позиция В-режим, Б — М-режим)



Примечание.

Ао — аорта; ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек; ЛП — левое предсердие.

Вместе с тем изменения перикарда выявляют при СКВ гораздо чаще — в 50–100% случаев, чем при аутопсии [8–10]. Обычно перикардит протекает клинически малосимптомно и даже бессимптомно, но у некоторых больных в остром периоде могут быть боли в области сердца, при аускультации выслушивается шум трения перикарда [1–3]. Перикардит при СКВ может быть сухим или выпотным, обычно — с упорно рецидивирующим течением. В редких случаях при массивном выпоте возможна угроза тампонады сердца, а при констриктивном перикардите могут сформироваться спайки в перикардиальной полости [1, 2, 10]. Некоторые исследователи отмечают, что у детей с СКВ чаще встречается утолщение листков перикарда без выпота [7, 15]. В настоящем исследовании, напротив, перикардиальный выпот встречался чаще, чем утолщение листков перикарда без выпота. Данные нашего исследования подтверждают хронический характер поражения перикарда при СКВ — у половины детей выпот располагался преимущественно по передней поверхности сердца, что может быть обусловлено наличием спаек в полости перикарда в результате рецидивирования воспалительного процесса.

Поражение клапанов сердца выявлено у 9 (23%) пациентов с СКВ: у 6 детей был поражен аортальный клапан, у 2 — митральный, у 1 ребенка были поражены 2 клапана — аортальный и митральный. В большинстве случаев (7 детей) отмечались уплотнение и краевое утолщение створок, сопровождавшееся у 6 детей регургитацией 0–I степени, и у 1 ребенка — без регургитации. Изменений архитектоники и показателей систолической и диастолической функции ЛЖ у этих пациентов не выявлено. У 2-х детей обнаружены изменения клапанов с умеренными нарушениями гемодинамики — у мальчика с утолщением створок аортального клапана

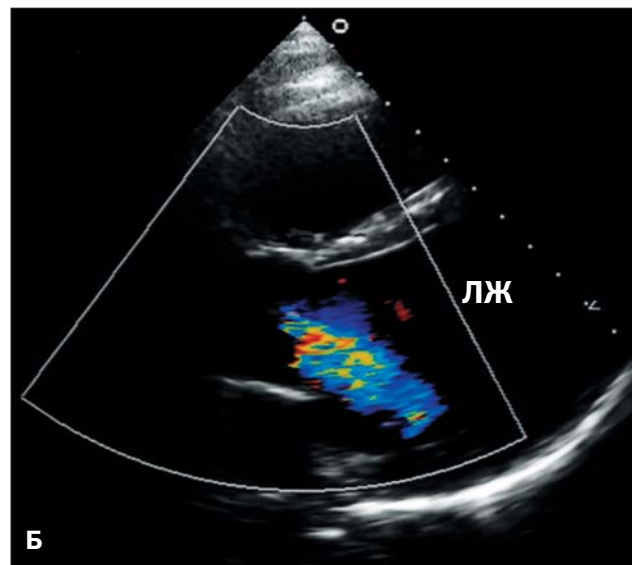
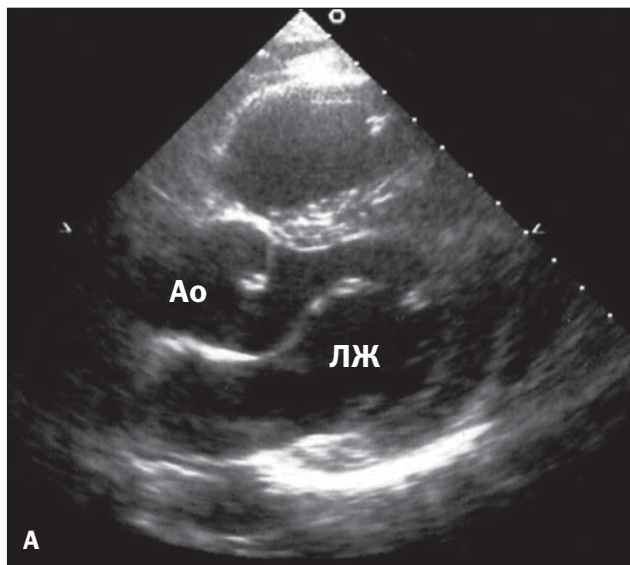
отмечалась регургитация II–III степени (рис. 2; А, Б), у девочки с утолщением створок митрального клапана — регургитация I–II степени. У обоих детей были выявлены дилатация камеры ЛЖ с увеличением диастолического индекса $> 72,3 \text{ мл/м}^2$ и гипертрофия стенок ЛЖ с увеличением ИММ $> 36,1 \text{ г/м}^{2,7}$ (о критериях см. ниже).

Классическое поражение сердца при СКВ — бородавчатый эндокардит Либмана–Сакса — у детей встречается не так часто, как у взрослых, и в основном протекает субклинически [1–3]. Морфологически он характеризуется образованием узелков фибриноидного некроза на базальной части створок митрального и аортального клапанов. ЭхоКГ описывает 2 типа структурных изменений при данной патологии — вегетации и утолщение створок. Трансторакальная ЭхоКГ позволяет выявить структурные нарушения клапанов и их недостаточность у 10–50% больных СКВ [10]. В проспективном исследовании I. Mouyssakis и соавт. (обследовано 342 пациента с СКВ) обнаружено, что частота поражения клапанов возрастает, а имеющиеся изменения прогрессируют с увеличением длительности болезни, ассоциируясь с ее активностью [16]. По мнению S. Rantapaa-Dahlqvist и соавт., помимо эндокардита Либмана–Сакса и инфекционного эндокардита, возможна еще одна причина изменений аортального клапана при СКВ — наличие атеросклероза, о чем косвенно свидетельствовал повышенный уровень холестерина и триглицеридов у таких пациентов [17].

По данным нашего исследования, у детей с СКВ патология клапанов сердца отмечалась реже (23%), чем у взрослых (30–50%) [10, 18], причем наиболее часто выявлялись изменения аортального клапана (у 18% пациентов), реже — митрального (у 8%). Типичным структурным изме-



Рис. 2. Поражение аортального клапана у ребенка с СКВ: А — краевое уплотнение правой коронарной створки (продольная парастернальная позиция, В-режим); Б — аортальная регургитация II степени в режиме цветового доплеровского картирования



Примечание.

Ао — аорта; ЛЖ — левый желудочек.

47

нением было уплотнение и краевое утолщение створок; характерных для бородавчатого эндокардита вегетаций в базальной части створок не выявлено. В исследовании А. Ф. Фатхутдиновой 61 ребенка с СКВ только у 7% пациентов отмечалось поражение аортального и митрального клапанов в виде утолщения створок и/или наличия патологической регургитации; вегетаций обнаружено не было [19]. Автор делает вывод, что эндокардит Либмана–Сакса у детей с СКВ в настоящее время встречается крайне редко, что может быть связано со своевременной диагностикой заболевания и ранним началом патогенетической терапии.

В последние годы наличие вальвулита при СКВ связывают с непосредственным воздействием на эндокард антифосфолипидных антител [2]. В настоящем исследовании среди пациентов с поражением клапанов ($n = 9$) антифосфолипидный синдром был выявлен у 2 детей с умеренными изменениями сердечной гемодинамики, у остальных 7 детей клинических и лабораторных признаков антифосфолипидного синдрома не обнаружено.

ЭхоКГ позволяет выявлять нарушения архитектоники, а также систолической и диастолической функций сердца, по которым косвенно можно судить о состоянии миокарда. Все структурно-функциональные показатели у детей значительно изменяются с возрастом, поэтому при анализе данных целесообразно использовать не абсолютные значения, а индексированные показатели. Перцентильный анализ распределения некоторых морфофункциональных показателей ЛЖ сердца у детей контрольной группы позволил установить следующие критерии нарушения его строения и функции:

- *расширение полости ЛЖ* — увеличение диастолического индекса $> 72,3$ мл/м² (более 95-го перцентиля);

- *гипертрофия миокарда ЛЖ* — увеличение индекса массы миокарда $> 36,1$ г/м^{2,7} (более 95-го перцентиля);
- *снижение сократимости миокарда* — снижение фракции выброса ЛЖ $< 61\%$ (менее 5-го перцентиля);
- *нарушение расслабления миокарда ЛЖ* — снижение отношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (E/A) $< 1,48$ (менее 5-го перцентиля).

На основании указанных выше критериев расширение полости ЛЖ было обнаружено у 8 (20%) пациентов с СКВ. В 1 случае увеличение ДИ сочеталось со снижением фракции выброса, у 2 больных — с нарушением функции расслабления ЛЖ. Гипертрофия миокарда ЛЖ отмечалась у 13 (32,5%) пациентов с СКВ. У детей с увеличенным индексом массы миокарда ЛЖ показатель ИМТ был выше, чем у детей без гипертрофии миокарда (табл. 2). В 2 случаях повышение индекса массы миокарда ЛЖ сердца сопровождалось нарушением диастолической функции; ее нарушение было обнаружено всего у 5 (12,5%) детей с СКВ. Снижение общей сократимости ЛЖ выявлено у 6 (15%) пациентов с СКВ; локальных нарушений сократимости миокарда ЛЖ нами не обнаружено. Кроме того, различий в возрасте, длительности и показателях активности болезни между подгруппами пациентов с ультразвуковыми признаками нарушения строения и функции ЛЖ и без таковых также не обнаружено (см. табл. 2).

Одной из причин, ведущих к нарушению архитектоники и функции миокарда ЛЖ при СКВ, может быть острый миокардит, который развивается у 5–15% больных [3, 10]. Клинически он характеризуется нарушениями ритма и проводимости, редко — развитием сердечной



Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с СКВ в зависимости от наличия или отсутствия Эхо КГ признаков поражения миокарда

Показатель	ДИ > 72,3 мл/м ²		ИММ > 36,1 г/м ^{2,7}		ФВ < 61%		Е/А < 1,48	
	нет (n = 32)	да (n = 8)	нет (n = 27)	да (n = 13)	нет (n = 34)	да (n = 6)	нет (n = 35)	да (n = 5)
Возраст, годы	13,6 (12,0; 16,3)	14,5 (11,7; 15,4)	13,5 (12,0; 16,3)	13,8 (11,4; 15,5)	14,8 (12,0; 16,3)	13,1 (12,0; 14,1)	14,1 (9,4; 17,3)	15,5 (10,1; 16,9)
ИМТ, кг/м ²	22,2 (20,5; 24,1)	18,2 (15,6; 20,5)**	21,2 (18,2; 23,0)	23,8 (20,8; 25,5)*	21,7 (19,4; 23,7)	20,9 (18,4; 23,3)	20,8 (19,2; 23,5)	21,4 (18,1; 22,3)
Длительность болезни, годы	1,8 (1,1; 2,9)	0,8 (0,4; 3,8)	1,7 (1,0; 2,9)	1,4 (1,1; 2,8)	1,7 (1,0; 2,9)	1,1 (1,1; 1,3)	1,9 (1,0; 2,9)	1,7 (1,3; 5,7)
Активность болезни, абс. (%)								
I степень	13 (41)	1 (12,5)	12 (44)	3 (23)	12 (35)	3 (50)	11 (31)	1 (20)
II–III степень	19 (59)	7 (87,5)	15 (56)	10 (77)	22 (66)	3 (50)	24 (69)	4 (80)

Примечание.

ДИ — диастолический индекс; ИММ — индекс массы миокарда ЛЖ; ФВ — фракция выброса; Е/А — отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ; ИМТ — индекс массы тела.

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с показателем в группе без соответствующего признака поражения миокарда.

недостаточности [1–3]. ЭхоКГ не может достоверно подтвердить наличие миокардита, однако стойкое снижение общей сократимости, а также сочетание снижения фракции выброса с расширением полости ЛЖ при отсутствии других возможных причин позволяют предположить диагноз. В нашем исследовании изолированное снижение фракции выброса (< 61%) обнаружено у 6 (15%) детей, в сочетании с расширением полости ЛЖ — у 1 (2,5%) ребенка с СКВ.

Нарушение локальной и общей сократимости миокарда ЛЖ также может быть результатом его ишемии вследствие поражения коронарных артерий. У взрослых пациентов с СКВ посмертные исследования выявили выраженные атеросклеротические изменения в них более чем в 50% случаев [6]. По мнению J. T. Cassidy и R. E. Petty, вовлеченность коронарных сосудов в патологический процесс при СКВ у детей недооценивается [3]. Причинами их ишемического поражения могут быть как прогрессирующий атеросклероз, так и аутоиммунный васкулит, связанный с наличием антифосфолипидных антител [2].

Еще одной, распространенной в популяции причиной нарушения строения и функции ЛЖ, является артериальная гипертензия [20]. В ответ на перегрузку давлением возникают гипертрофия кардиомиоцитов и увеличение продукции коллагена поддерживающей соединительной ткани сердца, что приводит к повышению жесткости миокарда, нарушению его диастолической, а затем и систолической функций [21]. При СКВ артериальная гипертензия обусловлена преимущественно развитием синдрома Кушинга и поражением почек. В нашем исследовании все пациенты с СКВ получали глюкокортикоиды, 20 (50%) обследованных постоянно получали антигипертензивную терапию; проявления синдрома

Кушинга имелись у 30 (75%) детей, волчаночного нефрита — у 15 (38%).

По данным патологоанатомических исследований, с внедрением стероидов в терапию СКВ произошли значительные изменения в структуре поражения сердца — уменьшилось число панкардитов, но вместе с тем в 5 раз увеличилась частота артериальной гипертензии, в 8 раз — застойной сердечной недостаточности [8, 9]. В настоящее время назначение глюкокортикоидов признано жизненно необходимым для пациентов с СКВ, но высокая частота поражения миокарда, выявленная у детей в нашем исследовании, свидетельствует о необходимости более жесткого контроля уровня артериального давления и состояния сердца в процессе лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что нарушения архитектоники и функции ЛЖ у детей с СКВ, выявляемые с помощью ЭхоКГ исследования, могут быть результатом не только воспалительного процесса, но и ишемии, а также ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии в связи с развитием синдрома Кушинга (рис. 3). Пациенты с такими отклонениями, как увеличение, гипертрофия стенок и дисфункция ЛЖ, независимо от вызвавших их причин, должны быть включены в группу риска развития застойной сердечной недостаточности. Они нуждаются в тщательном наблюдении и, возможно, дополнительном лечении, помимо терапии основного заболевания. В настоящем исследовании проведение ЭхоКГ позволило обнаружить у значительного числа детей и подростков с СКВ поражение перикарда и миокарда. Частота перикардитов была сопоставима, а частота нарушений структуры и функции ЛЖ

Рис. 3. Возможные причины и последствия нарушений архитектоники и функции миокарда ЛЖ при ревматических болезнях



Примечание.

ЛЖ — левый желудочек; ЗСН — застойная сердечная недостаточность.

сердца была выше, чем это описано у взрослых пациентов. Признаки вальвулита, напротив, отмечались реже, чем у взрослых, причем вегетаций, характерных для эндокардита Либмана–Сакса, ни в одном случае обнаружено не было. Перечисленные отличия могут

отражать особенности течения болезни в детском возрасте. В целом, высокая распространенность поражений сердца при СКВ свидетельствует о необходимости обязательного повторного проведения всем пациентам ЭхоКГ исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Подчерняева Н.С., Солнцева О.А., Соболева М.К., Щербанова М.Ю. Системная красная волчанка // Педиатрическая фармакология. — 2006; 3 (6): 21–28.
2. Tincani A., Biasini Rebaioli C., Taglietti M., Shoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and neonatal lupus // Rheumatology. — 2006; 45 (4): 8–13.
3. Cassidy J.T., Petty R.E. The textbook of pediatric rheumatology. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2001: 408–409.
4. Sherer Y., Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. — 2006; 2 (2): 99–106.
5. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Carrabba M. Cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid syndrome // Minerva Med. — 2003; 94 (2): 63–70.
6. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5 year period: a multicenter prospective study of 1000 patients // Medicine. — 1999; 78: 167–175.
7. Делягин В.М. Эхокардиография в диагностике поражения сердца при системной красной волчанке, склеродермии и дерматомиозите у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1982. — 24 с.
8. Doherty N.E., Siegel R.J. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus // Am. Heart. J. — 1985; 110 (6): 1257–1265.
9. Bulkley B.H., Roberts W.C. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients // Am.J. Med. — 1975; 58 (2): 243–264.
10. Maksimovic R., Seferovic P.M., Ristic A.D. et al. Cardiac imaging in rheumatic diseases // Rheumatology. — 2006; 45 (4): 26–31.
11. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. — 1997; 40 (9): 1725.

12. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome // J. Thromb. Haemost. — 2006; 4 (2): 295–306.
13. Вилкенсхоф У., Крук И. Справочник по эхокардиографии. — М.: Мед. лит., 2007. — 240 с.
14. Daniels S.R., Kimball T.R., Morrison J.A. et al. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease // Am.J. Cardiol. — 1995; 76 (10): 699–701.
15. Gunal N., Kara N., Akkok N. et al. Cardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus // Turk. J. Pediatr. — 2003; 45 (4): 301–305.
16. Moysakis I., Tektonidou M.G., Vasiliou V.A. et al. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution // Am.J. Med. — 2007; 120 (7): 636–642.
17. Rantapaa-Dahlqvist S., Neumann-Andersen G., Backman C. et al. Echocardiographic findings, lipids and lipoprotein (a) in patients with systemic lupus erythematosus // Clin. Rheumatol. — 1997; 16 (2): 140–148.
18. Roldan C.A. Diagnostic value of transesophageal echocardiography in Libman-Sacks endocarditis // Minerva Cardioangiol. — 2009; 57 (4): 467–481.
19. Фатхутдинова А.Ф. Поражение сердечно-сосудистой системы у детей с системной красной волчанкой и ювенильным дерматомиозитом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 24 с.
20. Levy D., Murabito J.M., Anderson K.M. et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy: clinical characteristics: the Framingham Heart Study // Clin. Exp. Hypertens. — 1992; 14: 85–97.
21. Lorell B.H., Carabello B.A. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection and prognosis // Circulation. — 2000; 102: 470–476.

Л.М. Огородова, Е.М. Камалтынова, И.А. Деев, Е.Г. Белоногова, О.С. Федорова, Д.С. Гонсорунова, С.Б. Дугарова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Эпидемиологические и клинические особенности атопического дерматита у детей, проживающих в регионе, эндемичном по описторхозу

Контактная информация:

Деев Иван Анатольевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета

Адрес: 634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2, тел.: (3822) 51-49-67, e-mail: ivandeyev@yandex.ru

Статья поступила: 29.03.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

Проведено сплошное одномоментное исследование в выборке школьников г. Томска (регион с низкой распространенностью описторхоза) и Томской области (сельские районы с высокой распространенностью описторхоза) с использованием русифицированной версии стандартизованного вопросника ISAAC. Помимо анкетирования обследование включало аллергологическую диагностику с использованием стандартной панели аллергенов. Распространенность симптомов атопического дерматита (АтД) не различалась у представителей обеих выборок, однако выявлены особенности клинического течения болезни в зависимости от места проживания и пола респондентов. Отмечена более ранняя манифестация АтД у школьников г. Томска по сравнению с их сверстниками, проживающими в сельской местности. Несмотря на отсутствие статистических различий в распространенности симптомов, уровень сенсibilизации в городской выборке детей был существенно выше, чем в сельской (60 и 30%, соответственно, $p = 0,001$), что, вероятно, свидетельствует о модификации активности аллергического воспаления при описторхозной инвазии и требует дальнейшего детального изучения.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, ISAAC, *Opisthorchis felinus*, сенсibilизация.

Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что распространенность аллергических болезней, в том числе и атопического дерматита (АтД), как в детской, так и во взрослой популяциях, ассоциирована с разными внешнесредовыми факторами [1–3]. Наиболее широкое распространение с целью изучения эпидемиологической характеристики АтД в детской популяции получил опросник ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood). Результаты исследований, проведенных с использованием опросника ISAAC, свидетельствуют о существенном различии распространенности АтД у детей разных стран: Норвегия — 20,8%,

Великобритания — 30%, Испания — 6,3%, Иран — 2%, Албания — 1% [4–6]. Такие особенности могут быть обусловлены климатическими, этническими факторами, частотой инфекций, особенностями образа жизни, а также распространенностью гельминтной инвазии, которая, по данным некоторых исследователей, способна модифицировать иммунный ответ при аллергической патологии [2, 7]. В соответствии с основными положениями «гигиенической гипотезы» D.P. Strachan (1989), а также результатами эпидемиологических исследований в популяциях, характеризующихся высоким уровнем гельминтных инвазий, следует ожидать

L.M. Ogorodova, Ye.M. Kamaltynova, I.A. Deyev, Ye.G. Belonogova, O.S. Fedorova, D.S. Gonsorunova, S.B. Dugarova

Syberian State Medical University, Tomsk

Epidemiological and clinical peculiarities of atopic dermatitis in children in endemic region with opisthorchiasis

The cross-sectional study of schoolchildren from Tomsk (the region with low prevalence of opisthorchiasis) and Tomsk region (rural places with high prevalence of opisthorchiasis) with Russian version of standardized questionnaire ISAAC was performed. The study included questionnaire poll and allergological diagnostics with standardized panel of allergens. Prevalence of atopic dermatitis (AtD) symptoms was not differing, but the peculiarities of clinical course of disease were revealed depending on the place of living and gender. The onset of AtD was earlier in schoolchildren from Tomsk compared to schoolchildren from rural places. Despite the absence of statistically significant differences in symptoms' prevalence, the level of sensitizing in children from the city was much higher than in village (60% and 30% correspondingly, $p < 0,001$). This fact shows modification of allergic inflammation during opisthorchiasis invasion and it needs further study.

Key words: children, atopic dermatitis, ISAAC, *Opisthorchis felinus*, sensitisation.



более низкие показатели распространенности аллергических болезней [8, 9].

Исследования распространенности АтД, проведенные в разных регионах Российской Федерации с помощью опросника ISAAC, также демонстрируют значительную вариабельность (от 9 до 25%) указанного показателя и его зависимость от места жительства респондентов [10–14]. В специальной литературе приведены данные о влиянии различных внешнесредовых факторов на клинические и иммунологические особенности АтД, однако анализа взаимосвязи распространенности дерматита в детской популяции с уровнем инвазии *Opisthorchis felineus* ранее не проводилось.

Согласно данным официальной медицинской статистики, на территории Томской области, расположенной в зоне крупнейшего Обь-Иртышского бассейна — природного очага описторхозной инвазии, до 80% коренного населения поражено описторхозом, что обусловлено диетическими традициями употребления в пищу сырой или термически недостаточно обработанной речной рыбы [13]. По результатам исследований, проведенных сотрудниками СибГМУ, фактическая распространенность инвазии достигает 32,8% у жителей сельской местности и 11,2% — у населения г. Томска. При этом аллергические заболевания у взрослых горожан встречаются значительно чаще, чем у жителей села (52,8 и 31,4%, соответственно) [14, 15, 17, 18]. В этой связи актуальным представляется изучение распространенности и клинической характеристики АтД у детей, проживающих в гиперэндемичных по гельминтной инвазии *Opisthorchis felineus* регионах.

Целью исследования явилось изучение распространенности АтД, особенностей его клинического течения и сенсибилизации у школьников, проживающих в регионах с низким (Томск) и высоким уровнем описторхозной инвазии (сельские районы Томской области).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучение распространенности АтД у школьников г. Томска и Томской области проведено при сплошном одномоментном исследовании в выборке сельских и городских детей:

1. Дети, проживающие в г. Томске (регион с низкой распространенностью описторхоза [8, 14, 18]) в возрасте:
 - 6–7 лет ($n = 2753$);
 - 13–14 лет ($n = 3534$);
2. Дети, проживающие в селах Томской области (районы с высоким уровнем распространенности описторхоза: Александровский, Молчановский, Каграсокский, Парабельский, Кривошеинский, Бакчарский [14, 17, 18]), в возрасте:
 - 6–7 лет ($n = 956$);
 - 13–14 лет ($n = 1068$).

Протокол эпидемиологического исследования утвержден на заседании Локального независимого комитета по этике при СибГМУ (№ 777, от 04.03.08 г.) и согласован с Департаментом здравоохранения и Департаментом общего образования Администрации Томской области. Исследование проведено в два этапа. В ходе скринингового исследования (первый этап), выполненного врачами-исследователями во всех участвующих в исследовании школах, проведено анкетирование родителей/официальных опекунов учащихся 1-х и 8-х классов 30 школ г. Томска и 21 сельской школы с использованием русифицированной версии стандартизованного вопросника ISAAC [16].

Анкета ISAAC представлена следующими вопросами, предусмотренными для изучения распространенности симптомов и клинических особенностей АтД у детей:

- вопрос 19 «У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая проявлялась и исчезала, по крайней мере, в течение 6 месяцев?»;
- вопрос 20 «За последние 12 мес была ли эта зудящая сыпь?»;
- вопрос 21 «Эта зудящая сыпь, поражала ли какие-нибудь из ниже перечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей?»;
- вопрос 22 «В каком возрасте эта зудящая сыпь появилась в первый раз?» (предусмотрен только в анкете для первоклассников);
- вопрос 23 «За последние 12 мес исчезала ли эта сыпь полностью?»;
- вопрос 24 «За последние 12 мес как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от зудящей сыпи?»;
- вопрос 25 «У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит?».

Положительный ответ на вопрос 19 — о наличии в анамнезе у ребенка зудящей сыпи в течение 6 мес, свидетельствовал о накопленной заболеваемости, а на вопрос 20 — о зудящей сыпи в последние 12 мес — о текущей заболеваемости АтД. Характерная для АтД локализация сыпи (флексуральная) определялась по утвердительному ответу на вопрос 21 о поражении данной зудящей сыпью локтевых и коленных сгибов, области впереди лодыжек, под ягодицами, вокруг шеи, глаз и ушей. Вопросы 23 (о наличии эпизодов полного исчезновения сыпи за последние 12 мес) и 24 (о частоте ночных пробуждений по причине зудящей сыпи за последние 12 мес) позволяли оценивать наличие ремиссии и тяжесть течения болезни. Распространенность врачебно-верифицированного диагноза АтД оценивали на основании вопроса 25 — относительно наличия в анамнезе у ребенка экземы, нейродермита или АтД. В ходе клинического исследования (второй этап) обследовано 235 школьников. В данный этап исследования включены пациенты, ответившие положительно на вопрос 20 (о зудящей сыпи в последние 12 мес): 123 школьника г. Томска и 112 учащихся сельских школ Томской области. Аллергологическая диагностика проведена методом *prick*-тестирования с использованием стандартной панели аллергенов (ALK ABELLO, Испания) бытовой, пыльцевой и эпидермальной групп; негативный контроль — 0,9% раствор хлорида натрия, позитивный контроль — раствор гистамина 10 мг/мл.

Полученные данные анализировали при помощи пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Отношения шансов (ОШ) оценивали при помощи программного продукта StatCalc 6.0 с использованием четырехпольных таблиц. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных показал, что наличие в анамнезе зудящей сыпи, появлявшейся и исчезавшей в течение 6 мес, отметили 8,8% школьников. При этом указанный симптом отмечался у 8,4% жителей города и 9,5% жителей районов области с высоким уровнем инвазии *Opisthorchis felineus*. Статистических различий распространенности симптомов АтД в исследуемой популяции школьников, проживающих в городе и селе, установлено не было ($p = 0,140$).

Симптомы дерматита, проявляющиеся в виде зудящей сыпи в течение последних 12 мес, зарегистрированы у 5,1% городских школьников и 5,5% респондентов села. При этом наличие клинических проявлений болезни, локализованных в области сгибов крупных суста-



вов, установлено у 3,1 и 2,9% городских и сельских детей, соответственно ($p = 0,324$). Распространенность врачом-верифицированного диагноза АтД также была идентичной у учащихся города и школ районов области с высоким уровнем инвазии *Opisthorchis felineus* (5,2 и 6,1%, соответственно, $p = 0,132$). Таким образом, статистически значимых различий в распространенности симптомов болезни у жителей г. Томска (регион с низкой частотой описторхозной инвазии) и сельских районов Томской области, где отмечена высокая распространенность инвазии *Opisthorchis felineus*, не установлено. Особенностью течения АтД у детей сельских районов можно считать более позднюю манифестацию заболевания: появление первых симптомов в возрасте старше 5 лет отмечено у 0,4% городских и 1,1% сельских школьников (ОШ 0,35; $p = 0,001$). Число ночных пробуждений, являющихся индикатором тяжести АтД в исследовании ISAAC, регистрировалось чаще у детей, проживающих в районах области с высоким уровнем инвазии *Opisthorchis felineus* в сравнении с городскими жителями (0,6 и 0,3%, соответственно; ОШ 0,43; $p = 0,031$). Следует отметить, что дети, проживающие в сельской местности, чаще достигали полной ремиссии болезни в сравнении с учащимися города: 4,1 и 1,6%, соответственно (ОШ 1,99; $p = 0,001$). Согласно результатам исследования, большая распространенность симптомов АтД характерна для школьников младших классов по сравнению с подростками. Приведенные данные свидетельствуют о наличии особенностей клинического течения болезни в зависимости от места проживания обследуемых лиц, при этом более тяжелое течение АтД и ранняя манифестация болезни

наблюдалась у детей, проживающих в г. Томске, в то время как у сельских школьников АтД чаще встречался в легкой форме с продолжительными ремиссиями. Распространенность симптомов АтД у девочек превышала таковую у мальчиков в обеих выборках (табл. 1, 2). Флексуальная локализация процесса и начало болезни в возрасте старше 5 лет более характерны для жительниц сельской местности (см. табл. 2). Среди школьников младших классов различий в распространенности симптомов АтД не установлено. У девочек-подростков, проживающих в районах области с высоким уровнем инвазии *Opisthorchis felineus*, симптомы АтД встречались чаще, чем у жительниц города аналогичного возраста — 10,3% в сравнении с 7,1% (ОШ 1,50; $p = 0,021$). Частота встречаемости диагноза АтД, верифицированного врачом, также была достоверно выше — 5,9 и 2,9% (ОШ 2,05; $p = 0,001$). У мальчиков, независимо от места их проживания, различий в распространенности симптомов болезни зафиксировано не было (см. табл. 1). Оценка распространенности «вероятного» диагноза АтД проводилась по сочетанию положительных ответов на вопросы 19, 20 и 21. В Томской области этот показатель составил 2,8%, а в г. Томске — 3,1% ($p = 0,645$), при этом у девочек он регистрировался чаще, чем у мальчиков — в 3,5 и 2,5% случаев, соответственно (ОШ 1,45; $p = 0,012$). При стратификации выборки по признаку региона проживания установлено, что в селе девочки (3,7%) чаще, чем мальчики (2,0%), имели «вероятный» диагноз АтД (ОШ 1,86; $p = 0,025$). Для городских детей значимых различий частоты этого показателя по гендерному признаку не установлено (см. табл. 1, 2). Полученные данные совпа-

Таблица 1. Распространенность симптомов АтД у мальчиков

Вопросы ISAAC*	Учащиеся 1-го класса, абс. (%)			Учащиеся 8-го класса, абс. (%)		
	Томск (n = 1384)	ТО (n = 470)**	p	Томск (n = 1788)	ТО (n = 547)**	p
19	156 (11,3)	44 (9,4)	0,262	79 (4,4)	31 (5,6)	0,291
20	100 (7,2)	28 (6,0)	0,375	45 (2,5)	13 (2,3)	0,824
21	68 (4,9)	14 (3,0)	0,111	21 (1,2)	7 (1,2)	0,923
19 + 20 + 21	68 (4,9)	14 (3,0)	0,111	20 (1,1)	7 (1,2)	0,954
23	72 (5,2)	24 (5,1)	0,823	57 (3,2)	11 (2,0)	0,127
25	119 (8,6)	41 (8,7)	0,931	43 (2,4)	13 (2,3)	0,895

Примечание.

Здесь и в табл. 2: * — интерпретация вопросов стандартизованного вопросника ISAAC представлена в разделе «численность выборок и методы исследования»; ** — районы Томской области (ТО) с высокой распространенностью описторхоза.

Таблица 2. Распространенность симптомов АтД у девочек

Вопросы ISAAC*	Учащиеся 1-го класса, абс. (%)			Учащиеся 8-го класса, абс. (%)		
	Томск (n = 1369)	ТО (n = 486)**	p	Томск (n = 1788)	ТО (n = 547)**	p
19	181 (13,3)	64 (13,2)	0,961	126 (7,1)	56 (10,3)	0,021
20	104 (7,6)	39 (8,0)	0,782	83 (4,7)	34 (6,2)	0,163
21	77 (5,7)	25 (5,2)	0,694	39 (2,2)	14 (2,6)	0,643
19 + 20 + 21	74 (5,4)	24 (4,9)	0,723	39 (2,2)	14 (2,6)	0,646
23	77 (5,7)	29 (6,0)	0,864	43 (2,4)	25 (4,6)	0,001
25	121 (8,9)	38 (7,8)	0,521	53 (3,0)	32 (5,9)	0,002





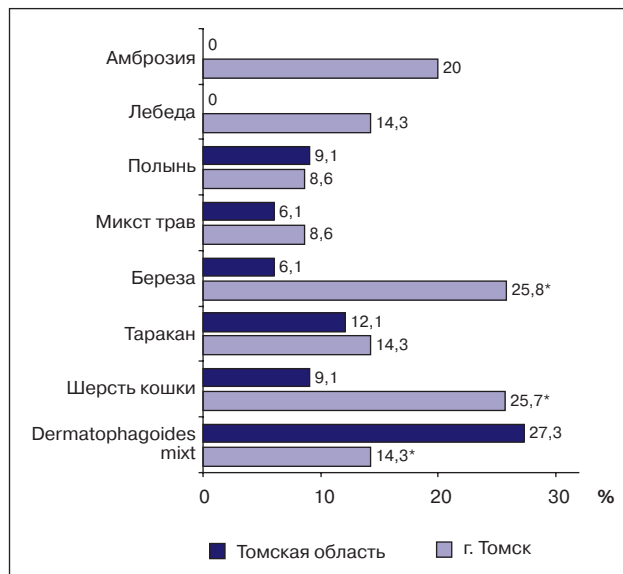
дают с результатами других исследований, выполненных с использованием опросника ISAAC в разных странах [4]. В ходе исследования проводился анализ частоты сопутствующих аллергических болезней у детей, имеющих, по данным скрининга, симптомы АтД. Так, сопряженность дерматита с бронхиальной астмой отмечалась у 13,6% городских школьников и у 29,9% сельских школьников (ОШ 0,50; $p = 0,034$). Сочетание симптомов АтД и аллергического ринита встречалось в одинаковом количестве случаев у городских детей (50,7%) и сельских (46,1%) школьников ($p = 0,483$).

Аллергологическое обследование пациентов с симптомами АтД, проведенное в рамках второго этапа исследования, продемонстрировало, что положительные аллергопробы имели 60% городских и 30% сельских школьников (ОШ 3,08; $p = 0,001$). Наиболее распространенными аллергенами являлись шерсть кошки, микст аллергенов клещей домашней пыли, пыльца березы и аллерген таракана. При этом спектр аллергенов значительно различался. Так, в городе преобладала сенсibilизация к шерсти кошки (25,7%) и пыльце березы (25,8%), тогда как у школьников сельской местности к смеси клещей, домашней пыли (27,3%) и аллергенам таракана (12,3%). Из аллергенов растительного происхождения у городских школьников зарегистрирована сенсibilизация к пыльце амброзии (20%), лебедеды (14,3%), полыни и миксту трав (8,6%); у сельских — к смеси трав (6,1%) и пыльце полыни (9,1%; рис.). Таким образом, уровень сенсibilизации в городской выборке детей был существенно выше, чем в сельской. Подобные данные получены нами ранее при проведении одномоментного исследования в сплошных выборках пациентов, проживающих в районах Томской области с высоким и низким уровнем распространенности инвазии *Opisthorchis felineus* [14]. Вероятно, модификация активности аллергического воспаления при описторхозной инвазии может быть обусловлена взаимоотношением разнополярных иммуногенных механизмов при атопии и гельминтозе, что требует дальнейшего детального изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hellriegel B. Immunoepidemiology — bridging the gap between immunology and epidemiology // Trends in Parasitology. — 2001; 17 (2): 102–106.
2. Cooper P.J., Baretto M.L., Rodrigues L.C. Human allergy and geohelminth infections: a review of the literature and a proposed conceptual model to guide the investigation of possible causal associations // British Medical Bulletin. — 2006; 79–80 (1): 203–218.
3. Dunne D.W., Riley E.M. Immunity, morbidity and immunoepidemiology in parasite infections // Parasite Immunology. — 2004; 26: 425–428.
4. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC // Lancet. — 1998; 351: 1225–1232.
5. Weinmayr G., Weiland S., Bjorksten B. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007; 176 (6): 565–574.
6. Williams H., Stewart A., Mutius E. Is eczema really on the increase worldwide? // J. Allergy Clin. Immunol. — 2008; 121 (4): 947–954.
7. Куропатенко М.В., Желенина Л.А., Безушкина Р.А. и др. Диагностические особенности бронхиальной астмы у детей с паразитозами // Аллергология. — 2006; 3: 10–20.
8. Strachan D.P. Hayfever, hygiene, and household size // BMJ. — 1989; 299: 1259–1262.
9. Yazdanbakhsh M., Matricardi P.M. Parasites and the hygiene hypothesis: regulating the immune system? // Clin. Rev. Allergy Immunol. — 2004; 26 (1): 15–24.
10. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет // Росс. аллерг. журнал. — 2008; 6: 3–11.

Рис. Спектр сенсibilизации у детей, имеющих симптомы АтД



Примечание.

* — $p < 0,05$ по сравнению с показателем сенсibilизации детей, проживающих в селах Томской области.

Таким образом, полученные нами эпидемиологические данные могут свидетельствовать о наличии некоторого вклада гельминтной инвазии *Opisthorchis felineus* в формирование особенностей течения АтД у детей, проживающих в гиперэндемичном регионе.

Исследование выполнено при поддержке гранта № 09-04-99045 р_офи по теме: «Роль антигенов *Opisthorchis felineus* в механизмах реализации клеточного иммунного ответа в регионах, гиперэндемичных по описторхозной инвазии».

11. Кондюрина Е.Г., Филатова Т.А., Елкина Т.Н. и др. Атопический дерматит у детей: современные эпидемиологические тенденции // Бюллетень СО РАМН. — 2004; 1 (111): 39–44.
12. Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Тяренькова С.В. Аллергические риниты у детей и подростков в Восточной Сибири: распространенность, этиологическая характеристика и взаимосвязь с бронхиальной астмой // Российская ринология. — 1998; 4: 4–10.
13. Профилактика паразитарных болезней при территории Российской Федерации: Санитарные правила и нормы. — М.: Минздрав России, 1997: 50–82.
14. Ogorodova L.M., Freidin M.B., Sazonov A.E. et al. A pilot screening of prevalence of atopic states and opisthorchiasis and their relationships in people of Tomsk oblast // Parasitology Research. — 2007; 5: 80–83.
15. Евдокимова Т.А., Огородова Л.М. Влияние описторхозной инвазии на клиническое течение и иммунный ответ при атопической бронхиальной астме у детей // Педиатрия. — 2005; 6: 12–17.
16. Гавалов С.М., Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н. и др. Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей. Адаптация программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей («ISAAC») в России. Пособие для врачей. — М., 1998. — 30 с.
17. Балашева И.И., Миронова З.Г. Особенности течения и терапии описторхоза у детей. — Томск: Томский университет, 1990. — 152 с.
18. Огородова Л.М., Федорова О.С., Фрейдin М.Б. и др. Характеристика эпидемиологических и молекулярных взаимоотношений аллергических и гельминтных болезней в эндемическом очаге описторхоза // Бюллетень сибирской медицины. — 2008; 4: 48–52.

Е.И. Алексеева, Р.В. Денисова, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, А.О. Лисицин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Ритуксимаб в педиатрической ревматологии

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 18.05.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

В статье представлен обзор литературы, посвященный роли В лимфоцитов в патогенезе ревматических заболеваний и применению химерных анти-CD20 моноклональных антител (ритуксимаба) для лечения системной красной волчанки, системных васкулитов, ювенильного дерматомиозита, ювенильного артрита у детей. Результаты исследований свидетельствуют о хорошей переносимости, эффективности и безопасности ритуксимаба в детской ревматологической практике.

Ключевые слова: дети, В лимфоциты, ритуксимаб, лечение, деплеция.

54

В развитии аутоиммунного процесса участвуют различные клетки иммунной системы. В лимфоциты играют центральную роль в патогенезе аутоиммунных болезней. Помимо синтеза аутоантител, В клетки участвуют в презентации антигенов и активации Т лимфоцитов [1–4]. 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 пре-, наивных и зрелых В лимфоцитов и клетках памяти и никогда — на плазматических и стволовых клетках [5–8]. Деплеция В клеток связана с механизмами антитело- и комплимент-зависимой цитотоксичности и апоптозом. В лимфоциты являются не только предшественниками плазматических клеток, но также выполняют роль антигенпрезенти-

рующих, цитокинпродуцирующих и регуляторных клеток иммунной системы [9]. В настоящее время проводятся исследования эффективности и безопасности ритуксимаба при различных аутоиммунных заболеваниях. В педиатрической ревматологии ритуксимаб не разрешен, поэтому в мире не проводились контролируемые исследования, а опубликованы только отдельные случаи и небольшие ретроспективные исследования по применению ритуксимаба для лечения системной красной волчанки, ювенильного дерматомиозита, ювенильного артрита и системных васкулитов.

Системные васкулиты характеризуются воспалением, ишемией и некрозом сосудистой стенки [10]. Для лечения тяжелых форм системных васкулитов применяют комбинированную терапию глюкокортикоидами и циклофосфамидом, в некоторых случаях в сочетании с сеансами плазмафереза [11–13]. Однако лечение

Ye.I. Alekseyeva, R.V. Denisova, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, A.O. Lisitsyn

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

Rituximab in pediatric rheumatology

The article presents literature review on the role of B-lymphocytes in pathogenesis of rheumatologic diseases and on the administration of chimeric anti-CD20 monoclonal antibodies — rituximab — for treatment of systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis, juvenile dermatomyositis, and juvenile arthritis in children. Results of studies showed that rituximab has good tolerability, efficacy and safety in children's rheumatologic practice.

Key words: children, B-lymphocytes, rituximab, treatment, depletion.



иммунодепрессантами может быть токсичным и повышает риск развития инфекционных заболеваний и новообразований [14, 15]. Комбинированная терапия сопровождается побочными эффектами у 25% пациентов уже в течение первого года ее проведения [16]. Несмотря на агрессивное лечение, не всегда удается достичь и ремиссии заболеваний [17–19].

Особого внимания заслуживает мультицентровое ретроспективное европейское исследование, в котором проводилась оценка безопасности и эффективности биологических агентов при системных васкулитах [20]. В данное исследование было включено 25 детей, 10 из них лечились ритуксимабом: 4 ребенка с васкулитом Вегенера, 1 — с узелковым полиартериитом и 5 — с неклассифицированным васкулитом. Ритуксимаб вводился из расчета 750 мг/м² поверхности тела (максимальная доза не превышала 1 грамм) дважды с интервалом в 14 дней (8 из 10 пациентов). Двое детей получали ритуксимаб еженедельно в течение 4 последовательных недель из расчета 375 мг/м² поверхности тела. Восемь из 10 пациентов также проводились инфузии циклофосамида; 6 — продолжили лечение иммунодепрессантами: микофенолата мофетиллом ($n = 2$), азатиоприном ($n = 2$), метотрексатом ($n = 1$), циклоспорином А ($n = 1$). Оценка эффективности проводилась по бирмингемской шкале активности васкулитов (Birmingham Vasculitis Activity Score — BVAS). У всех пациентов ($n = 10$), лечившихся ритуксимабом, через 23 (25; 75-й перцентиль 6; 46) мес терапии зарегистрировано снижение оценки активности по шкале BVAS с 9 (3; 32) до 4 (3; 12) баллов ($p = 0,028$). Необходимо отметить, что медиана суточной дозы кортикостероидов уменьшилась с 1 (0,3; 2) мг/кг массы тела в сутки до 0,4 (0,18; 1) ($p = 0,008$). Деплеция В лимфоцитов наблюдалась у всех детей через 2 нед после первой инфузии ритуксимаба. Через 17 (8; 24) мес число В-клеток нормализовалось. Важно отметить, что ни у кого не развилась гипогаммаглобулинемия. За период наблюдения серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Во время инфузии ритуксимаба один ребенок жаловался на головную боль, у одного — развился паронихий через 2 мес лечения, и один пациент умер от прогрессирующего интерстициального поражения легких и легочной гипертензии через 8 мес после начала анти-В-клеточной терапии. Таким образом, в данном исследовании удалось показать высокую эффективность ритуксимаба у детей с системными васкулитами. У взрослых пациентов лечение ритуксимабом индуцировало ремиссию у 50 из 54 больных системными васкулитами по данным 6 исследований [21–27]. Однако одно исследование показало низкую эффективность ритуксимаба в терапии ретроорбитальных гранул у больных с васкулитом Вегенера [22].

Ювенильный дерматомиозит — хроническое воспалительное заболевание кожи и скелетной мускулатуры [28]. В США заболевание встречается с частотой 2,5–4,1 случая на 1 млн детей [29] и является наиболее частым из числа воспалительных миопатий в детском возрасте. Лечение глюкокортикоидами позволило значительно уменьшить тяжесть течения ювенильного дерматомиозита [30]. Однако длительная терапия глюкокортикоидами

приводит к тяжелым осложнениям особенно в детском возрасте. В настоящее время не проведено рандомизированных контролируемых исследований эффективности и безопасности иммунодепрессантов для лечения ювенильного дерматомиозита. По данным ретроспективных исследований лечение метотрексатом и нормальным человеческим иммуноглобулином позволяет снизить дозу глюкокортикоидов и контролировать течение болезни [31]. Патогенез ювенильного дерматомиозита остается малоизученным. Установлено, что важную роль играет гуморальное звено иммунитета, что подтверждается наличием специфических аутоантител к мышечным волокнам у детей и взрослых с дерматомиозитом [32]. В настоящее время опубликованы случаи успешной терапии ритуксимабом взрослых пациентов с этим заболеванием [33–36]. Интерес представляет ретроспективное исследование эффективности и безопасности ритуксимаба у 4 детей с ювенильным дерматомиозитом в возрасте от 10 до 17 лет [37]. Продолжительность болезни до начала лечения ритуксимабом составила от 1,5 до 27 мес. Предшествующая терапия включала лечение преднизолоном ($n = 4$), метотрексатом ($n = 4$), нормальным человеческим иммуноглобулином ($n = 2$), гидроксихлорохином ($n = 2$), пульс-терапию метилпреднизолоном ($n = 2$). Все пациенты получили 4 инфузии ритуксимаба из расчета 375 мг/м² поверхности тела еженедельно. Перед каждой инфузией препарата предварительно вводился гидрокортизон (0,7–2 мг/кг массы тела) или дексаметазон (0,25 мг/кг). У трех из четырех детей лечение ритуксимабом индуцировало ремиссию болезни, у одного ребенка процесс прогрессировал. У двоих пациентов через 12 мес развился рецидив заболевания, в связи с чем был проведен повторный курс лечения ритуксимабом. У одного ребенка через год ремиссии удалось полностью отменить все лекарственные препараты. Необходимо отметить, что только у одного больного были выявлены специфические аутоантитела к миоцитам. Данное исследование доказывает, что лечение ритуксимабом может быть перспективным для детей с тяжелым течением ювенильного дерматомиозита, рефрактерного к стандартной терапии, вне зависимости от наличия специфических аутоантител.

Другим заболеванием при котором исследуется эффективность ритуксимаба является системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся активацией В лимфоцитов и продукцией аутоантител. Аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия — наиболее частые гематологические манифестации СКВ и встречаются у 20–40% и у 5–10% пациентов, соответственно [38]. В таких случаях больные обычно получают терапию глюкокортикоидами и нормальным человеческим иммуноглобулином. Однако при развитии резистентности к терапии назначают препараты второй линии и/или проводят спленэктомию [39]. Ритуксимаб вызывает деплецию В лимфоцитов, что позволяет успешно лечить гуморально-клеточные аутоиммунные заболевания, которым является СКВ. Различные исследования показали высокую эффективность ритуксимаба при лечении СКВ у взрослых пациентов [40].

В литературе имеется небольшое число публикаций, посвященных применению ритуксимаба при СКВ у детей

Таблица. Клинические случаи терапии ритуксимабом детей с СКВ

Автор (год)	Число пациентов (девочки/мальчики)	Симптомы	Предшествующая терапия	Протокол лечения ритуксимабом	Эффективность терапии ритуксимабом	Нежелательные явления
Leandro M.J. (2005) [41]	4 (4/0)	Сыпь, синдром Рейно, артрит, нефрит IV класса (n = 3), тромбоцитопения (n = 1)	Преднизолон, азатиоприн, микрофенолата мофетил, циклоспорин	2 дозы 50–1000 мг, интервал 14 дней, 2 дозы циклофосамида	Купировались артралгия, сыпь, тромбоцитопения, уменьшилась протеинурия	Не было
Nobili B. (2002) [42]	1 (1/0)	Аутоиммунная гемолитическая анемия	Преднизолон, иммуноглобулин человеческого нормальный, циклоспорин	2 дозы 375 мг/м ² поверхности тела, 1 раз в неделю	Ремиссия	Не было
Cate R. (2004) [43]	1 (1/0)	Тромбоцитопения	Преднизолон, азатиоприн, циклофосамид, иммуноглобулин человеческий нормальный	4 дозы 375 мг/м ² поверхности тела, 1 раз в неделю	Ремиссия	Не было
Edelbauer M. (2005) [44]	1 (1/0)	Активный нефрит и экстраренальные симптомы	Преднизолон, циклофосамид, микрофенолата мофетил	375 мг/м ² поверхности тела ежемесячно, 6 доз, затем 3 дозы ежеквартально	Ремиссия только экстраренальных симптомов	Не было
Marks S.D. (2005) [45]	7 (4/3)	Пневмонит (n = 2), нефрит, нейтропения (n = 2), сыпь (n = 2), панцитопения (n = 1)	Метилпреднизолон, циклофосамид	2 дозы 700 мг/м ² поверхности тела, 1 раз в 2 недели	У всех улучшение, у одного пациента обострение через год	Не было
Willems M. (2006) [46]	11 (11/0)	Нефрит IV/V классов (n = 8), панцитопения (n = 2), антитела к антипротромбину (n = 1)	Преднизолон, азатиоприн, циклофосамид, микрофенолата мофетил	2–12 инфузий в дозе 350–450 мг/м ² поверхности тела	Ремиссия нефрита (75%) и панцитопении (100%)	Лейкопения, тромбоцитопения, сепсис
Mepon S. (2007) [47]	1 (1/0)	Лихорадка, сыпь, артрит, нефрит IV класса	Преднизолон, циклофосамид, азатиоприн, микрофенолата мофетил	4 дозы 375 мг/м ² поверхности тела, 1 раз в неделю	Купировались артрит, сыпь, лихорадка. Уменьшилась протеинурия	Не было
Jansson A.F. (2007) [48]	2 (1/1)	Лихорадка, сыпь, артрит, тромбоцитопения, нефрит IV класса (n = 1), IIA (n = 1), псевдоопухоль головного мозга	Азатиоприн, циклофосамид, микрофенолата мофетил, преднизолон	1 курс — 3 дозы 375 мг/м ² поверхности тела 0, 7 и 90 день (n = 2), 2 и 3 курсы в той же дозе 0, 7 и 0, 14 день (n = 1)	Ремиссия 2 года, затем обострение, ремиссия после 2 курса 11 мес, обострение и ремиссия после 3 курса (n = 1), ремиссия 18 мес (n = 1)	Не было
Tzaribachev N. (2009) [49]	1 (0/1)	Лихорадка, сыпь, нефрит, цереброваскулит	Азатиоприн, циклофосамид, метилпреднизолон	1 доза 375 мг/м ² поверхности тела	Ремиссия экстраренальных симптомов	Не было
Abdwani R. (2009) [50]	1 (1/0)	Артрит, сыпь, лихорадка, гемолитическая анемия	Азатиоприн, преднизолон, микрофенолата мофетил, циклоспорин, иммуноглобулин человеческого нормальный, пульс терапия метилпреднизолоном	4 дозы 375 мг/м ² поверхности тела, 1 раз в неделю	Ремиссия	Не было



(табл.) [41–50]. Анализ серии клинических примеров детей с различными формами СКВ показал, что терапия ритуксимабом более эффективна у больных с кожными и суставными проявлениями болезни [41, 44, 45]. Клинический ответ, как правило, коррелировал с селективной деплецией В лимфоцитов в среднем через 4 нед после первой инфузии ритуксимаба [51]. Восстановление числа В клеток обычно наблюдалось через 6–9 мес от начала терапии, однако зависимость между числом В лимфоцитов и временем возникновения обострения заболевания не прослеживалась [41, 45, 51]. Инфузии ритуксимаба могут сопровождаться появлением лихорадки, сыпи, снижением артериального давления, что обусловлено повышением концентрации фактора некроза опухоли (ФНО) α и интерлейкина 6 из разрушенных В лимфоцитов [52]. Такие инфузионные реакции можно предотвратить введением небольших доз глюкокортикоидов. Несмотря на то, что пациенты, лечившиеся ритуксимабом, подвержены инфекционным заболеваниям, в большинстве представленных случаев не было зарегистрировано тяжелых вирусных, бактериальных или грибковых инфекций. Стоит отметить, что титр антител к вакцинальным штаммам не уменьшился [53].

Особого внимания заслуживает первое открытое исследование эффективности и безопасности ритуксимаба у детей с СКВ [45]. В исследование было включено 7 детей (4 девочки и 3 мальчика в возрасте от 7,7 до 16,1 лет) с СКВ, резистентной к стандартной иммуносупрессивной терапии. На момент начала исследования внутривенные инфузии метилпреднизолона в дозе 12–60 мг в сутки проводили троим больным, преднизолон в таблетках 15–40 мг в сутки получали 4, сеансы плазмафереза — 2, гидроксихлорохин — 4, азатиоприн — 2, микофенолата мофетил — 2 пациента. Ритуксимаб вводился внутривенно в дозе 750 мг/м² поверхности тела (100–1000 мг на введение) дважды с интервалом в 14 дней. Премедикация проводилась внутривенным введением метилпреднизолона в дозе 100 мг перед каждой инфузией препарата. Всем пациентам также внутривенно вводился циклофосфамид в дозе 500–700 мг на введение на 2 и 16 день и преднизолон в таблетках в дозе 30, 20 и 10 мг на 2, 3 и 4 день после инфузии ритуксимаба, соответственно.

Оценка эффективности проводилась по стандартизованному индексу активности СКВ BILAG (British Isles Lupus Assessment Group). Анализ результатов исследования показал, что через 6 мес лечения индекс BILAG достоверно снизился с 22 (14; 37) до 6 (4; 11) баллов ($p = 0,002$). На фоне лечения ритуксимабом значительно улучшились почечные функции, что позволило отменить гемодиализ двум детям с волчаночным нефритом. Сывороточная концентрация креатинина у этих больных снизилась с 273 и 195 мкмоль/л до 66 и 61 мкмоль/л, соответственно. Необходимо отметить, что на фоне лечения у всех детей повысилась сывороточная концентрация С3 и С4 компонентов комплемента ($p = 0,14$, $p = 0,3$), гемоглобина — с 88 (54; 121) до 110 (92; 133) г/л ($p = 0,02$), число тромбоцитов увеличилось с 84 (20; 451) до 250 (129; 471) $\times 10^9$ /л ($p = 0,02$), снизилась концентрация антител к двуспиральной ДНК ($p = 0,1$). В течение 12 мес от начала терапии ритуксимабом случаев

гипогаммаглобулинемии, требующих заместительной терапии нормальным человеческим иммуноглобулином выявлено не было. Деплеция В клеток у 5 детей через год лечения ритуксимабом сохранялась. У двух пациентов число клеток восстановилось, у одного из них позже было зафиксировано обострение болезни, что явилось показанием к проведению повторного курса лечения ритуксимабом. За время наблюдения случаев инфузионных реакций и инфекционных заболеваний зарегистрировано не было.

Особый интерес представляет ретроспективное исследование эффективности и безопасности ритуксимаба у 9 детей, больных СКВ с тромбоцитопенией и/или гемолитической анемией: 5 пациентов с тромбоцитопенией, 3 — с гемолитической анемией, 1 — с тромбоцитопенией и анемией [54]. Из них было 5 мальчиков, 4 девочки. Медиана возраста начала болезни составила 14 (8; 16) лет, медиана длительности болезни — 6 (2; 30) мес. До назначения ритуксимаба все пациенты лечились глюкокортикоидами, 5 детей получали также человеческий иммуноглобулин нормальный и гидроксихлорохин, 1 ребенок — азатиоприн и метотрексат. Медиана уровня гемоглобина составляла 78 (46; 110) г/л у 4 детей с гемолитической анемией, а медиана числа тромбоцитов — 32 (2; 75) $\times 10^9$ /л — у 6 детей с тромбоцитопенией. Ритуксимаб вводился внутривенно в дозе 375 мг/м² поверхности тела еженедельно в течение 4 нед или 500 мг/м² поверхности тела дважды с интервалом в 2 нед. Перед инфузией ритуксимаба проводилась премедикация ацетоминифеном, дифенгидраминам и гидрокортизоном. Полный ответ на терапию регистрировался при повышении числа тромбоцитов до и более 150 $\times 10^9$ /л, а уровня гемоглобина — до 120 г/л и более после инфузии ритуксимаба при сохранении этих показателей не менее 12 нед. Неполным ответ считали, если число тромбоцитов находилось в пределах 50–150 $\times 10^9$ /л, а уровень гемоглобина — в пределах 100–120 г/л в течение 12 нед после первой инфузии ритуксимаба.

Важно отметить, что через 2 (1; 12) нед лечения полный ответ был зарегистрирован у всех 5 пациентов с тромбоцитопенией. У 2-х детей обострение заболевания наблюдалось через 48 и 68 нед, соответственно. Благодаря повторному курсу лечения ритуксимабом удалось достичь ремиссии, которая сохранялась в течение 68 и 88 нед, соответственно. У троих больных ремиссия сохранялась через 32, 36 и 88 нед, соответственно.

У всех 4-х детей с гемолитической анемией полный клинический ответ был зарегистрирован через 4 (4–32) нед после первой инфузии ритуксимаба. Ремиссия болезни сохранялась через 24, 44, 84 и 100 нед наблюдения, соответственно. Доза кортикостероидов была постепенно снижена у всех детей. У троих больных преднизолон был отменен через 16, 20 и 28 нед от начала лечения ритуксимабом.

Через 2–4 нед после первой инфузии деплеция В лимфоцитов наблюдалась у всех пациентов. У 4-х больных число В клеток повысилось, у двоих из них позже (на 48 и 68 нед) развилось обострение болезни. У трех детей элиминация В клеток сохранялась 34 нед. У 6 детей наблюдалось снижение сывороточной концентрации IgG и у одного — IgM.



Необходимо отметить, что за время наблюдения только у одного ребенка развилась инфузионная реакция во время второго курса лечения ритуксимабом, которая характеризовалась лихорадкой, появлением зудящей папулезной сыпи и снижением артериального давления. Все явления купировались после введения дифенгидрамина. Несмотря на деплецию В-клеток и гипогаммаглобулинемию инфекционных заболеваний, требующих госпитализации или лечения антибактериальными, противогрибковыми или противовирусными препаратами, зарегистрировано не было. Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют высокую эффективность и безопасность ритуксимаба у пациентов, больных СКВ с тромбоцитопенией и гемолитической анемией, и возможность его применения при этих проявлениях заболевания.

Грозным осложнением СКВ является поражение почек. Лечение волчаночного нефрита включает глюкокортикоиды с циклофосфамидом, что с одной стороны не всегда эффективно, с другой может привести к малигнизации и развитию половой дисфункции, особенно у подростков [55]. В связи с этим немаловажный интерес представляет исследование эффективности и безопасности лечения ритуксимабом детей с волчаночным нефритом, резистентным к стандартной терапии [56]. В исследование было включено 18 детей (16 девочек и 2 мальчика). Средний возраст дебюта болезни составил $10,7 \pm 2,5$ года (25; 75-й процентиля 7; 14), средняя длительность болезни — $3,1 \pm 2,5$ года (2 мес — 8 лет), средний возраст на момент исследования — $14,2 \pm 3,3$ года. По данным нефробиопсии, у 7 детей был диагностирован IV класс волчаночного нефрита, у 2 — III класс, у 4 — сочетание IV и V классов. Все пациенты получали невысокую дозу глюкокортикоидов и гидроксихлорохин, 16 детей — циклофосфамид, 12 — микофенолата мофетил. Ритуксимаб вводился еженедельно 2 или 4 раза, в первый раз в дозе 188 мг/м^2 поверхности тела, а затем — в дозе 375 мг/м^2 . Премедикация проводилась дифегидрамином, ацетоминифеном и гидрокортизоном в дозе 50–100 мг перед каждой инфузией препарата. Длительность наблюдения составила $3,0 \pm 1,3$ лет (0,5; 4,8). Клиническая эффективность терапии ритуксимабом оценивалась по индексу активности СКВ (SLEDAI-2K).

Результаты исследования показали, что на фоне терапии ритуксимабом индекс активности уменьшился у всех больных ($p < 0,01$). Также было отмечено статистически значимое снижение сывороточной концентрации антител к двуспиральной ДНК и повышение содержания С3 компонента комплемента. У трех пациентов, находившихся на гемодиализе, было зарегистрировано улучшение. Одному ребенку удалось провести трансплантацию почки, другому — прекратить вентиляцию легких, благодаря купированию пневмонита, кардита, у одного пациента — купировались явления хореи, резистентной к антиконвульсантам. У 14 из 15 пациентов, не получавших гемодиализ, было зарегистрировано улучшение функций почек. У 7 детей прекратилась протеинурия, у 7 — ее выраженность уменьшилась. Необходимо отметить, что на фоне лечения ритуксимабом у большинства больных удалось снизить дозу глюкокортикоидов с 79 ± 29 до $13 \pm 2 \text{ мг/м}^2$ поверхности тела ($p < 0,001$).

Нежелательные явления включали: стафилококковый эндокардит с вегетациями на митральном и аортальном клапанах у одной пациентки (умерла во время открытой операции на сердце). Нетяжелые инфузионные реакции, такие как ринорея, кожный зуд, плохое самочувствие, которые купировались после внутривенного введения гидрокортизона, наблюдались у 50% больных.

Высокая эффективность и безопасность ритуксимаба у девочек с СКВ ($n = 11$) была также показана в другом многоцентровом ретроспективном исследовании. Анти-В-клеточная терапия индуцировала ремиссию у 6 из 8 пациенток с волчаночным нефритом и у 2 — с аутоиммунной цитопенией после 2–12 инфузий препарата в дозе $350\text{--}450 \text{ мг/м}^2$ поверхности тела. Высокий терапевтический эффект ритуксимаба позволил отменить глюкокортикоиды 5 детям и снизить их дозу 1 ребенку [46].

В другом ретроспективном исследовании проводилась оценка безопасности и эффективности ритуксимаба у 19 детей в возрасте от 6 до 16 лет с рефракторной к терапии СКВ [57]. У 15 из 19 больных был выявлен волчаночный нефрит II ($n = 4$), III ($n = 2$), IV ($n = 9$) классов. Ритуксимаб вводился дважды с интервалом в 14 дней в дозе 750 мг/м^2 поверхности тела. Большинство больных также лечились циклофосфамидом. Важно отметить, что все пациенты дополнительно получали преднизолон по схеме: 30 мг в первый день, 20 мг — на второй день и 10 мг — на третий день после введения ритуксимаба. Срок наблюдения составил от 6 до 38 мес. Уже через месяц лечения ритуксимабом активность болезни по шкале BILAG снизилась с 14 (3;43) до 6 (1;19) баллов ($p < 0,001$) и сохранялась низкой на протяжении последующих 10–37 мес. Достоверное улучшение почечных функций было отмечено через 3 мес, повышение концентрации гемоглобина, С3 и С4 компонентов комплемента, числа тромбоцитов и снижение концентрации антинуклеарных антител, антител к двуспиральной ДНК — через 1 мес лечения ритуксимабом. Важно отметить, что серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. У пяти детей за время наблюдения отмечались эпизоды герпетической инфекции.

Таким образом, результаты, полученные в проведенных исследованиях, свидетельствуют о том, что ритуксимаб способен индуцировать ремиссию у детей с резистентным волчаночным нефритом и может быть очень перспективным препаратом для его лечения.

С 2006 г. ритуксимаб официально разрешен FDA для лечения больных ревматоидным артритом, резистентным к терапии блокаторами ФНО α [58]. Эффективность ритуксимаба оценивалась в многочисленных плацебоконтролируемых исследованиях у взрослых больных. Контролируемых исследований эффективности и безопасности ритуксимаба у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) не проводилось. Существуют лишь отдельные сообщения об эффективности и безопасности этого препарата у детей с ювенильным артритом. В исследовании I. Foeldvari и соавт. эффективность и безопасность ритуксимаба оценивалась у 5 детей с полиартикулярным серонегативным ($n = 3$) и системным ($n = 2$) вариантами ЮИА [59]. У всех пациентов была неэффективна терапия одним ($n = 2$),





двумя ($n = 1$) или тремя ($n = 2$) блокаторами ФНО α . Средняя продолжительность болезни до начала терапии ритуксимабом составила 107 мес, средний возраст пациентов — 13,3 года, среднее значение СОЭ — 55 мм/ч, число суставов с экссудацией — 7,6; оценка врачом активности болезни по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составила 54 балла (мм), пациентом — 59 баллов, значение индекса функциональной недостаточности по опроснику СНАQ — 2,1 балла. Ритуксимаб вводился в дозе 687 мг/м² поверхности тела. Через 12 нед от начала терапии улучшение наблюдалось у 4 из 5 пациентов: среднее значение СОЭ снизилось до 33 мм/ч, число суставов с экссудацией — до 5,8, оценка врачом активности болезни по ВАШ — до 18 мм, пациентом — до 23 мм, среднее значение индекса функциональной недостаточности до 1,3 балла. Однако через 24 нед вновь отмечалось нарастание активности болезни. Нежелательные явления наблюдались у двоих больных: у одного — асептический некроз пяточной кости, у другого — миелодисплазия.

Самое продолжительное пятилетнее исследование эффективности и безопасности ритуксимаба у детей с ювенильным артритом проводится в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН. В настоящий момент опубликованы данные анализа эффективности и безопасности ритуксимаба у 55 детей с ювенильным артритом, рефрактерным к терапии иммунодепрессантами, глюкокортикоидами и блокаторами ФНО α , из них у 46 — с системным артритом, у 9 — с полиартритом [60]. Ритуксимаб вводился внутривенно в дозе 375 мг/м² поверхности тела 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель. Перерыв между курсами лечения составил 24 нед. Основная цель терапии была в достижении ремиссии. Критерии ремиссии включали: отсутствие активного синовита, системных проявлений заболевания, нормальные показатели СОЭ и сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ), отсутствие активности болезни по общей оценке врачом по ВАШ в течение 6 последовательных месяцев [61]. В соответствии с поставленной целью основанием для проведения повторных курсов лечения ритуксимабом явились: некупировавшиеся системные проявления, наличие суставов с активным артритом через 24 нед после курса лечения препаратом. У больных с уже достигнутой ремиссией показанием для повторного введения ритуксимаба являлись рецидив системных проявлений, нарастание активности суставного синдрома, повышение СОЭ, сывороточной концентрации СРБ. Один курс лечения ритуксимабом проведен 55 пациентам, 2 курса — 54, 3 курса — 42, 4 курса — 25 детям. В целом, анализ эффективности ритуксимаба у 55 больных показал, что через 24 нед лечения ремиссия заболевания была достигнута у 25%, а через 48 нед — у 52% пациентов. В течение 2 лет наблюдались 25 больных, 11 (44%) пациентов продолжали находиться в ремиссии, у 14 (56%) больных отмечалось повышение активности заболевания на 72 нед, что, как правило, проявлялось ограниченным суставным синдромом и незначительным повышением лабораторных показателей активности. Обострения тяжелых системных проявлений, полиартрита с выраженным нарушением функции не наблюда-

лось ни у одного больного. Всем детям с обострением заболевания был проведен 4 курс лечения ритуксимабом. К 96 нед наблюдения ремиссия заболевания была зарегистрирована у 24 больных. За время наблюдения трансфузионные реакции наблюдались у 30% детей во время первого курса терапии, у 17% — второго, у 12% — третьего, у 9% больных — во время четвертого курса лечения. К отдаленным нежелательным явлениям относились развитие инфекции ЛОР-органов, обострение герпетической инфекции, инфекции кожных покровов, острая очаговая пневмония, развитие нейтропении и снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов. Эффект полной элиминации В-клеток наблюдался через 1 нед после первого курса лечения препаратом и сохранялся через 24 нед у 91%, через 48 нед — у 75%, через 72 нед — у 80%, через 96 нед — у 79% пациентов. У остальных больных отмечалось повышение уровня В-клеток, однако четких корреляций между нарастанием уровня В-клеток крови и обострением заболевания выявлено не было.

В целом, результаты 2-летнего исследования показали, что ритуксимаб высоко эффективен у больных самыми тяжелыми вариантами ювенильного артрита, рефрактерными к лечению глюкокортикоидами, метотрексатом, циклоспорином, комбинированной иммуносупрессивной терапии, а также антиФНО-терапии. Препарат индуцировал ремиссию суставного синдрома и экстраартикулярных проявлений без назначения перорального преднизолона, что позволило избежать развития тяжелых, необратимых осложнений глюкокортикоидной терапии.

Известно, что ритуксимаб не зарегистрирован для лечения детей с аутоиммунными заболеваниями. Однако в литературе описывают случаи успешного применения препарата при этой патологии [62–65]. Интерес представляет исследование эффективности и безопасности ритуксимаба у 10 детей с аутоиммунными заболеваниями, рефрактерными к стандартной иммуносупрессивной терапии, которые включали полиартикулярный вариант ювенильного артрита ($n = 1$), системную красную волчанку ($n = 2$), ювенильный дерматомиозит ($n = 1$), васкулит ($n = 1$), синдром Эванса ($n = 3$), недифференцированное аутоиммунное заболевание ($n = 2$) [63]. Средний возраст дебюта болезни составил 11 (5; 20) лет, средняя длительность болезни — 5,2 (0,6; 17,3) года, средний возраст на момент исследования — 16 (9; 25) лет. Ритуксимаб вводился в дозе 375 мг/м² поверхности тела один раз в неделю в течение 4 последовательных недель. Больные продолжали получать иммунодепрессанты ($n = 7$) и глюкокортикоиды ($n = 8$). Необходимо отметить, что перед инфузией ритуксимаба пациентам не проводилась премедикация глюкокортикоидами, а только ацетаминофеном и дифенилгидрамино. Во время исследования наблюдались только нетяжелые инфузионные реакции, такие как снижение артериального давления, головная боль, боль в горле, тошнота, затруднение дыхания. Нежелательные явления купировались после уменьшения скорости инфузии ритуксимаба или после введения дифенилгидрамина и ацетаминофена.

Анализ результатов лечения показал, что у 9 из 10 пациентов было зарегистрировано улучшение клинических



и лабораторных маркеров активности заболеваний. Один пациент с СКВ не ответил на терапию ритуксимабом и умер от сердечной недостаточности (в связи с недостаточностью аортального клапана). Эффект терапии ритуксимабом позволил снизить дозу глюкокортикоидов на 81% с 0,75 (0,37; 0,91) до 0,14 (0; 0,2) мг/кг массы тела в сутки и отменить преднизолон 4 детям.

У всех больных на фоне лечения ритуксимабом была выявлена деплеция В лимфоцитов. Восстановление числа В клеток наблюдалось через 7 (6; 12) мес у 7 больных, у двоих эффект деплеции сохранялся даже через 60 и 174 мес, соответственно.

За время наблюдения статистически значимого увеличения частоты инфекционных заболеваний зарегистрировано не было. До терапии ритуксимабом число инфекционных заболеваний составило 2,4 случая на пациента в год, после лечения — 2,8. У одного больного развился флебит, у 1 — стафилококковый сепсис, у 1 — пневмония и герпетический кератит. Все случаи инфекционных заболеваний купировались после назначения этиотропной терапии.

Немаловажный интерес представляет также другое многоцентровое ретроспективное исследование эффективности и безопасности ритуксимаба у 64 детей с различными аутоиммунными заболеваниями [63]. Из них 19 детей было с СКВ, 15 — с системными васкулитами, 4 — с ювенильным идиопатическим артритом, 14 — с гематологическими заболеваниями и 12 — с другими аутоиммунными болезнями. Большинство детей получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м² поверхности тела. При СКВ полная ремиссия была достигнута у 18% детей, частичная — у 65%, прогрессирование болезни — у 12%. У пациентов с системным васкулитом полная ремиссия регистрировалась в 14% случаев, частичная — в 71%,

прогрессирование болезни — в 7%. Через 26 нед после первой инфузии ритуксимаба дозу глюкокортикоидов удалось снизить у 38% детей, а отменить — у 41% пациентов. Длительная деплеция В клеток сохранялась у 6 больных.

Заключение

Анализ результатов проведенных клинических исследований эффективности и безопасности применения химерных анти-CD20 моноклональных антител — препарата ритуксимаб, свидетельствуют о его высокой эффективности, достаточной безопасности при лечении детей с системными васкулитами, ювенильным дерматомиозитом, системной красной волчанкой, ювенильным артритом. Препарат индуцирует развитие ремиссии ревматических заболеваний, резистентных к стандартной терапии. Анализ немногочисленных данных об эффективности и безопасности ритуксимаба у детей показывает, что препарат назначался самым тяжелым больным с различными аутоиммунными заболеваниями, резистентными к терапии глюкокортикоидами и цитостатиками. У подавляющего большинства больных препарат был высокоэффективен, обеспечивал снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, способствовал восстановлению функции почек у больных с СКВ, давал возможность снижать дозу глюкокортикоидов и/или отменять их, а также воздерживаться от их назначения. Спектр нежелательных явлений был разным, что требует тщательного мониторинга больных. Высокая эффективность, удовлетворительный профиль безопасности свидетельствуют о том, что необходимо продолжать исследования возможности применения ритуксимаба у детей с аутоиммунными заболеваниями, особенно у тех, у кого не эффективна стандартная терапия иммунодепрессантами и глюкокортикоидами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

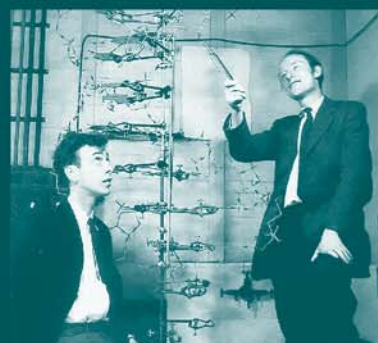
1. Noorchashm H., Noorchashm N., Kern J. et al. B-cells are required for the initiation of insulinitis and sialitis in nonobese diabetic mice // *Diabetes*. — 1997; 46: 941–946.
2. Chan O.T., Hannum L.G., Haberman A.M. et al. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus // *J. Exp. Med.* — 1999; 189: 1639–1648.
3. Takemura S., Braun A., Crowson C. et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis // *J. Immunol.* — 2001; 167: 1072–1080.
4. 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.
5. Wallace C.A., Sherry D.D. Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 1992; 19: 1604–1607.
6. Reiff A., Shaham B., Wood B.P. et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1995; 13: 113–118.
7. Balint G., Gergely P. Clinical immunotoxicity of antirheumatic drugs // *Inflamm. Res.* — 1996; 45: 91–95.
8. Flato B., Vinje O., Forre O. Toxicity of antirheumatic and anti-inflammatory drugs in children // *Clin. Rheumatol.* — 1998; 17: 505–510.
9. 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.
10. Brogan P.A., Dillon M.J. Vasculitis from the pediatric perspective // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2000; 2: 411–416.
11. Dillon M.J. Vasculitis treatment — new therapeutic approaches // *Eur. J. Pediatr.* — 2006; 165: 351–357.
12. Langford C.A. Small-vessel vasculitis: therapeutic management // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2007; 9: 328–335.
13. Wright E., Dillon M.J., Tullus K. Childhood vasculitis and plasma exchange // *Eur. J. Pediatr.* — 2007; 166: 145–151.
14. Brogan P.A., Dillon M.J. The use of immunosuppressive and cytotoxic drugs in non-malignant disease // *Arch. Dis. Child.* — 2000; 83: 259–264.
15. Jayne D. How to induce remission in primary systemic vasculitis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2005; 19: 293–305.
16. Jayne D. Novel therapeutic approaches in vasculitis treatment // *Pediatr. Nephrol.* — 2004; 19: 50.
17. Pavone L., Grasselli C., Chierici E. et al. Outcome and prognostic factors during the course of primary small-vessel vasculitides // *J. Rheumatol.* — 2006; 33: 1299–306.
18. Langford C.A., Talar-Williams C., Barron K.S. et al. Use of a cyclophosphamide induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse // *Am. J. Med.* — 2003; 114: 463–469.
19. Haubitz M., Koch K.M., Brunkhorst R. Survival and vasculitis activity in patients with end-stage renal disease due to Wegener's granulomatosis // *Nephrol. Dial. Transplant* — 1998; 13: 1713–1718.

Исторический прорыв в лечении ревматоидного артрита

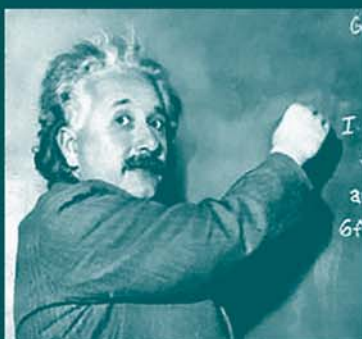


1475 – Леонардо да Винчи
сделал эскиз винтового
летательного аппарата

XXI
век



1953 – Джеймс Уотсон
и Фрэнсис Крик
открыли структуру ДНК



1905 – Альберт Эйнштейн
создал частную теорию
относительности



1961 – Юрий Гагарин
совершил первый
полет в космос



МАБТЕРА®
— РИТУКСИМАБ —

Создавая историю – достигаем успеха

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





20. Eleftheriou D., Melo M., Marks S. et al. Biologic therapy in primary systemic vasculitis of the young // *Rheumatology*. — 2009; 48: 978–986.
21. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab // *J. Intern. Med.* — 2005; 257: 540–548.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Pachman L.M. Juvenile dermatomyositis: immunogenetics, pathophysiology, and disease expression // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* — 2002; 28: 579–602.
29. Mendez E.P., Lipton R., Ramsey-Goldman R. et al. For the NIAMS Juvenile DM Registry Physician Referral Group. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995–1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry // *Arthritis Rheum.* — 2003; 49: 300–305.
30. Huber A., Feldman B.M. Long-term outcomes in juvenile dermatomyositis: how did we get here and where are we going? // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2005; 7: 441–446.
31. Stringer E., Feldman B.M. Advances in the treatment of juvenile dermatomyositis // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2006; 18: 503–6.
32. Targoff I.N. Myositis specific autoantibodies // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2006; 8: 196–203.
33. Levine T.D. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study // *Arthritis Rheum.* — 2005; 52: 601–607.
34. Chiappetta N., Steier J., Gruber B. Rituximab in the treatment of refractory dermatomyositis // *J. Clin. Rheumatol.* — 2005; 11: 264–266.
35. Noss E.H., Hausner-Sypek D.L., Weinblatt M.E. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis // *J. Rheumatol.* — 2006; 33: 1021–1026.
36. Dinh H.V., McCormack C., Hall S. et al. Rituximab for the treatment of the skin manifestations of dermatomyositis: a report of 3 cases // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2007; 56: 148–153.
37. Cooper M.A., Willingham D.L., Brown D.E. Rituximab for the Treatment of Juvenile Dermatomyositis // *Arthritis & Rheumatism*. — 2007; 56 (9): 3107–3111.
38. Schmugge M., Revel-Vilk S., Hiraki L. et al. Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus // *J. Pediatr.* — 2003; 143 (5): 666–669.
39. Arnal C., Piette J.C., Le'one J. et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases // *J. Rheumatol.* — 2002; 29 (1): 75–83.
40. Ng K.P., Cambridge G., Leandro M.J. et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007; 66 (9): 1259–1262.
41. Leandro M.J., Cambridge G., Edwards J.C. et al. B cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: A longitudinal analysis of 24 patients // *Rheumatology (Oxford)*. — 2005; 44: 1542–1545.
42. Nobili B. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for lifethreatening autoimmune hemolytic anemia in a patient with systemic lupus erythematosus // *Br. J. Hematol.* — 2002; 116: 465–467.
43. Cate R., Smiers F.J., Bredius R.G. et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory autoimmune thrombocytopenia in a girl with systemic lupus erythematosus // *Rheumatology (Oxford)*. — 2004; 43: 244.
44. Edelbauer M., Jungraithmayr T., Zimmerhackl L.B. Rituximab in childhood systemic lupus erythematosus refractory to conventional immunosuppression: case report // *Pediatr. Nephrol.* — 2005; 20: 811–813.
45. Marks S.D., Patey S., Brogan P.A. et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* — 2005; 52: 3168–3174.
46. Willems M., Haddad E., Niaudet P. et al. French Pediatric-Onset SLE Study Group. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus // *J. Pediatr.* — 2006; 148: 623–627.
47. Menon S., Hari P., Bagga A. Beneficial effects of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus // *Indian J. Pediatrics*. — 2007; 74: 79–82.
48. Jansson A.F., Wintergerst U., Renner E.D. et al. Rituximab-induced long-term remission in two children with SLE // *Eur. J. Pediatr.* — 2007; 166: 177–181.
49. Tzaribachev N., Koetter I., Kuemmerle-Deschner J. Rituximab for the treatment of refractory pediatric autoimmune diseases: a case series // *Cases Journal*. — 2009; 2: 6609 (URL: <http://www.casesjournal.com/casesjournal/article/view/6609>).
50. Abdwani R., Mani R. Anti-CD20 monoclonal antibody in acute life threatening haemolytic anaemia complicating childhood onset SLE // *Lupus*. — 2009; 18: 460–464.
51. Salama A.D., Pusey C.D. Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation // *Nature Clin. Prac. Nephrol.* — 2006; 2: 221–230.
52. Kunzmann V., Ruediger T., Hallek M. et al. Tumor cell agglutination and not solely cytokine release as mechanism of adverse reactions during anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab) treatment // *Blood*. — 2001; 98: 1991–1992.
53. Pescovitz M.D. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: History and mechanism of action // *Am. J. Transpl.* — 2006; 6: 859–866.
54. Kumar S., Benseler M., Kirby-Allen M. B-cell depletion for autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia in pediatric systemic lupus erythematosus // *Pediatrics*. — 2009; 123: 159–163.
55. Opastirakul S., Chartapisak W. Infection in children with lupus nephritis receiving pulse and oral cyclophosphamide therapy // *Pediatr. Nephrol.* — 2005; 20: 1750–1755.
56. Nwobi O., Abitbol L., Chandar J. et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus // *Pediatr. Nephrol.* — 2008; 23: 413–419.
57. Podolskaya A., Stadermann M., Pilkington C. B cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus // *Arch. Dis. Child.* — 2008; 93: 401–406.
58. Smolen J.S., Keystone E.C., Emery P. et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007; 66: 143–150.
59. Foeldvari I., Bica B., Dedeoglu F. Efficacy of rituximab in rf factor negative juvenile idiopathic arthritis [FRIO450] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (3): 502.
60. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009; 8 (5): 19–30.
61. Wallace C.A., Ruperto N., Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // *J. Rheumatol.* — 2004; 31 (11): 2290–2294.
62. Jansson A.F., Sengler C., Kummerle-Deschner J. B-cell depletion for autoinflammatory diseases in pediatric patients a retrospective study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (3): 300.
63. El-hallak M., Bryce A. Binstadt, Alan M. Clinical effects and safety of rituximab for treatment of refractory pediatric autoimmune diseases // *J. Pediatr.* — 2007; 150: 376–382.
64. Binstadt B., Caldas A., Stuart E. Rituximab therapy for multi system autoimmune diseases in pediatric patients // *J. Pediatr.* — 2003; 143: 598–604.
65. 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.



Н.И. Урсова

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Актуальные и нерешенные проблемы функциональных запоров у детей раннего возраста

Контактная информация:

Урсова Наталья Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии ФУВ, главный детский гастроэнтеролог МЗ МО

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 5, тел.: (495) 681-25-98

Статья поступила: 28.04.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

Изложены современные воззрения на проблему функциональных запоров у детей раннего возраста. Обсуждаются особенности пищеварения, кишечного микробиоценоза у здоровых младенцев, пути его коррекции; предложены принципы выбора определенных лекарственных препаратов, клиническая эффективность которых доказана на ранних этапах постнатального развития. Изложены преимущества осмотического слабительного — макрогол 4000 (Форлакс) в лечении функциональных запоров у детей.

Ключевые слова: дети раннего возраста, толстая кишка, функциональные нарушения, вскармливание, слабительные средства, макрогол, пробиотики.

63

В России и в других экономически развитых странах мира хронические запоры у детей являются одной из социальных и медицинских проблем. Последние эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой распространенности указанного заболевания, что предопределяет повышенный интерес исследователей к решению этого вопроса [1–3]. Многие пациенты отличаются незрелостью мотивационных механизмов обращения за медицинской помощью, поэтому оценить истинную распространенность функциональных запоров среди детей и подростков довольно трудно. Однако очевидно, что симптомы хронического запора оказывают

глубокое негативное влияние на качество жизни детей и их повседневную активность. Ухудшение контроля за актами дефекации приводит к социальной дезадаптации и, в конечном итоге, к самоизоляции больных [4]. Количество доказательных данных о предполагаемых ранних факторах риска запоров в детском возрасте ограничено. Остающиеся дискуссионными вопросы обусловлены в основном односторонней ориентацией врачей-педиатров на факт установленных моторно-тонических дисфункций толстой кишки и ее сфинктерного аппарата без учета многофакторной зависимости данного комплекса клинических симптомов и того, что он является

N.I. Ursova

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Scientific Clinical Institute

Actual and unsolved problems of functional constipations in infants

The article presents modern point of view on the problem of functional constipations in infants. It describes peculiarities of digestion, intestinal micro biocenosis in healthy infants, the ways of its correction. Author indicates principles of choice of defined drugs effective on early stages of postnatal development. The advantages of osmotic laxative — macrogol 4,000 (Forlax) in treatment of functional constipations in children are presented.

Key words: infants, large intestine, functional disorders, nutrition, laxatives, macrogol, probiotics.



результатом генетической предрасположенности, воздействия психосоциальных факторов, личностных особенностей и межличностных отношений ребенка [5, 6]. Очень мало сведений о внедрении в практическое здравоохранение методов аналитической эпидемиологии. Крайне редко количественно рассчитываются факторы риска, влияющие на возникновение функциональных нарушений или хронических болезней толстой кишки. Особый интерес вызывает изучение причинно-следственных связей между нарушениями кишечной микрофлоры, функциональными расстройствами билиарного тракта, поджелудочной железы, тонкой и толстой кишки.

Не все стороны этих вопросов освещены адекватно и не все результаты клинических исследований могут быть признаны доказательными. Несомненно, новые данные в этой области позволят повысить прогностическую оценку качества здоровья больных детей.

Течение функциональных нарушений толстой кишки крайне разнообразно и подробно не изучено, особенно у детей младших возрастных групп. Физиологические подходы в младенчестве довольно сложны и связаны с трудностями объективной оценки изменений, происходящих в детском организме. Между тем имеются доказательства того, что определяющими факторами высокой распространенности функциональных расстройств кишечника являются возрастные физиологические особенности, обусловленные интенсивными изменениями в процессе раннего онтогенеза, а также структурной и функциональной незрелостью отдельных органов и систем.

Несмотря на существенные достижения в гастроэнтерологии, вопросы диагностики и лечения патологии толстой кишки остаются сложной проблемой, решение которой невозможно без глубокого изучения анатомо-топографических и морфофункциональных особенностей толстой кишки. Причем такое деление соответствует как диагностическим, так и терапевтическим задачам.

Современный уровень знаний дает основание считать, что завершающая фаза функционального созревания кишечника начинается при рождении ребенка [7]. Исследования последних лет убедительно подтвердили факт регуляции развития кишечника при участии амниотической жидкости, молозива, грудного молока, микрофлоры, циркулирующих в крови факторов роста, глюкокортикоидов и других эндогенных факторов [8]. Амниотрофное питание происходит путем заглатывания плодом амниотической жидкости и имеет важное значение в последующей адаптации новорожденного к энтеральному лактотрофному питанию. Основное предназначение первого — стимуляция дифференцировки слизистой оболочки кишечника, синтеза пищеварительных ферментов и гормонов желудочно-кишечного тракта, моторики плода. Что касается грудного молока, то с недавнего времени большое внимание стали уделять его защитным компонентам, действие которых определяется разными механизмами, включающими стимуляцию роста бифидобактерий и лактобацилл, активизацию местного иммунного ответа, благоприятным влиянием на эпителий, слизь пищеварительной системы и др. [9, 10].

К нормальным анатомо-физиологическим особенностям кишечника относится большая у младенцев, чем у взрослых, длина и площадь его поверхности; это благоприятно для детского организма, так как способствует максимальному участию ферментных систем в процессах пищева-

рения, всасывания и секреции [11, 12]. Слизистая оболочка кишечника обладает большей проницаемостью и, соответственно, не обеспечивает надежную адаптацию пищеварения к постоянным изменениям в питании и неблагоприятным внешним воздействиям [13]. Это актуально в связи с тем, что у младенцев и детей раннего возраста возникает адаптационная уязвимость организма, которая может служить предпосылкой к развитию патологических состояний, в частности эндогенной интоксикации и пищевой аллергии.

Наличие длинной брыжейки создает угрозу инвагинации всех слоев кишечной стенки, иногда на большом протяжении. Слепая кишка абсолютно и относительно короче и расположена выше. Нет четкой границы между слепой кишкой и аппендиксом; она появляется лишь на 2–4 году жизни ребенка. В ободочной кишке гаустрация и складчатость практически отсутствуют, отмечается более длинная сигмовидная кишка с длинной брыжейкой. Складчатость слизистой оболочки прямой кишки появляется только после 6–12 мес жизни, а изгибы — после 2–3 лет. В кишечнике детей раннего возраста наблюдается слабая миелинизация нервных волокон и сплетений, что способствует возникновению функциональных нарушений [11, 12].

В первые 2–3 года жизни ребенка совершенствуется иннервация пищеварительного тракта за счет дифференцировки вагусной и симпатической систем. Исследования И.П. Разенкова показали, что центральные рефлекторные механизмы по своей значимости преобладают в начальном отделе пищеварительного тракта и убывают в каудальном направлении [14], гормональные механизмы — в «средней» части желудочно-кишечного тракта, а в дистальных его отделах наиболее выражены локальные механизмы регуляции. Возможно, этим «законом градиента механизмов регуляции» можно объяснить высокую частоту дисфункций у детей первого полугодия жизни (обусловлена функциональной незрелостью вегетативной нервной системы и ферментативной недостаточностью).

Толстая кишка справедливо рассматривается как открытая система: пищевые остатки поступают в нее с одного конца, а фекалии выходят из другого. Большую часть экскретируемого кала составляет вода (72–78%), но главным компонентом его твердого содержимого являются бактерии [15]. По анатомическим и микробиологическим характеристикам проксимальные отделы кишки (слепая, восходящая) и дистальные ее отделы (нисходящая, сигмовидная/прямая) резко отличаются друг от друга. Переваренные остатки пищи, поступившие в слепую кишку, содержат в большом количестве бактерии, которые, с одной стороны, быстро утилизируют источники простого углерода и азота, а с другой — инициируют процесс расщепления сложных углеводов и белков [16].

Накоплено достаточное количество прямых и косвенных данных, позволяющих считать, что специфические микробные штаммы стимулируют перистальтику тонкой и толстой кишки, опорожнение желудка, сокращают время транзита пищи. В основе воздействия собственной кишечной микрофлоры на моторную функцию кишечника лежат несколько механизмов: продукция бактериями простагландинов; изменение метаболизма желчных кислот с преимущественным накоплением форм, схожих с рицинолевой кислотой касторового масла; выработ-



ка уксусной, пропионовой и молочной кислот, которые препятствуют размножению гнилостных и патогенных микроорганизмов [17–20]. Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о тесной связи между отсутствием стабильности интестинальной микрофлоры у младенцев и замедленным кишечным транзитом.

В ряде работ показано, что регуляция транзита в проксимальных отделах толстой кишки органическими кислотами определяется стимуляцией короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) рецепторов L клеток, которые, в свою очередь, образуют пептид PYY (гормон желудочно-кишечного тракта). 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 [21].

За счет продукции анаэробными микроорганизмами КЦЖК и регуляции содержания бикарбоната поддерживается оптимальное значение pH толстой кишки (на уровне 7,2–7,4). Определено, что на поверхности слизистой оболочки рО₂ величина практически постоянная (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 [22].

Признано, что в патогенезе хронических запоров большое значение имеет недостаточная функциональная активность сфинктеров толстой кишки. Как известно из дефиниции, в морфологическом отношении сфинктеры играют роль активных клапанов и представляют собой скопление циркулярно расположенных мышечных элементов стенки пищеварительной трубки с наличием дилататорных структур в переходном ее участке, который выполняет антирефлюксную функцию и обладает функциональной автономией [23]. Таких сфинктеров в толстой кишке насчитывается до 10, наиболее изучены сфинктеры Варолиуса, Балли, О'Берна–Пирогова–Мютье. Существуют объективные доказательства, позволяющие считать, что дискоординация двигательной активности толстой кишки в сфинктерных зонах приводит к развитию локальных спазмов отдельных участков и, как следствие, — к нарушению транзита кишечного химуса.

Принципиально новые данные получены при использовании иммуногистохимического и морфометрического методов верификации клеток диффузной эндокринной системы при различных заболеваниях кишечника. Накопленные факты свидетельствуют о важной роли эндогенных нейротрансмиттеров и их рецепторов в генезе и поддержании двигательной дисрегуляции кишечника при функциональном запоре. Несмотря на то, что точные механизмы взаимодействия диффузной эндокринной системы и нервной системы еще не идентифицированы, полагают, что данный феномен может быть опосредован вазоинтестинальным пептидом (ВИП). В физиологических условиях ВИП стимулирует вазодилатацию, липолитическую активность, усиление гликогенолиза, влияет на электролитный обмен, увеличивая секрецию магния, кальция, фосфатов натрия, калия, хлоридов с кишечным содержимым. В нескольких исследованиях показана тесная связь между уменьшением продукции ВИП и сниже-

нием тонуса гладких мышц кишечной стенки. Этим эффектом ВИП объясняется наличие зоны сужения при болезни Гиршпрунга, развитие которой связывают с нарушением пептидергической иннервации [24, 25].

В нейроиммунологическую сеть кишечника входит и тучноклеточная популяция слизистой оболочки, которая выполняет функцию защиты организма хозяина. Новейшие исследования в этой области показали, что тучные клетки, подобно Т лимфоцитам, могут фагоцитировать антигены и продуцировать цитокины. Медиаторы тучных клеток участвуют в острых и хронических воспалительных процессах: они влияют на микроциркуляцию, регулируют репаративные процессы, включая функции фибробластов и формирование фиброза, поддерживают гомеостаз соединительной ткани [25]. Наиболее достоверные свидетельства того, что снижение числа ВИП-ергических клеток, повышенная численность тучных клеток слизистой оболочки способствуют дискоординации моторики кишечника, стазу внутрипросветного содержимого и нарушению слизистого барьера, основываются на клинических исследованиях, проведенных у больных с дивертикулярной болезнью кишечника [26]. Наиболее значимым с позиции интерниста представляется наличие у ребенка диагностических критериев недифференцированных дисплазий соединительной ткани (торакодиафрагмальный синдром, сосудистый синдром, вегетативно-висцеральные дисфункции). По данным недавно выполненного исследования, у 87% детей с хроническим запором выявляется недифференцированная соединительнотканная дисплазия, основными проявлениями которой была следующая комбинация клинических признаков: гиперэластичность кожи, гипермобильность суставов, удлинение сигмовидной кишки, пролапс митрального клапана и т.д. При этом было установлено, что многочисленность фенотипических проявлений определяет темпы формирования хронического запора у детей и ускоряет наступление его декомпенсации. Доказана ассоциация недифференцированной дисплазии соединительной ткани и функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (дисфункции желчного пузыря, функциональные запоры и т.д.). Более того, при анализе данных комплексной диагностики было показано, что хронический запор у детей сочетается с дискинезиями билиарного тракта (100%), тяжесть течения которых пропорциональна степени выраженности нарушений моторно-эвакуаторной функции толстой кишки [4].

Под пристальным вниманием специалистов много лет остается изучение роли лимфатической системы в формировании патологии желудочно-кишечного тракта [27–29]. Наиболее определенное свидетельство того, что гипомоторная дискинезия толстой кишки сопровождается латентным или клинически значимым нарушением структуры лимфатических узлов, получено в экспериментальных исследованиях [30]. Было показано, что в нормальных условиях для лимфатического узла толстой кишки характерен компактный морфотип иммунного типа, и это не случайно для «кишечного региона». Именно в данной анатомо-топографической зоне вязкая лимфа оказывает большее гидромеханическое давление и химическое влияние, а также антигенную стимуляцию вещества регионарного лимфоузла, что обуславливает его развитие. Существуют объективные доказательства того, что при патологических изменениях в толстой кишке происходит



реорганизация регионального лимфоузла с уменьшением площади паракортекса и увеличением лимфоидных узелков с герминативным центром. Первое звено реорганизации свидетельствует об угнетении клеточного звена иммунитета вследствие эндотоксикоза, сопровождающего хронические запоры, второе — о формировании первичного иммунного ответа по гуморальному типу. В соответствии с полученными данными, рекомендуется коррекция патологии толстой кишки, которая обязательно должна предусматривать мероприятия, направленные на сохранение функции лимфатического узла [30].

Важнейшей универсальной частью комплексного обследования ребенка раннего возраста является тщательный собранный анамнез. С практической точки зрения, врач пытается определить этиологический фактор или факторы риска развития патологии со стороны желудочно-кишечного тракта. При сборе анамнестических данных обращают внимание на течение беременности и родов у матери, развитие и питание ребенка до одного года и далее, время дебюта и длительность данного заболевания, факторы, спровоцировавшие манифестацию клинических проявлений, характер жалоб, наличие сопутствующей патологии. Необходимо также учитывать сведения о перенесенных инфекциях, проводившихся ранее обследованиях ребенка в амбулаторных или стационарных условиях, об эффективности терапии.

Многие авторы, анализируя факторы риска развития функциональных запоров у детей раннего возраста, подчеркивают, что данные нарушения могут быть вызваны различными причинами. Прежде всего, это дефицит грудного молока у матери; ранний и неправильный по методологии перевод на искусственное вскармливание; использование несбалансированных или частично сбалансированных детских смесей; раннее и нерациональное введение прикормов. Необходимо отметить особую актуальность и решающее значение питания кормящей матери. Обстипация малыша может быть потенцирована, если рацион женщины скуден, содержит мало грубой клетчатки и жидкости, богат закрепляющими по своему действию продуктами. Возникновению запора способствуют: длительное и беспорядочное применение клизм, механических средств стимуляции акта дефекации, прием слабительных препаратов, а также стрессовые факторы, повышенная стеснительность, чувство ложного стыда, подавление позывов, неблагоприятные семейные отношения родителей [4].

Накопленные к настоящему времени данные, в частности аналитические мета-анализы рандомизированных исследований, дают возможность интегрированных оценок эффективности используемых в различных клиниках и стационарах диагностических программ. С учетом множества разработанных тестов диагностические разделы тем не менее достаточно стандартизованы, однако в реальной практике большая часть из рекомендованных методов обследования не применяется.

Диагностический поиск функциональных расстройств толстой кишки предполагает первичный минимальный объем элементарного диагностического тестирования (биохимический анализ крови, копрологическое исследование, анализ кала на дисбактериоз, УЗИ толстой кишки и трансабдоминальное ультразвуковое исследование, ирригография, эзофагогастродуоденоскопия) и последующие исследования с использованием специализирован-

ных диагностических программ (УЗИ с оценкой моторной функции желчного пузыря, ректороманоскопия, по показаниям — колоноскопия, баллонографический и электромиографический методы, манометрия, сфинктерометрия, электроэнцефалография, эхоэнцефалография); консультации хирурга, эндокринолога, физиотерапевта, психоневролога (в том числе и для родителей).

Только совокупная картина всего диагностического комплекса позволяет своевременно выявить нарушения желудочно-кишечного тракта и с более полным объемом данных подойти к планированию лечебных мероприятий, которые могут занять достаточно длительное время. Основная цель курации ребенка раннего возраста с функциональным запором может быть представлена следующим алгоритмом:

- формирование устойчивой мотивации родителей, направленной на длительное выполнение рекомендаций по питанию, физическим нагрузкам, приему лекарственных препаратов;
- формирование привычки к регулярной дефекации;
- выбор и назначение наиболее эффективного и безопасного препарата из группы слабительных средств;
- при наличии показаний — использование сопутствующей терапии, корректирующей секреторные расстройства (желудочной, панкреатической, тонкокишечной секреции, желчеотделения);
- воздействие на кишечный микробиоценоз.

Одним из наиболее значимых компонентов комплексной терапии функциональных запоров у младенцев является естественное вскармливание. Грудное молоко обладает колоссальной палитрой универсальных положительных свойств, при этом существенное значение имеют состояние здоровья и характер питания матери. При стойких изменениях кишечной микрофлоры у женщины в период лактации возможны нарушения физиологического состава микробиоты толстой кишки ребенка, что может играть пусковую роль в формировании функциональных расстройств органов желудочно-кишечного тракта. Поэтому в системе патронажа детей раннего возраста участковый педиатр должен уделять особое внимание организации диетических мероприятий и в отношении матери младенца [31].

При недостатке или отсутствии грудного молока, наличии неустойчивого стула со склонностью к запорам, с целью коррекции дисбактериоза кишечника рекомендуется для поддержания оптимального состава кишечной микрофлоры использовать адаптированные молочные смеси с добавлением пребиотиков. Пребиотический компонент содержит 90% низкомолекулярных галактоолигосахаридов и 10% высокомолекулярных фруктоолигосахаридов, резистентность которых к действию ферментов пищеварительной системы доказана во многих исследованиях. Олигосахариды оказывают дозозависимое бифидогенное действие, уменьшают pH кала; характер стула при этом приближается к таковому у детей, находящихся на грудном вскармливании. Аналогичной по составу и клиническому эффекту можно считать специальную лечебную смесь «Мамекс плюс».

Широкое практическое применение получила адаптированная молочная смесь «Бифидус», важным элементом которой является лактулоза. Этот пребиотик — естественный бифидогенный фактор, который способствует росту собственной бифидофлоры, мягко усиливает двига-



запор?

форлакс!

МАКРОГОЛ 4000



Форлакс® — научит кишечник работать правильно

Форлакс® 4г для детей от 6 месяцев до 8 лет
Форлакс® 10г для детей от 8 лет

 **IPSEN**
Innovation for patient care

109147, Россия, Москва, Таганская, 19,
Тел.: +7 4951 258-5400
Факс: +7 4951 258-5401



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ





тельную активность кишечника, представляя собой природное слабительное средство.

Полноценной смесью для грудных детей, страдающих запорами, признана смесь с клейковиной бобов рожкового дерева — «Фрисовом». В толстой кишке волокнистая структура клейковины сорбирует воду, повышая вязкость и объем кишечного содержимого, стимулирует перистальтику толстой кишки, что, в конечном итоге, избавляет ребенка от запоров. Использовать смесь необходимо как 1-ю ступень в нормализации перистальтики толстой кишки с дальнейшим выбором адаптированной молочной смеси (например, кисломолочной смеси с пробиотиками «NAN кисломолочный 1, 2»).

Вторым важным фактором лечения функциональных запоров у детей раннего возраста являются правильно организованный режим дня и оптимальная физическая активность. Физические нагрузки должны быть индивидуализированы с учетом возраста младенца. Чередование систематического массажа и гимнастики, правильного питания и времени для сна, нормальный эмоциональный статус семьи — это основа профилактики и лечения функциональных запоров у детей. Если не удается достичь хороших или удовлетворительных результатов, необходимо назначение медикаментозного лечения.

Нередкая и серьезная проблема, с которой встречаются практикующие врачи, — это выбор лекарственных средств из группы слабительных. Прямого ответа на вопрос, существует ли разница в эффективности различных препаратов класса слабительных средств, нет, поскольку не проводили крупные рандомизированные исследования со сравнением эффективности осмотических агентов и стимулирующих слабительных между собой [32]. Если проанализировать доказательную базу, то уровень А отмечен только для исследований с лактулозой и полиэтиленгликолем [32, 33].

Лактулоза относится к классу олигосахаридов. Она не расщепляется и не всасывается в тонкой кишке, остается интактной вплоть до попадания в толстую кишку, где подвергается бактериальной ферментации, служит источником энергии и питательным субстратом для бифидобактерий и лактобацилл. Конечными продуктами метаболизма лактулозы являются органические кислоты с низкой молекулярной массой — молочная, муравьиная и КЦЖК (уксусная, масляная, пропионовая). Последние, во-первых, являясь быстрым источником энергии для колоноцитов и, во-вторых, оказывают осмотическое действие с соответствующим послабляющим эффектом, который наступает через 24–48 ч после введения препарата. Превышение индивидуальной дозы лактулозы может вызывать диарею и метеоризм, что потребует изменения режима дозирования препарата.

Принципиально новую возможность регулярного опорожнения кишечника обеспечивает препарат Форлакс, содержащий полиэтиленгликоль [32, 34]. Активным его ингредиентом является макрогол 4000 (4 г в пакетике для детей в возрасте от 6 мес до 8 лет и 10 г в пакетике для детей от 8 лет и старше), получаемый в результате сложного технологического процесса. Прямое осмотическое действие макрогола признано отечественными и международными экспертами и подтверждено в многочисленных российских и зарубежных исследованиях. Популярность препарата в нашей стране растет, она обусловлена фармакокинетическими и фармакодинамиче-

скими свойствами, обеспечивающими терапевтическую эффективность, безопасность и возможность назначения длительными курсами в монорежиме. Препарат экономически доступен, что существенно расширяет возможности его применения в повседневной практике при амбулаторном ведении больных с функциональными запорами.

Клинический опыт убеждает в том, что Форлакс можно и нужно применять у детей раннего возраста с хроническими функциональными запорами. Главное достоинство препарата заключаются в том, что он осуществляет адекватное нетравматичное вмешательство в биологическую систему (тонкая и толстая кишка). Препарат не адсорбируется в тонкой кишке, метаболически абсолютно инертен, не разрушается под влиянием бактериальных и пищеварительных ферментов. Это, с одной стороны, обеспечивает прямое и полное проявление осмотических свойств, с другой — позволяет избежать дискомфорта в животе или раздражения в перианальной зоне вследствие образования кишечных газов или кислого стула. Установлено, что биологические реакции, посредством которых осуществляется слабительное действие данного лекарственного средства, заключаются в том, что макрогол 4000 удерживает молекулы воды в просвете кишечника с помощью водородных связей. Следствием этого являются увеличение объема фекальных масс, их гидратация, задержка и накопление воды в просвете кишки. Именно таким образом повышается внутрипросветное осмотическое давление, усиливается перистальтика и нормализуется транзит химуса по кишке. Данные эффекты развиваются спустя 24–48 ч после приема препарата. Фармакологическим комитетом Минздрава РФ Форлакс, выпускаемый в форме пакетиков, рекомендован в качестве лечебного средства при хронических функциональных или симптоматических запорах у детей с 6-месячного возраста до 8 лет в дозировке 4 г, с 8 лет и старше — в дозировке 10 г.

Пакетик препарата растворяется в воде и используется ежедневно утром во время приема пищи. Для достижения эффекта бывает достаточно непрерывного 2-недельного курса лечения; максимальный курс приема ограничен тремя месяцами, при этом синдром привыкания отсутствует. Самую большую группу составляют слабительные средства, раздражающие рецепторы кишечника и стимулирующие его перистальтику. К ним относятся: поверхностно-активные препараты (докузат и желчные кислоты); дериваты дифенилметана, или дифенолы (фенолфталеин, бисакодил, пикосульфат натрия); рицинолевая кислота (касторовое масло); антраноиды, или антрахиноны (сенна и препараты, ее содержащие, корень ревеня, крушины, алоэ). Раздражающие слабительные вызывают резкое, стимулирующее сокращение толстой кишки. Их прием может сопровождаться появлением спастической боли, резей в животе, водянистым стулом. В качестве вынужденной меры данные средства могут быть назначены при «гипомоторной» дискинезии толстой кишки, однако такое их применение должно быть кратковременным вследствие раздражающего действия и возможности развития эффекта привыкания [34].

В последние годы большое значение придается использованию тримебутина — агониста всех классов опиатных рецепторов, который модулирует моторику желудочно-кишечного тракта в зависимости от ее исходного уров-



ня (спазмолитический и прокинетический эффект). Режим дозирования: детям до 6 мес жизни — по 12,5 мг 2–3 раза в сут, от 6 мес до 1 года — по 25 мг 2 раза в сут. Препарат весьма эффективен при гипер- и гипомоторной дискинезии толстой кишки [35].

Известно, что при функциональных запорах возникают вторичные микробиологические нарушения кишечника, поэтому модификация кишечной микрофлоры имеет терапевтические перспективы. Отсюда логично признать целесообразным назначение высокотехнологичных пробиотиков.

Таким образом, лечение хронических функциональных запоров у детей раннего возраста остается нерешенной и актуальной проблемой. Многообразие причин и сложность патогенеза запоров определяют поиск современных стандартов лечения этого заболевания. Обязательна комплексная и длительная терапия, в которой преимущество следует отдавать препаратам с доказанной эффективностью и безопасностью. При назначении лечения необходимо учитывать возраст ребенка, а также клинические особенности, данные обследования, наличие и характер сопутствующей патологии.

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. Rubin G., Dale A. Chronic constipation children // BMJ. — 2006; 333:1051–55.
3. 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.
4. Комарова Е.В. Хронический запор у детей (медицинские и социальные аспекты). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2007. — 24 с.
5. Probert C., Emmett P.M., Cripps H.A., Heaton K.W. Evidence for the ambiguity of the word constipation: the role of irritable bowel syndrome // Gut. — 1994; 35:1455–58.
6. Wald A., Hinds J.P., Caruana B.J. Psychological and physiological characteristics of patients with severe idiopathic constipation // Gastroenterology. — 1989; 97:932–37.
7. Grand R.J., Watkins J.B., Torti F.M. Development of the human gastrointestinal tract. A review // Gastroenterology. — 1976; 70:790–810.
8. Henning S.J. Functional development of the gastrointestinal tract / Physiology of the Gastrointestinal Tract, Second Edition, ed. L.R. Johnson. — New York: Raven Press, 1987. — P. 285–300.
9. Martin R., Langa S., Reviriego C. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut // J. Pediatr. — 2003; 143:754–758.
10. Martin R., Olivares M., Marin M.L. et al. Probiotic potential of 3 Lactobacilli strains isolated from breast milk // J. Hum. Lact. — 2005; 21: 8–17.
11. Копейкин В.Н., Шабунина Е.И., Сазонова Н.Е. и др. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей (диагностика, лечебная тактика). Пособие для врачей. — Нижний Новгород, 2005. — 48 с.
12. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. — М.: Медицина, 1985. — С. 181–220.
13. Lebental E., Lee P.C. Alternate pathways of digestion and absorption in early infancy // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1982; 3:1–3.
14. Разенков И.П. Новые данные по физиологии и патологии пищеварения (лекции). — М., 1948. — 463 с.
15. Stephen A.M., Cummings J.H. The microbial contribution to human fecal mass // J. Med. Microbiol. — 1980; 13:45–56.
16. Cummings J.H., Pomare E.W., Drasar B.S. et al. Short-chain fatty acidosis in human large intestine, portal, hepatic and venous blood // Gut. — 1987; 28:1221–27.
17. Yoshioka H., Iseki K., Fujita K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants // J. Pediatr. — 1983; 72:317–321.
18. Day A., Sherman P.M. Normal intestinal flora: pathobiology and clinical relevance // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1998; 7:2–7.

19. Jiang T., Suarez F.L., Levitt M.D. Gas production by feces of infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001; 32 (5):534–541.
20. Lebental E., Lee P.C. Alternate pathways of digestion and absorption in early infancy // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1982; 3:1–3.
21. Cummings J.H., Macfarlan G.T. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon // J. Appl. Bacteriol. — 1991; 70:443–59.
22. Fregeau G.J., Helgason C.D., Bleackley R.C. Two cytotoxic cell proteinase genes are differently sensitive to sodium butyrate // Nucleic. Acids. Res. — 1992; 20:3113–19.
23. Сакс Ф.Ф., Байтингер В.Ф. К определению понятия «сфинктер пищеварительной системы» / Физиология и патология сфинктерных аппаратов пищеварительной системы. — Томск, 1984. — С. 38–41.
24. Parra-Blanco A. Colonic diverticular disease: pathophysiology and clinical picture // Digestion. — 2006; 73 (1):47–57.
25. Stollman N.H., Raskin J.B. Diverticular disease of the colon // Lancet. — 2004; 363:631–9.
26. Козлова И.В., Мясина Ю.Н. Актуальные и нерешенные проблемы дивертикулярной болезни кишечника // Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2009; 2:48–53.
27. Бородин Ю.И. Региональный лимфатический дренаж и лимфодетоксикация // Морфология. — 2005; 128 (4):25–28.
28. Могиляная Г.М., Могиляная В.Л. Гастроинтестинальный защитный барьер // Морфология. — 2007; 132 (6):9–16.
29. Петренко В.М. Структурно-функциональные основы вариантов организации лимфооттока // Иммуногенез и лимфоток (структурно-функциональные основы). — СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 1999; № 1:5–12.
30. Катковская А.А., Горчаков В.Н., Гаскина Т.К. Лимфотропные технологии коррекции в экспериментальной гастроэнтерологии // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. — 2009; № 3:20–28.
31. Богданова Н.М., Булатова Е.М. Физиологическое обоснование выбора стартовых формул для вскармливания рожденного в срок ребенка при наличии противопоказаний к грудному вскармливанию // Вопросы современной педиатрии. — 2007; 6 (4):91–100.
32. Ramkumar D., Rao S.S. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review // Am. J. Gastroenterol. — 2005; 100:936–971.
33. Lederle F.A., Busch D.L., Mattox K.M. et al. Cost-effective treatment of constipation in the elderly: a randomized double-blind comparison of sorbitol and lactulose // Am. J. Med. — 1990; 89:597–601.
34. Еремина Е.Ю., Ткаченко Е.И. Диагностика и лечение основных синдромов поражения кишечника. — Саранск, 2006. — С. 67–98.
35. Тропская Н.С., Попова Т.С. Механизмы действия тримебутина в коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2008; 1 (4):294–297.

Д.Ш. Мачарадзе

Российский университет дружбы народов, Москва

Комплементарная и альтернативная терапия при атопическом дерматите

Контактная информация:

Мачарадзе Дали Шотаевна, доктор медицинских наук, профессор РУДН

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10а, тел.: (916) 811-51-72, e-mail: dalim_a@mail.ru

Статья поступила: 14.06.2009 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

Рассмотрены основные виды комплементарной и альтернативной медицины (КАМ) при лечении атопического дерматита у детей и взрослых. Несмотря на широкое применение КАМ, точные механизмы ее действия не известны. В России из КАМ наиболее часто врачи используют климатотерапию, а также гомеопатию, тогда как основным видом терапии атопического дерматита остаются наружные дерматологические средства.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, комплементарная и альтернативная медицина.

70

В последнее время в странах Европы комплементарная (дополняющая) и альтернативная медицина (КАМ) находит все более широкое применение в лечении различных, чаще хронических, заболеваний. К наиболее известным видам КАМ относят гомеопатию, фитотерапию, индийскую аюрведу, акупунктуру, биорезонансную терапию, диету- и витаминотерапию, климатотерапию (санаторно-курортное лечение), японскую Кампо-медицину и т.д. С каждым годом в мире становится все больше приверженцев КАМ, в частности около 75% населения США хотя бы раз в жизни прибегали к помощи средств КАМ. На протяжении многих веков традиционным видом лечения большинства заболеваний в Китае остается фитотерапия, получившая распространение во всем мире.

В 1991 г. в США при Институте здоровья был открыт первый офис Альтернативной медицины, позже переименованный в Национальный центр комплементарной и альтернативной медицины. В последние два десятилетия те или иные виды КАМ получают все большую науч-

ную обоснованность. Так, по данным PubMed, в 1990 г. было опубликовано до 355 научных статей по КАМ, а в 2007 г. — более 1770 [1]. В одном из номеров «Journal of Allergy and Clinical Immunology» (2009, № 2) представлен научный обзор эффективности КАМ при аллергических и иммунологических заболеваниях [1].

Остановимся на основных аспектах клинического применения средств КАМ при атопическом дерматите (АтД) у детей и взрослых. Т. Mainardi и соавт. признают, что несмотря на ограниченные научные данные по КАМ при АтД, такой подход находит все более широкое применение [1]. Так, по данным G. Johnston и соавт., при опросе родителей 100 детей в возрасте 6–17 лет с разной степенью тяжести АтД оказалось, что 46% использовали в лечении средства комплементарной медицины, а 31% заявили о желании применить ее в будущем [2]. Альтернативную терапию получают 62% взрослых больных АтД, проживающих в Швейцарии [3]. В США из всех видов альтернативной медицины, которой пользуются более 50% больных АтД, наиболее часто применяются

D.Sh. Macharadze

People's Friendship University of Russia, Moscow

Complementary and alternative treatment of atopic dermatitis

The article presents the description of main types of complementary and alternative medicine (CAM) which are used in treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. Despite widespread use of CAM, its proper mechanisms are unknown. In Russia the most popular methods of CAM are climatotherapy and homeopathy, while dermatological medicines for external use remain main treatment of AD.

Key words: children, atopic dermatitis, complementary and alternative medicine.



витаминотерапия и фитокремы [4]. В Германии широко распространен такой вид комплементарной медицины, как гомеопатия. Немецкие ученые посчитали, что в 1997–1999 гг. 1130 детям с АтД, обратившимся в реабилитационный центр, врачи выписали более 600 различных гомеопатических препаратов [5]. Однако доминирующим видом КАМ при АтД остается фитотерапия.

Атопический дерматит и фитотерапия

Как показал анализ литературы, при АтД с лечебной и профилактической целью чаще всего используют травы с высоким содержанием жирных кислот, ω -6 и γ -линолевой кислот — например, примулу (*Oenothera biennis*) и щавель японский (*Rumex japonicus* Houtt) [6]. На модели АтД у животных некоторые травы действительно продемонстрировали противовоспалительные, антиоксидантные и антибактериальные свойства (клинически отмечено уменьшение покраснения и зуда в местах повреждения кожи, предотвращение обострений; иммуногистологически — уменьшение гиперкератоза, инфильтрации кожи клетками воспаления, обсеменения кожи *Staphylococcus aureus*). Вместе с тем белокочитник, в отличие от фексофенадина, не влиял на гистамин- или аллерген-индуцированную кожную реакцию (такой же эффект обнаружен у монтеукаста) [7]. Напротив, актинидия острая (*Actinidia arguta*) уменьшала выраженность кожных проявлений у экспериментальных животных, что было подтверждено значительным снижением числа клеток воспаления, инфильтрирующих кожу [8].

Противоречивые данные получены у взрослых, страдающих АтД, при использовании магонии падуболистной (*Mahonia aquifolium*), в том числе при ее комбинации с другими травами [9, 10]. По данным Н. Kimata, аморфофаллус коньяк (*Amorphophallus konjac*) при приеме внутрь не только улучшал клинические проявления АтД у детей, но и снижал уровень специфических IgE антител к домашней пыли [11].

В другом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании подтверждено эффективное противовоспалительное и антибактериальное действие крема на основе зверобоя при АтД легкой и среднетяжелой степени [12]. Влияние экстракта листьев хурмы при приеме внутрь (herbal medicine sho-saik) в течение 4-х недель изучали японские исследователи у больных АтД; было установлено лечебное и профилактическое влияние экстракта на клинические проявления АтД и лабораторные показатели (общий уровень IgE, уменьшение трансэпидермальной потери воды) [13].

В последние годы интерес к традиционной китайской фитотерапии возрастает. Одна из таких формул, содержащая 5 трав, была использована в открытом 16-недельном исследовании при лечении 85 детей со средней и тяжелой формами АтД [14]. Помимо клинических симптомов заболевания (оценка по шкале SCORAD и Children's Dermatology Life Quality Index) и потребности в топических кортикостероидах и пероральных антигистаминных препаратах, авторы изучали влияние фитопрепаратов на гематологические, биохимические показатели крови, анализировали побочные действия сбора трав. Через 12 нед его приема статистически значимых различий по шкале SCORAD между основной и контрольной группами обнаружено не было. Однако в группе детей, получавших фитотерапию, значительно улучшилось качество жизни, а у 1/3 из них уменьшилась потребность в наружных глюкокортикостероидах [14].

В более раннем исследовании эффективности фитотерапии при тяжелом течении АтД сообщалось о печеночной

токсичности, вызываемой препаратами на растительной основе [15]. Кроме того, состав «китайских» травяных сборов охарактеризован плохо. Так, в 7 из 10 исследуемых образцов «китайских» трав был выявлен высокий уровень кортикостероидов [16]. Аналогичной оказалась ситуация при изучении состава фитокремов, применяемых в Великобритании при лечении АтД. Н. Ramsay и соавт. провели опрос родителей детей с АтД, которые сообщили об использовании фитокремов с положительным эффектом [17]. Исследователи предложили родителям 19 пациентов (средний возраст детей — 3,8 года) провести химический анализ используемого крема. Содержание гидрокортизона, клобетазона бутирата, бетаметазона валерата и клобетазола пропионата определялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Из 24 исследованных образцов крема в 7 был обнаружен клобетазона пропионат; в 13 из 17 образцов крема неизвестных производителей также содержались различные кортикостероиды. При этом никто из родителей не предполагал, что используемый ими крем содержит кортикостероиды, в том числе сильного и очень сильного класса. По мнению известного немецкого ученого В. Niggemann, сообщение об улучшении кожных проявлений у 40 взрослых пациентов с тяжелым рефрактерным течением АтД после окончания курса фитотерапии также должно вызвать у врачей настороженность, поскольку авторы исследования не указывают состав активных субстанций трав [18]. В другом контролируемом исследовании клиническая эффективность традиционной китайской фитотерапии при тяжелом течении АтД не была доказана [19]. Прием зеленого чая 3 раза в день в сочетании с фитотерапией способствовал улучшению состояния кожи у 63% больных АтД, однако лишь в первые 2 нед терапии; у 54% больных хороший клинический эффект сохранялся в течение 6 мес лечения [20]. Эффективность холодного зеленого чая ученые связывают с действием содержащихся в нем полифеноловых соединений.

Есть мнение, что вегетарианское питание, обогащенное лактобациллами, способствует снижению риска развития атопии у детей. Так, по данным финских ученых, использование у женщин за 2 нед до родов и в течение 6 мес в постнатальном периоде пробиотика *Lactobacillus rhamnosus* в дозе $1,2 \times 10^9$ КОЕ способствует снижению заболеваемости АтД у детей в возрасте до 4 лет в 2 раза [21]. При наличии АтД у таких больных отмечалось достоверное снижение выраженности кожных симптомов (по шкале SCORAD) без повышения потребности в использовании местных противовоспалительных средств. Однако прием пробиотиков, в том числе в комбинации с пребиотиком, не влиял на кожные прик-тесты, уровень общего и специфических IgE антител, а также на симптомы сезонного аллергического ринита или бронхиальной астмы [22], что свидетельствует об отсутствии противовоспалительного эффекта у пре- и пробиотиков при АтД.

По мнению некоторых ученых, благоприятное влияние на кожный процесс оказывают климатотерапия — санаторно-курортное лечение. По данным А. Pota, уже через 1 нед после пребывания в условиях высокогорья Альп у 90% больных АтД отмечалось улучшение состояния кожи; через полгода у половины из них достоверно уменьшилась потребность в топических кортикостероидах, а 27% перестали их применять вовсе [3].

В России на санаторно-курортное лечение больных АтД направляют обычно в теплое время года для проведения бальнео-, гелио-, аэро- и других видов комплексной терапии [23]. Основными видами КАМ, используемыми в России для лечения АтД, являются климатотерапия



и гомеопатия, но главным подходом все-таки остается наружная терапия с использованием дерматологических средств.

Что известно о КАМ

- КАМ состоит из 5 доменов: альтернативной медицинской системы, биологически-базисной, манипуляционной и энергетической терапии, лечения психики тела;
- популярность КАМ растет быстро как среди населения, так и среди врачей;
- некоторые виды КАМ можно использовать в качестве комплементарного (дополняющего) метода (но не как альтернативного) при лечении проявлений аллергии и иммунных заболеваний.

Что неизвестно о КАМ

- ее истинная эффективность и безопасность;
- эффективность только КАМ (как альтернативы) при лечении различных заболеваний;
- ее индивидуальные особенности действия на организм человека и точные лечебные механизмы;
- активные компоненты индивидуальной терапии КАМ;
- потенциальные взаимодействия «лекарство–лекарство» и фитохимические процессы цепочки «лекарство–травы–витамины».

Заключение

Основные положения современной оценки мировой научной литературы на предмет безопасности и эффективности КАМ в полной мере применимы и к больным АтД, но и любого другого заболевания, требуют тщательного изучения механизмов ее действия. Нет сомнений в том, что все перечисленные выше методы могут сопровождаться нежелательными побочными эффектами. Например, больным с аллергией вообще следует с большой осторожностью назначать фитотерапию вследствие возможного развития у них сенситизации к травам. Кроме того, некоторые травы могут вызвать органическое повреждение тканей (из-за их нефро- и гепатотоксичности); отдельные фитопрепараты обладают также канцерогенным эффектом; длительное необоснованное применение определенной диеты может привести к нарушению обмена веществ (например, развитию квашиоркора); акупунктура может сопровождаться механическим повреждением ткани или инфекционным осложнением (в том числе гепатитом) [1, 15–18]. Крайне важна и другая сторона: все виды альтернативной и комплементарной медицины требуют стандартизации, научного обоснования показаний и противопоказаний к применению, а также контроля со стороны органов здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mainardi T., Kapoor S., Bielory L. Complementary and alternative medicine: herbs, phytochemicals and vitamins and their immunologic effects // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2009; 123: 283–94.
2. Johnston G., Bilbao R., Graham-Brown R. The use of complementary medicine in children with atopic dermatitis in secondary care in Leicester // *Br.J. Dermat.* — 2003; 149: 566–71.
3. Pota A. Therapy of atopic dermatitis in High Mountain Climate // *Praxis.* — 2002; 89: 1147–53.
4. Simpson E., Basco M., Hanifin J. A cross-sectional survey of complementary and alternative medicine use in patients with atopic dermatitis // *Am.J. Contact. Dermat.* — 2003; 14: 144–7.
5. Becker-Witt C., Ludtke R., Weissshuhn T., Willich S. Diagnoses and treatment in homeopathic practice // *Forsch Komplementarmed Klass naturheilkud.* — 2004; 11: 98–103.
6. Lee H., Kim S., Han J. et al. Inhibitory effects of *Rumex japonicus* Houtt on the development of atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice // *Br.J. Dermatol.* — 2006; 155: 33–38.
7. Jackson C., Lee D., Lipworth B. The effects of butterbur on the histamine and allergen cutaneous response // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* — 2004; 92: 250–254.
8. Choi J., Park B., Kim D. et al. Blockade of atopic dermatitis-like skin lesions by DA-9102, a natural medicine isolated from *Actinidia arguta*, in the Mg-deficiency induced dermatitis model of hairless rats // *Exp. Biol. Med.* — 2008; 233: 1026–1034.
9. Donsky H., Clarke D. Relieva. et al. *Mahonia aquifolium* extract for the treatment of adult patients with atopic dermatitis // *Am.J. Ther.* — 2007; 14: 442–446.
10. Klovekorn W., Tepe A., Danesch U. A randomized, double-blind, vehicle-controlled, half-side comparison with a herbal ointment containing *Mahonia aquifolium*, *Viola tricolor* and *Centella asiatica* for the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2007; 45: 583–591.
11. Kimata H. Improvement of atopic dermatitis and reduction of skin allergic responses by oral intake of konjac ceramide // *Pediatr. Dermatol.* — 2006; 23: 386–389.
12. Schempp C., Windeck T., Hezel S., Simon J. Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream — a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison // *Phytomedicine.* — 2003; 10 (4): 31–37.
13. Matsumoto T., Shibata T. The ex vivo effect of the herbal medicine sho-saiko-to on histamine release from rat mast cells // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* — 1998; 255: 359–364.
14. Hon K., Leung T., Ng P. et al. Efficacy and tolerability of a Chinese herbal medicine concoction for treatment of atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Br.J. Dermatol.* — 2007; 157: 357–363.
15. Kane J., Kane S., Jain S. Hepatitis induced by traditional Chinese herbs: possible toxic components // *Gut.* — 1995; 36: 146–47.
16. Keane F., Munn S., du Vivier A. et al. Analysis of Chinese herbal creams prescribed for dermatological conditions // *BMJ.* — 1999; 318: 563–64.
17. Ramsay H., Goddard W., Gill S., Moss C. Некоторые фитокремы, используемые для лечения атопического дерматита в Великобритании, содержат в своем составе сильные кортикостероиды // *Вопросы современной педиатрии.* — 2004; 3: 60.
18. Niggemann B., Gruber Ch. Does unconventional medicine work through conventional modes of action? // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2006; 118: 569–73.
19. Fung A., Look P., Chong L. и соавт. A controlled trial of traditional Chinese herbal medicine in Chinese patients with recalcitrant atopic dermatitis // *Int. J. Dermatol.* — 1999; 38: 387–92.
20. Uehara M., Sugiura H., Sakurai K. A trial of coolong tea in the management of recalcitrant atopic dermatitis // *Arch. Dermatol.* — 2001; 137: 42–3.
21. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2001; 357: 1076–79.
22. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T. et al. Probiotics and prevention of atopic dermatitis: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2003; 361: 1869–71.
23. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М.: МФОЗМиР, 2000. — 80 с.





или



Не дай простуде
поставить
жизнь на
паузу...



Помоги своему
иммунитету!

Реклама. Товар сертифицирован.

bio
баланс

ИМУНО КОМПЛЕКС

Имунокомплекс — кисломолочный продукт, который содержит пробиотические бактерии LGG, витамины B6 и B9. Вместе они помогают укреплять иммунную систему и активно борются с вирусами. Чтобы укрепить свое здоровье, регулярно пейте Имунокомплекс.



П.Ф. Литвицкий

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Экстремальные и терминальные состояния

Контактная информация:

Литвицкий Петр Францевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 24.04.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

Приводятся современные представления об экстремальных и терминальных состояниях, их видах, сходстве и отличиях, этиологии, ключевых общих звеньях патогенеза, стадиях, основных проявлениях, принципах и методах лечения. Излагаются патофизиологические данные об одном из экстремальных состояний — коллапсе. В следующей публикации будут представлены данные о шоке и коме.

Ключевые слова: экстремальные и терминальные состояния, порочные круги патогенеза, экстремальное регулирование, принципы лечения.

74

В течение жизни организм человека подвергается воздействию различных экзогенных и эндогенных факторов чрезвычайной силы, продолжительности и/или необычного, непривычного характера. Действие экстремальных факторов приводит к развитию или экстренной адаптации к данному фактору, или экстремального, критического, неотложного состояния. Экстренная адаптация характеризуется предельной активацией механизмов адаптации организма. Это препятствует сдвигу важнейших параметров и констант его жизнедеятельности за границы нормального диапазона. После прекращения действия чрезвычайного фактора, устранения или компенсации его эффектов, состояние организма нормализуется.

Экстремальные и терминальные состояния

Экстремальные состояния — общие тяжелые состояния организма. Они развиваются под действием экс-

тремальных факторов внешней или внутренней среды и характеризуются значительными расстройствами жизнедеятельности организма, чреватые смертью. Экстремальные состояния проявляются, как правило, предельной активацией с последующим истощением механизмов адаптации, грубыми расстройствами функций органов и физиологических систем, и в связи с этим требуют неотложной врачебной помощи. К наиболее частым и клинически значимым экстремальным состояниям относят коллапс, шок и кому.

От экстремальных необходимо отличать терминальные состояния, которые представляют собой конечные этапы жизни организма, пограничное состояние между жизнью и смертью. К терминальным состояниям относят все стадии умирания — преагонию, агонию, клиническую смерть, а также начальный этап состояния после успешной реанимации. Терминальные состояния обычно являются следствием неблагоприятного течения экс-

P.F. Litvitskiy

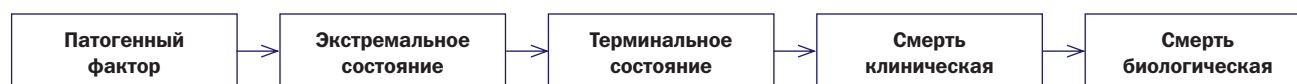
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Extreme and terminal states

Author brings modern conception of extreme and terminal states, their types, likenesses and differences, etiology, key common chains of pathogenesis, principles and methods of their treatment. Pathophysiological data on one of extreme states — collapse — is described in details. Next publications will present the data on shock and coma.

Key words: extreme and terminal states, vicious circle of pathogenesis, extreme regulation, principles of treatment.

Рис. 1. Этапы расстройств жизнедеятельности организма при действии патогенного фактора



тремальных состояний. Если при терминальном состоянии не проводятся интенсивные врачебные мероприятия или они неэффективны, то развивается клиническая и далее — биологическая смерть (рис. 1).

Сходство и отличия экстремальных и терминальных состояний

Экстремальные и терминальные состояния имеют ряд общих признаков. К ним относятся: общие причины, сходные ключевые звенья патогенеза, пограничное положение между жизнью и смертью.

И экстремальные, и терминальные состояния чреваты гибелью организма и требуют неотложной врачебной помощи. Несмотря на наличие общих черт, обе группы состояний качественно различаются (табл. 1).

В основе терминальных состояний лежат намного более тяжелые и, в связи с этим, прогностически неблагоприятные процессы. При отсутствии экстренных лечебных мероприятий терминальные состояния приобретают прогрессирующее, необратимое течение, ведущее к смерти. В отличие от терминальных, при некоторых экстремальных состояниях (коллапсе, иногда — на начальных этапах шока) возможны активация процессов адаптации, уменьшение степени отклонений параметров гомеостаза, повышение уровня жизнедеятельности организма и выход из этих состояний.

При развившемся терминальном состоянии постепенно теряется значимость природы вызвавшего его причинного фактора. Патогенные эффекты настолько велики, что специфика причины терминального состояния утрачивает свое значение.

Специфичность механизмов развития терминальных состояний, в отличие от экстремальных, невелика. При разных их видах ключевыми звеньями патогенеза являются гипоксия, существенные отклонения показателей кислотно-основного состояния (КОС), газового состава крови, токсемия и др.

В отличие от этого при экстремальных состояниях выявляются как специфика вызвавшего их агента, так и особенности механизмов их развития. В связи с этим проведение специфической этиотропной и патогенетической терапии экстремальных состояний позволяет блокировать их развитие и нормализовать жизнедеятельность организма.

Общая этиология экстремальных состояний

Экстремальные факторы отличаются от других патогенных агентов тем, что оказывают в данных конкретных условиях и при действии на данный организм крайне высокий, предельно интенсивный, часто разрушительный эффект. Экстремальные факторы подразделяют на экзогенные и эндогенные.

Экзогенные экстремальные факторы могут иметь физическую, химическую или биологическую природу. Примерами факторов физической природы являются механические, электрические, термические, барометрические, радиационные и гравитационные воздействия; химической — предельный дефицит/избыток кислорода, субстратов метаболизма, жидкости, интоксикации лекарственными средствами, промышленными ядами, кислотами, щелочами; биологической — значительный дефицит/избыток экзогенных биологически активных веществ; микробы, паразиты и грибы (токсины, продукты их метаболизма и/или распада).

Эндогенные экстремальные факторы, как правило, формируются в условиях неблагоприятного, тяжелого и/или осложненного течения болезней и болезненных состояний (например, при выраженной недостаточности функций органов, значительной кровопотере, массивных кровоизлияниях в органы, избытке продуктов иммунных или аллергических реакций, существенном дефиците и/или избытке биологически активных веществ и/или их эффектов, психическом перенапряжении или травме).

Таблица 1. Отличия экстремальных и терминальных состояний

Критерии	Экстремальные состояния	Терминальные состояния
Выраженность специфики причинного фактора	Высокая	Низкая или отсутствует
Специфика звеньев патогенеза	Высокая	Низкая или отсутствует
Эффективность адаптации	Высокая	Низкая
Обратимость	Высокая: спонтанная, под влиянием лечения	Спонтанно, как правило, невозможна; Относительно низкая при лечении
Эффективность лечения	Высокая	Относительно низкая



Помимо этого имеются условия, потенцирующие воздействие экстремальных факторов, а также способствующих возникновению экстремальных состояний. К числу наиболее значимых относят состояние сенсibilизированности организма, приводящее к более тяжелому течению анафилактического шока при действии аллергенов; повышенная температура воздуха, усугубляющая последствия кровопотери и ведущая к коллапсу; чрезмерная физическая или эмоциональная нагрузка при сердечной недостаточности, обуславливающая развитие кардиогенного шока и т.д. Часто решающим условием при действии экстремальных факторов является состояние реактивности организма. В отличие от нормергического реагирования гиперергическое или гипергическое состояние организма существенно облегчают возникновение экстремальных состояний, усугубляют их течение и исходы.

Общие звенья патогенеза экстремальных состояний

Экстремальные состояния характеризуются, как правило, прогрессирующим, стадийным развитием. В большинстве случаев (за исключением остро и молниеносно развивающихся ситуаций, вызываемых сверхсильными экстремальными факторами, приводящими к быстрой гибели организма), в динамике нарастающих по тяжести экстремальных состояний можно выделить 3 стадии: 1) активация адаптивных механизмов; 2) истощение и недостаточность адаптивных механизмов; 3) экстремальное регулирование жизнедеятельности организма (рис. 2).

Стадия активации адаптивных механизмов организма.

Начальная стадия экстремальных состояний характеризуется генерализованной активацией функций тканей, органов и их систем. Это лежит в основе развития адаптивных реакций разной степени выраженности и специфичности. Принципиально все эти реакции подразделяют на 2 категории: 1) обеспечивающие специфическую адаптацию к данному конкретному экстремальному фактору (например, к гипоксии, повышенной или пониженной температуре окружающей среды, уровням гормонов,

цитокинов и других биологически активных веществ); 2) реализующие неспецифические, стандартные процессы, развивающиеся при действии любого экстремального фактора, т.е. стресс-реакция.

Стадия недостаточности адаптивных механизмов. Главной особенностью этой стадии являются недостаточность эффективности адаптивных реакций и нарастание повреждающего действия экстремального агента. Это проявляется:

- прогрессирующим снижением эффективности реакций приспособления, компенсации, защиты и репарации;
- нарастающим расстройством функций и распадом функциональных систем организма;
- нарушением обмена веществ и физико-химических процессов;
- повреждением структурных элементов органов, тканей и клеток;
- торможением пластических процессов в них.

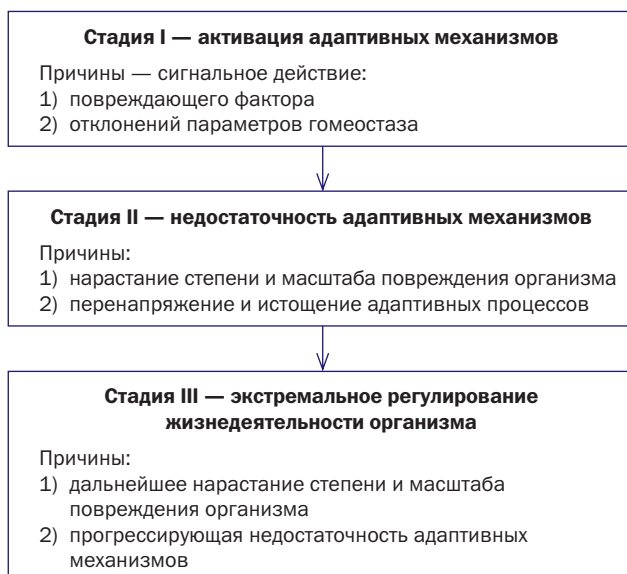
В результате указанных изменений большинство параметров гомеостаза отклоняются за пределы нормального диапазона, нередко — значительно. Жизнедеятельность организма в целом существенно нарушается.

При всех экстремальных состояниях, хотя и с разной частотой, могут формироваться **порочные круги**. Этот феномен заключается в том, что инициальный патогенетический фактор становится причиной самопотенцирующегося комплекса нарастающих по степени тяжести нарушений. Последствия их, в свою очередь, усиливают патогенное действие инициального фактора на основе положительной обратной связи. Формирование патогенетических порочных кругов приводит к нарастанию расстройств в организме, «самоутяжелению» экстремального состояния вплоть до перехода его в терминальное даже в условиях прекращения действия экстремального фактора. Порочные круги могут формироваться на самых различных уровнях организма — от молекулярного до организменного. Так, при коллапсе, шоке и коме наблюдается перераспределение кровотока. Большое количество крови скапливается в расширенных венозных и артериальных сосудах брюшной полости, легких, подкожной клетчатке. Это значительно уменьшает объем циркулирующей крови и, следовательно, приток крови к сердцу. Обусловленное этим снижение сердечного выброса крови приводит к еще большему уменьшению объема циркулирующей крови и усугублению состояния пациента.

При всех разновидностях экстремальных состояний наблюдается **феномен чрезмерной активации липопероксидных процессов в тканях**. Он инициируется, помимо прочего, гипоксией, подавляющей активность ферментных и неферментных систем антиоксидантной защиты тканей. Это ведет к интенсификации образования в них активных форм кислорода и липопероксидных процессов, продукты которых повреждают ферменты тканевого дыхания, гликолиза, пентозофосфатного шунта. Последнее еще более усугубляет гипоксию — порочный круг замыкается и потенцирует свое развитие.

В целом, на стадии недостаточности механизмов адаптации при различных экстремальных состояниях развивается **комплекс закономерных стереотипных взаимосвязанных изменений** в организме. К числу главных относят триаду характерных нарушений: 1) расстройство и недо-

Рис. 2. Общие стадии экстремальных состояний

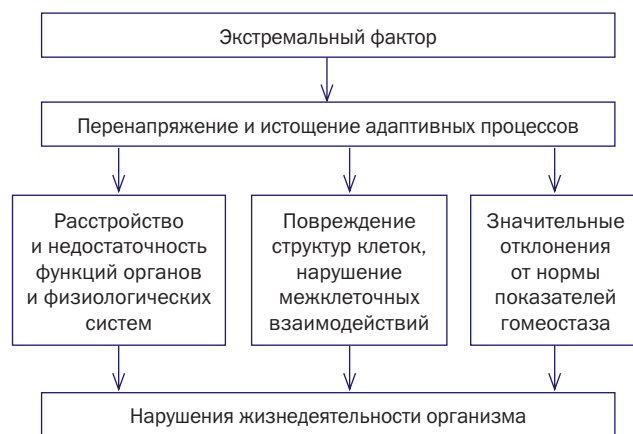




статочность функций органов и физиологических систем: нейрогуморальной, дыхательной, сердечно-сосудистой, крови, гемостаза; 2) значительные отклонения от нормы показателей гомеостаза, в том числе жизненно важных, критических; 3) повреждение субклеточных структур, клеток и нарушение межклеточного взаимодействия (рис. 3). Типичные **проявления стадии недостаточности механизмов адаптации** представляют собой взаимосвязанный комплекс, включающий следующие изменения:

- 1) нейрогенные нарушения чувствительности, контроля движений, интеграции деятельности органов, тканей и их систем, высшей нервной деятельности. Так, при коллапсе (в связи со значительными нарушениями перфузии органов, в том числе мозга) развивается состояние, характеризующееся безучастностью к происходящим событиям, угнетенностью и глубокой тоской; при шоковых состояниях (на стадии торможения) наблюдается значительная заторможенность, отрешенность, «уход в себя», утрата контакта с окружающими; при коме нарушено сознание: вначале наблюдается заторможенность и сонливость, а вскоре наступает потеря сознания, сочетающаяся с гипорефлексией, существенными расстройствами кровообращения, дыхания и других жизненно важных функций в результате выпадения интегрирующей функции нервной системы;
- 2) расстройства деятельности сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся аритмией, коронарной и сердечной недостаточностью, различными расстройствами центральной, органной и микрогемодинамики. Последние приводят к развитию капилляротрофической недостаточности, что, в свою очередь, потенцирует недостаточность функций сердца, почек, печени, легких и др.;
- 3) отклонения в системе крови и гемостаза, проявляющиеся нарушениями объема, вязкости и текучести крови, формированием агрегатов из ее форменных элементов, феномена сладжа, тромбов. Частым следствием расстройств гемостаза являются тромбогеморрагические состояния, нередко приводящие к гибели организма;
- 4) расстройства системы внешнего дыхания, усугубляющие течение экстремальных состояний в связи с потенцированием гипоксемии, гиперкапнии и гипоксии. На стадии недостаточности механизмов адаптации нередко развиваются периодические формы дыхания (Биота, Чейна–Стокса, Куссмауля), а при тяжелом течении — полное его прекращение (апноэ);
- 5) недостаточность функций почек, проявляющаяся олиго- или анурией, нарушением фильтрации, экскреции, секреции и других процессов в них, что нередко приводит к уремии разной степени выраженности;
- 6) нарушения функций печени, характеризующиеся отклонениями в белковом, углеводном и липидном обмене, метаболизме желчных пигментов, процессов инактивации токсичных продуктов метаболизма, потенцирующими нарушения в системе гемостаза. При длительно текущих экстремальных состояниях (например, коматозных) выраженная печеночная недостаточность может ускорить их переход в терминальные;

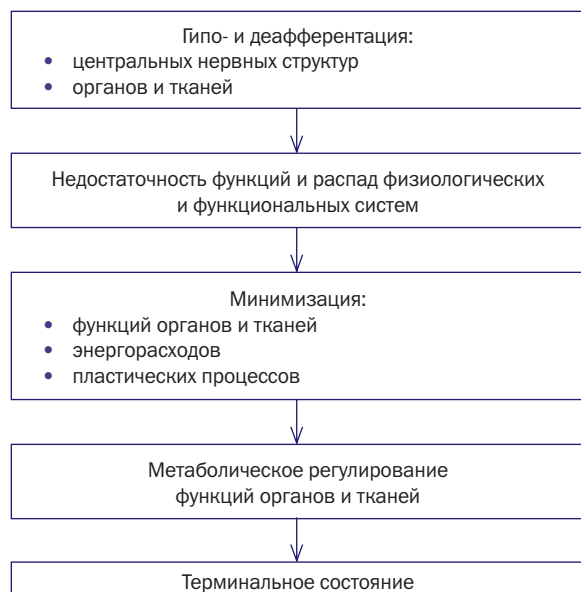
Рис. 3. Расстройства жизнедеятельности организма на стадии недостаточности механизмов адаптации экстремальных состояний



- 7) расстройства функций органов желудочно-кишечного тракта, наблюдающиеся, как правило, при тяжелом течении шока и комы. Они проявляются нарушениями секреторной и моторной функций желудка и кишечника (вплоть до его пареза), полостного и мембранного пищеварения. В связи с этим у пациентов нередко развиваются синдромы кишечной аутоинфекции, аутоинтоксикации, а также мальабсорбции;
- 8) отклонения показателей гомеостаза организма служат закономерным проявлением недостаточности функций органов и их систем. Наиболее важными являются:
 - снижение парциального напряжения и содержания в крови кислорода, что свидетельствует о развитии гипоксии, которая по мере нарастания тяжести состояния также прогрессирует;
 - гипоксия практически при всех разновидностях экстремальных состояний играет весьма важную, а во многих случаях главную патогенную роль, являясь одним из ключевых и обязательных звеньев их патогенеза;
 - развитие ацидоза, который может быть как газовым (респираторным), так и негизовым (метаболическим и выделительным);
 - дисбаланс ионов, вызываемый торможением процессов биологического окисления в тканях и, как следствие, их энергообеспечения, а также ацидозом, приводящим к нарушению физико-химического состояния мембран и ферментов клеток, внутриклеточному накоплению Na^+ , Ca^{2+} и некоторых других ионов, выходом из клеток K^+ , Mg^{2+} , H^+ , микроэлементов. В связи с этим нарушается оптимальное соотношение ионов между клетками и биологическими жидкостями. Избыток гидрофильного Na^+ в клетках вызывает их гипергидратацию, набухание и нередко — разрыв мембран;
 - изменение величины мембранного потенциала и характеристик потенциала действия, поверхностного заряда клеток, коллоидного состояния их плазмолеммы и цитозоля, осмотического давления плазмы крови.



Рис. 4. Расстройства жизнедеятельности организма на стадии экстремального регулирования экстремальных состояний



Изменения в организме на стадии недостаточности механизмов адаптации и реакций экстремальных состояний отличаются при разных их видах (коллапсе, шоке, коме) и даже при одном и том же виде, но у разных пациентов. Объясняется это тем, что первоначальные расстройства функций, метаболизма, пластических процессов и структуры обуславливают каскад вторичных нарушений.

Стадия экстремального регулирования жизнедеятельности организма является результатом нарастания степени и масштаба повреждения организма, а также прогрессирующей недостаточностью его механизмов адаптации (рис. 4). Ключевыми звеньями патогенеза стадии экстремального регулирования являются: 1) нарастающая (в условиях энергодефицита, ацидоза, нарушений ионного баланса и других изменений в организме) гипо- и деафферентация центральных и периферических нервных структур, а также исполнительных органов и тканей; 2) распад функциональных систем, обеспечивавших поддержание жизненно важных параметров организма; 3) переход на элементарный — метаболический — уровень регуляции жизнедеятельности органов и тканей.

При нарастании указанных изменений развивается терминальное состояние и наступает смерть. Однако проведение на стадии экстремального регулирования эффективного лечения позволяет блокировать прогрессирование расстройств, восстановить и даже нормализовать состояние пострадавшего.

Стратегия лечения экстремальных состояний

Неотложные лечебные мероприятия при экстремальных состояниях базируются на реализации 4 основных принципов: этиотропного, патогенетического, саногенетического и симптоматического.

Этиотропное лечение направлено на прекращение или снижение силы и масштаба патогенного действия экс-

тремального агента. Это достигается разными методами, зависящими от типа неотложного состояния (например, остановкой кровотечения, прекращением действия низкой или высокой температуры, нормализацией содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, устранением недостаточности функций органов, дефицита гормонов или их эффектов, применением антитоксических средств).

Патогенетическое лечение ставит целью блокировать механизмы развития экстремальных состояний. Эта цель достигается обычно путем воздействия на ключевые обязательные звенья патогенеза. К ним относятся расстройства кровообращения, дыхания, развитие гипоксии, сдвиги кислотно-основного состояния (КОС), дисбаланс ионов, активация процессов липопероксидации и др.

Саногенетическая терапия направлена на активацию и/или потенцирование механизмов защиты, компенсации, приспособления и возмещения поврежденных или утраченных структур и функций организма. Обеспечивается она путем стимуляции функций сердца, дыхания, почек, печени и других органов и тканей, активации процессов репарации, систем дезинтоксикации, ликвидации избытка кислородных и липидных радикалов; потенцирования пластических реакций и т.д.

Симптоматическое лечение подразумевает устранение неприятных, тягостных, усугубляющих состояние пациента симптомов и ощущений: головной боли, чувства страха смерти, каузалгий, гипо- или гипертензивных реакций и др.

Помимо реализации описанных выше общих принципов терапии экстремальных состояний, у каждого пациента проводится комплекс индивидуальных мероприятий, учитывающий характеристики конкретного экстремального воздействия, особенности реагирования на него данного пострадавшего, динамику и выраженность расстройств жизнедеятельности при том или ином варианте экстремального состояния.

КОЛЛАПС

Коллапс — общее острое развивающееся состояние, возникающее в результате значительного несоответствия объема циркулирующей крови емкости сосудистого русла. Коллапс характеризуется недостаточностью кровообращения, первично циркуляторной гипоксией, расстройством функций тканей, органов и их систем.

Этиология. Непосредственной причиной коллапса является быстро развивающееся значительное превышение емкости сосудистого русла по сравнению с объемом циркулирующей крови. К этому приводит острое значительное снижение сердечного выброса, объема циркулирующей крови и/или системное падение тонуса стенок сосудов артериального и венозного русла (рис. 5). Так, при снижении сердечного выброса развивается кардиогенный коллапс. Это наблюдается при острой сердечной недостаточности (вызываемой ишемией и инфарктом миокарда, значительной бради- или тахикардией), состояниях, затрудняющих приток крови к сердцу (при стенозах клапанных отверстий, эмболии или стенозе сосудов системы легочной артерии), наличии препятствий для выброса крови из левого желудочка (наиболее часто при стенозе клапанного отверстия устья аорты).



При уменьшении объема циркулирующей крови развивается гиповолемический коллапс. К этому чаще всего приводят острое массивное кровотечение, быстрое и значительное обезвоживание организма (например, при профузном поносе, отравлениях, повышенном потоотделении, неукротимой рвоте), потеря большого объема плазмы крови (например, при обширных ожогах), перераспределение крови с депонированием значительного ее количества в венозных сосудах, кровеносных синусах и капиллярах (например, при шоке, гравитационных перегрузках, некоторых интоксикациях).

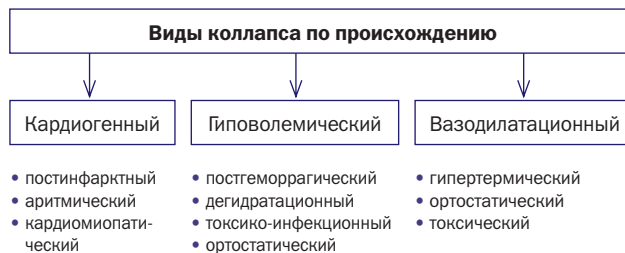
При снижении общего периферического сосудистого сопротивления развивается вазодилатационный коллапс. Это может произойти при тяжелых инфекциях, интоксикациях, гипертермии, эндокринопатиях (при гипотиреозных состояниях, острой и хронической надпочечниковой недостаточности), неправильном применении лекарственных средств (например, симпатолитиков, ганглиоблокаторов, наркотиков, антагонистов кальция), гипоксии, избытке в крови аденозина, гистамина, кининов, глубокой гипоксии и т.д.

Факторы риска. Развитие коллапса в значительной мере зависит от ряда конкретных условий (факторов риска): физических характеристик окружающей среды (низкая или высокая температура, уровень барометрического давления, влажности); состояния организма (психоэмоциональный статус, наличие или отсутствие болезни, патологического процесса и др.). Указанные и другие условия могут как способствовать, так и препятствовать возникновению коллапса, а также существенно влиять на тяжесть его течения и исходы.

Виды коллапса

Помимо часто встречающихся видов коллапса (кардиогенного, гиповолемического, вазодилатационного), на практике выделяют его разновидности с учетом конкретной причины или группы родственных причин: постгеморрагический, инфекционный, токсический, радиационный, панкреатический, ортостатический, гипоксический и др.

Рис. 5. Виды коллапса по происхождению



Общий патогенез и проявления коллапса

Нарушение функции сердечно-сосудистой системы является инициальным и главным патогенетическим звеном коллапса и характеризуется неадекватностью кровоснабжения органов и тканей. Типичны следующие циркуляторные расстройства: пониженный ударный и сердечный выброс крови, острая артериальная гипотензия, венозная гиперемия, перераспределение кровотока (депонирование крови в емкостных сосудах брюшной полости, легких, селезенки и гипоперфузия мозга, сердца, других органов), нарушения микроциркуляции крови и лимфы, развитие капиллярно-трофической недостаточности (табл. 2).

Расстройство функций нервной системы имеет важную патогенетическую значимость. Коллапс, как правило, характеризуется заторможенностью, апатией, безучастностью к происходящему, тремором пальцев рук, иногда судорогами, гипорефлексией, обмороками при значительной гипоперфузии и гипоксии мозга.

Нарушения газообменной функции легких — обязательный компонент патогенеза коллапса. Об этом свидетельствуют частое и поверхностное дыхание, гипоксемия, гиперкапния оттекающей от легких крови.

Расстройство экскреторной функции почек является важным патогенетическим звеном коллапса, учитывая острую системную артериальную гипотензию и в связи

Таблица 2. Основные звенья патогенеза и общие проявления коллапса

Звенья	Проявления
Усугубление расстройств функций сердечно-сосудистой системы	Коронарная недостаточность, снижение сердечного выброса, гипоперфузия тканей, венозный застой, перераспределение кровотока, капилляротрофическая недостаточность
Нарушение деятельности нервной системы	Заторможенность, апатия, тремор пальцев рук, судороги, снижение нервно-мышечной возбудимости, расстройство сознания или потеря его
Расстройства газообменной функции легких	Частое поверхностное дыхание, гипоксемия и гиперкапния крови оттекающей от легких
Нарушение экскреторной функции почек	Олигурия, гиперстенурия, гиперазотемия
Нарушение функции печени (при тяжелом течении коллапса)	Парциальная или тотальная печеночная недостаточность
Расстройства в системе крови и гемостаза	Повышение вязкости крови, гиповолемия, гиперагрегация тромбоцитов и эритроцитов, тромбообразование, сладж



с этим — гипоперфузию ткани почек. У пациентов часто выявляются олигурия, гиперстенурия и гиперазотемия.

Расстройства систем крови и гемостаза всегда усугубляют течение коллапса, так как чреваты развитием шока. Это характеризуется повышением вязкости крови (в связи с выходом ее жидкой части через стенки сосудов, проницаемость которых в условиях гипоксии увеличена), гиповолемией, повышенной агрегацией тромбоцитов и эритроцитов, образованием тромбов, развитием феномена сладжа.

Многие вышеописанные звенья патогенеза коллапса связаны с развитием гипоксии — вначале циркуляторной, а впоследствии смешанной (включая дыхательную, гемическую, тканевую, субстратную). При нарастании тяжести гипоксии могут развиваться значительные расстройства жизнедеятельности организма, чреватые смертью.

Особенности некоторых видов коллапса

Несмотря на сходство патогенеза и проявлений различных видов коллапса, некоторые из них имеют существенные различия.

Постгеморрагический коллапс. Инициальным патогенетическим фактором постгеморрагического коллапса является быстрое и значительное уменьшение объема циркулирующей крови (гиповолемия). Возрастание в связи с этим тонуса сосудов не устраняет несоответствия их емкости существенно снизившемуся объему крови. В результате развивается гипоперфузия органов и тканей. Это приводит к нарастающей гипоксии — вначале циркуляторной, а затем смешанной (гемической, тканевой). Следствием гипоксии является прогрессирующее расстройство функций нервной системы, легких, почек и других органов. Для восполнения утраченной крови (главным образом ее форменных элементов за счет активации гемопоэза) требуется несколько суток (в тяжелых случаях не менее 7–12 сут). Для ликвидации постгеморрагического коллапса и его последствий необходимо экстренное введение в организм расчетного количества цельной крови, эритроцитарной массы, плазмозаменителей, растворов, содержащих необходимое количество ионов и компонентов буферных систем (бикарбонатной и др.).

Ортостатический коллапс. Инициальное звено патогенеза ортостатического коллапса (обморока) — системная вазодилатация вследствие быстрого снижения тонуса стенок артериол, а также емкостных сосудов. Наблюдается при резком переходе тела в вертикальное положение из положения лежа или сидя, особенно после длительной гиподинамии. При этом происходит активация холинергических влияний на стенки сосудов в связи с раздражением нейронов вестибулярных центров при резком изменении положения тела. Важный фактор риска, а затем и патогенетическое звено ортостатического коллапса — снижение реактивных свойств стенок резистивных сосудов к вазопрессорным веществам: катехоламинам, ангиотензину и др. В числе ведущих причин этого могут быть надпочечниковая недостаточность (обуславливающая дефицит катехоламинов и кортикостероидов), расстройство функций кардиовасомоторного центра и гипоталамуса (вызы-

вающее нарушение тонуса стенок сосудов) и некоторые другие.

Причина **токсико-инфекционного коллапса** — действие на организм токсинов экзо- и эндогенного происхождения инфекционной или неинфекционной природы (токсины микробов и паразитов при их массовой гибели, например, в результате антибактериального лечения; продукты нарушенного обмена веществ, фосфорорганические соединения, окись углерода и многие другие). Токсины обуславливают прямое нейро-, кардио- и миотропное повреждение, нарушения метаболизма и реализации эффектов вазопрессорных и вазодепрессорных агентов, расстройства механизмов регуляции сосудистого тонуса и деятельности сердца. В результате развивается выраженное в разной степени снижение тонуса резистивных сосудов, величины сердечного выброса, объема циркулирующей крови. При значительном и прогрессирующем падении этих показателей наблюдаются быстро нарастающие расстройства жизнедеятельности организма и создается угроза его жизни.

Принципы лечения коллапса

Терапия коллапсов базируется на реализации этиотропного, патогенетического, саногенетического и симптоматического принципов. Результат лечения коллапса в значительной мере определяется тем, спустя какое время от появления признаков коллапса начата терапия: чем короче это время, тем меньше степень расстройств жизнедеятельности и тем эффективнее лечение.

Этиотропное лечение направлено на прекращение действия экстремального фактора и/или снижение степени его повреждающего влияния: останавливают кровотечение, вводят антитоксины, антитоды, антимикробные лекарственные средства и др.

Патогенетическая терапия реализуется путем устранения или снижения степени последствий несоответствия емкости сосудистого русла и объема циркулирующей крови. С этой целью пациентам вливают препараты крови, крове- или плазмозаменители, буферные растворы; вводят препараты, повышающие тонус стенок резистивных и емкостных сосудов, активирующие функцию сердца и дыхательного центра; проводят оксигенотерапию путем вдыхания газовых смесей с высоким парциальным содержанием кислорода или гипербаротерапию; при наличии признаков надпочечниковой недостаточности используют кортикостероиды.

Саногенетический принцип лечения коллапса включает стимуляцию механизмов адаптации: активацию гемопоэза, специфических и неспецифических факторов, процессов системы иммуно-биологического надзора (ИБН), детоксикационной и других функций печени, экскреторной способности почек и т. д.

Симптоматическое лечение подразумевает мероприятия по устранению тягостных, неприятных и усугубляющих состояния пациента проявлений коллапса: болевого, чувства страха смерти, подавленности, тревоги и др. С этой целью (в зависимости от конкретной ситуации) применяют антидепрессанты, нейролептики, седативные и болеутоляющие средства, психостимуляторы, транквилизаторы.

В.К. Таточенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Календарь иммунопрофилактики во втором десятилетии XXI века

Контактная информация:

Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей РАМН, заслуженный деятель науки РФ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-23-11

Статья поступила: 06.04.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

Совершенствование Календаря прививок в последние 15 лет позволило ликвидировать полиомиелит, достичь статуса элиминации кори, а также резко сократить заболеваемость дифтерией, гепатитом В, краснухой, паротитом, в меньшей степени — коклюшем и туберкулезом. Достигнуто также значительное сокращение заболеваемости сезонным гриппом. Эти достижения, однако, не должны скрывать необходимость внедрения вакцинации против Хиб- и пневмококковой инфекций, ветряной оспы, папилломавирусной и ротавирусной инфекций, успешно используемых в развитых странах. Расширение Календаря остро ставит вопрос о применении пента- и гексавакцин, без которых число необходимых инъекций может оказаться запредельным. Приводятся возможные схемы вакцинации детей первого года жизни с использованием зарегистрированных в России комбинированных вакцин. Приводятся данные о частоте прививочных осложнений в России.

Ключевые слова: дети, вакцинация, Календарь прививок.

81

Успехи иммунопрофилактики в XXI веке

Прошло менее 15 лет с тех пор, как российский Национальный календарь иммунопрофилактики начал претерпевать серьезные изменения, поставившие его в один ряд с календарями большинства развитых стран. Ревизия Календаря в 1997 и 2001 гг., принятие Федерального закона об иммунопрофилактике в РФ в 1998 г. явились важными этапами модернизации прививочного дела в России. Заложенные в этих документах положения соответствовали рекомендациям ВОЗ по спектру из 9-и управляемых инфекций, по списку противопоказаний, а также по методам и срокам введения

вакцин. Это позволило довести охват прививками детей первых 2 лет жизни до 96–99% без увеличения частоты осложнений [1]. При этом были созданы возможности использования не включенных в Календарь вакцин — как отечественных, так и зарубежных, лицензированных в России, что соответствовало духу рыночной экономики и открывало для населения доступ к современным методам профилактики.

Это позволило России достичь успехов в контроле управляемых инфекций (табл. 1). С 1997 г. не регистрируется полиомиелит, вызванный диким штаммом вируса. Заболеваемость дифтерией, коклюшем, корью, повы-

V.K. Tatochenko

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

Calendar of immunoprophylaxis in second decade XXI century

Perfection of Immunization Calendar during last 15 years had resulted in ending of poliomyelitis and elimination of measles, and sharply decreasing of morbidity with diphtheria, hepatitis B, rubella, parotitis, in a less degree — with whooping cough and tuberculosis. Morbidity with seasonal influenza was reduced too. These achievements must not hide from view the necessity of inclusion of vaccination against hemophilic and pneumococcal infections, chicken pox, papilloma virus and rotavirus, effectively used in developed countries. Widening of Calendar sharpens question of penta- and hexavaccines use, otherwise the number of needed injections can become outrageous. Author describes possible schemes of vaccination in infants with the use of combined vaccines, registered in Russia. Also the data on frequency of vaccination complications in Russia is presented.

Key words: children, vaccination, Immunization Calendar.



Таблица 1. Число случаев управляемых инфекций и заболеваемость в России*

Инфекция	Исходный год	2008 г.	2009 г.
Полиомиелит	1995 — 154 (0,1)	0	0
Дифтерия	1994 — 40 тыс. (26,8)	51 (0,04)	14 (0,01)
Корь	1993 — 75 тыс. (50,3)	27 (0,02)	101 (0,07)
Паротит	1998 — 145 тыс. (98,9)	1537 (1,08)	926 (0,65)
Коклюш	1994 — 48 тыс. (32,9)	4066 (2,86)	3573 (2,51)
Краснуха	2001 — 575 тыс. (396)	9680 (6,79)	1615 (1,14)
Гепатит В	2000 — 62 тыс. (42,5)	5750 (4,04)	3844 (2,70)
Туберкулез (дети в возрасте 0–14 лет)	1999 — 4938 (18,3)	3085 (14,65)	3024 (14,50)
Грипп			
• все население	2001 — 2 млн (1376)	320 511 (224,9)	592 290 (416,8)
• дети в возрасте 0–14 лет	2001 — 750 тыс. (4254)	105 958 (503,1)	238 699 (1144,7)

Примечание.

* — Данные Федерального центра гигиены и эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (в скобках указан показатель заболеваемости на 100 тыс. населения).

сившаяся в 90-е годы в результате снижения числа привитых детей, была успешно подавлена, удалось сдержать и даже снизить заболеваемость детей в возрасте 0–14 лет туберкулезом, несмотря на высокую заболеваемость им взрослых. Фактически достигнута элиминация кори, близок к этому эпидемический паротит, 2-дозовая схема вакцинации против которого была введена намного позже коревой. Включение в Календарь вакцинации против гепатита В и краснухи позволило снизить заболеваемость ими, соответственно, в 20 и 400 раз.

Приоритетный Национальный проект 2006 г. и Календарь иммунопрофилактики 2008 г. предусматривают ежегодные прививки против гриппа детям в организованных коллективах, а также лицам старше 55 лет, медицинским работникам и ряду других категорий. И хотя изучение влияния этой программы на заболеваемость предусмотрено не было, отчетные данные позволяют говорить, как минимум, о 4-кратном сокращении заболеваемости сезонным гриппом. Проведение массовой вакцинации против гепатита В населения страны в возрасте до 55 лет позволит прекратить передачу инфекции и в будущем поставить вопрос о ее ликвидации. Прививки против краснухи всех подростков в возрасте до 18 лет и женщин до 25 лет позволят сократить инфекционный пул, обеспечат индивидуальную защиту от заболевания во время беременности, а значит обеспечат профилактику синдрома врожденной краснухи. Таким образом, будут снижены потери, связанные с внутриутробной краснушной инфекцией, удельный вес которой среди всей перинатальной патологии близок к 40% [2].

Выбор вакцин

Наличие, наряду с поставляемыми в рамках Календаря, других вакцин против тех же инфекций ставит родителей и врачей перед необходимостью выбора. Хотя все лицензированные вакцины в равной степени иммуногенны и безопасны, частота реакций (но не осложнений!) на вакцины с цельноклеточным коклюшным компонентом (АКДС) выше, чем с бесклеточным. Эта особенность

АКДС легко компенсируется введением жаропонижающих средств при подъеме температуры, что становится основанием для рекомендации ВОЗ использовать цельноклеточные вакцины как основные в программах иммунизации и заменять их бесклеточными в случаях, когда это помогает преодолеть страх родителей перед вакцинацией.

Во всех остальных ситуациях предпочтение следует отдавать комбинированным вакцинам с большим числом компонентов, что уменьшает травматичность вакцинации (см. ниже). Во многих регионах прививочные кабинеты детских поликлиник организуют работу таким образом, чтобы родители имели возможность выбора и приобретения разных вакцин, в дополнение к вводимым бесплатно.

Необходимость расширения спектра иммунопрофилактики

Иммунопрофилактика в современном мире — основа борьбы с инфекционной патологией; постоянно расширяется круг управляемых инфекций, создаются все более совершенные вакцины. Новые вакцины высокотехнологичны, стоимость их производства выше, чем «старых», но тем не менее многие развитые страны выявили высокую экономическую эффективность их использования и включили в свои Календари, доведя число управляемых инфекций до 15–16. В России из «новых» вакцин лицензированы пневмококковая вакцина Превенар, вакцины против *H.influenzae* типа b — Акт-Хиб и Хиберикс, ветряночные вакцины Варилрикс и Окавакс, ожидается лицензирование ротавирусной вакцины Ротарикс. Хотя решение о включении их в Национальный календарь еще не принято, они находят свое место в календарях регионов; многие родители охотно прививают детей этими вакцинами за собственный счет. Насколько важны эти «дополнительные» прививки?

Инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b (Хиб-инфекции) в России «повезло» — ее долго не умели диагностировать и считали редкой, хотя, как оказа-





лось, она обуславливает 20–30% (а у детей в возрасте до 2 лет — 50%) случаев гнойного менингита с заболеваемостью, достигающей в ряде регионов 28 на 100 тыс. детей в возрасте 0–5 лет, а также тяжелого эпиглоттита с высокой летальностью и до 10% тяжелых плевропневмоний [3]. Прививки против Хиб-инфекции начаты в России всего в 4–5 регионах в последние 1–2 года, тогда как в мире (более 170 стран) с их помощью почти 2 десятилетия практически ликвидированы менингит и эпиглоттит этой этиологии и на 20% снижена заболеваемость всеми осложненными пневмониями. Хиб-вакцина вводится 3-кратно вместе с АКДС и полиовакциной с ревакцинацией в возрасте 18 мес; она практически не дает реакций [4].

Ветряной оспой в России ежегодно болеет до 1 млн детей, быстро повышается и заболеваемость взрослых, у которых «ветрянка» чревата серьезными осложнениями. Частота летальных исходов, в основном, от ветряночного энцефалита, составляет 1,7 на 100 тыс. детей 1–14 лет, но у детей с онкологическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями, а также у взрослых число неблагоприятных исходов резко возрастает (26 на 100 тыс. человек в возрасте 30–49 лет). Заболевание во время беременности приводит к инфицированию плода, в 5% случаев — к его внутриутробной смерти. Карантин по ветряной оспе существенно нарушает работу детских больниц и воспитательных учреждений. Экономический ущерб от заболеваний ветряной оспой оценивается более чем в 3 млрд рублей в год, суммарные потери от этой инфекции уступают лишь потерям от острых кишечных инфекций [5].

Пневмококковая инфекция — одна из наиболее распространенных; от пневмонии и менингита этой этиологии ежегодно в мире погибают 1,6 млн человек, а распространение устойчивых штаммов возбудителя резко усложняет лечение. Пневмококки в России вызывают менингит — у 8, бактериемию — у 137, пневмонию — у 1060 из каждых 100 тыс. детей в возрасте 0–5 лет [6]. Полисахаридная вакцина Пневмо-23 эффективна у детей в возрасте старше 2 лет и используется в группах риска (у пожилых, ВИЧ-инфицированных, больных сахарным диабетом, с асплинией, кохлеарной имплантацией).

Защита от пневмококковой инфекции детей самого раннего возраста, у которых она наблюдается чаще и протекает особенно тяжело, стала возможной после создания пневмококковой конъюгированной с белком вакцины Превенар, зарегистрированной в России в 2009 г. Вакцина защищает от 7 наиболее опасных серотипов этого возбудителя, которые обуславливают более 70% инвазивных пневмококковых инфекций. Проходит регистрацию 13-валентная вакцина, охватывающая более 90% штаммов. Опыт США показал, что 7-валентная вакцина предотвращает 86% случаев тяжелых инфекций (бактериемия, пневмония, менингит), вызванных «вакцинными» серотипами пневмококков; за 5 лет их частота снизилась с 81,9 до 1,7 на 100 тыс. Несмотря на некоторое учащение инфекций, вызванных не входящими в вакцину серотипами (с 16,8 до 21,7), их общее число снизилось в 4 раза — с 98,7 до 23,4 на 100 тыс. [7]. Частота этих форм уменьшилась более чем на 1/3 и у невакцинированных детей, и у взрослых, что указывает на создание коллективного иммунитета [8]. Вакцинация привела к 42%-му сокращению обращаемости детей первых лет жизни по поводу отита и такому же сокращению использования антибиотиков для их лечения [9]. Пейзаж серотипов пневмококка в России и в США (до введения вакцинации) во многом сходен, что позволяет надеяться

на столь же выраженный успех вакцинации 7-валентной вакциной в России [10].

Вакцина Превенар вводится с возраста 2 мес 2–3-кратно с ревакцинацией в возрасте 15 мес. При совместном ее введении с гексавакцинами (АаКДС/Хиб/ИПВ/ВГВ) повышение температуры $\geq 38^{\circ}\text{C}$ регистрировалось в 2 раза чаще (до 28,3–48,3%) по сравнению с таковой у детей, получавших только гексавакцину, а при введении с цельноклеточными коклюшными вакцинами — в 1,5 раза (до 41,2%). Температура $> 39,5^{\circ}\text{C}$ наблюдалась у 0,6–2,8% детей в возрасте до 1,5 лет, получавших Превенар с гексавакциной и у 3,3% — с цельноклеточной вакциной.

Как совместить «старые» и «новые» вакцины?

Внедрение новых вакцин облегчается расширением использования комбинированных препаратов, включающих 5–6 компонентов, что позволяет снизить число инъекций, хотя проведение 3–4 инъекций в течение одного вакцинального дня считается (в том числе родителями) вполне допустимым. В России Календарь предусматривает до возраста 18 мес 14 инъекций АКДС и моновакцин; использование вакцин БубоКок (АКДС/ВГВ) и корь/паротит сокращает их число до 11. Лицензированные в России комбинированные вакцины Пентаксим (АаКДС/ИПВ/Хиб), корь/краснуха/паротит (MMR II, Приорикс), а также возможность введения в одном шприце вакцин Инфанрикс (АаКДС) и Хиберикс (Хиб) позволяют делать менее 10 инъекций, однако бесклеточный коклюшный компонент обуславливает их высокую цену. Это же относится и к вакцинам Тетраксим (АаКДС/ИПВ), Инфанрикс-пента (АаКДС/ИПВ/ВГВ), гексавакцинам (АаКДС/ИПВ/ВГВ/Хиб), готовящимся к регистрации. Будем надеяться, что наша фармацевтическая промышленность создаст пента- и гексавакцины, а пока важно так спланировать очередность прививок, чтобы сократить их травматичность.

Очевидно, что введение новых вакцин потребует увеличения числа «вакцинных сессий» в 1-м полугодии (одновременное проведение более 2–3 инъекций нежелательно), а также расширения использования уже лицензированных комбинированных вакцин. Календарь 2008 г. предписывает проведение в родильном доме прививок от гепатита В (ВГВ-1) и туберкулеза (БЦЖ), что, как было доказано, не отражается на иммуногенности вакцин и не влечет за собой каких-либо неблагоприятных последствий.

Вакцинация продолжается в возрасте 3 мес (АКДС-1, ИПВ-1 и ВГВ-2); 4,5 мес (АКДС-2, ИПВ-2), а также 6 мес (АКДС-3, ИПВ-3 и ВГВ-3). Введение в эту схему прививок Хиб-вакциной и вакциной Превенар потребует начала вакцинации в возрасте 8–10 нед. Вакцинацию можно провести по нескольким вариантам — в зависимости от использования комбинированных вакцин.

Вариант 1 (при дополнении Календаря вакцинами Превенар и Хиб-вакциной):

- в 2 мес: Превенар-1 + Хиб-1
- в 3 мес: БубоКок (АКДС-1/ВГВ-2) + ИПВ-1
- в 4 мес: Превенар-2 + Хиб-2
- в 4,5 мес: АКДС-2 + ИПВ-2
- в 6 мес: БубоКок (АКДС-3/ВГВ-3) + ИПВ-3
- в 7 мес: Превенар-3 + Хиб-3.

Вариант 2 (при использовании комбинации Инфанрикс + Хиб-вакцина и вакцины Превенар):

- в 2–2,5 мес: Превенар-1 + ВГВ-2
- в 3 мес: Инфанрикс/Хиберикс (АаКДС-1 + Хиб-1 в одном шприце) + ИПВ-1



- в 4–5 мес: Инфанрикс/Хиберикс (АаКДС-2 + ХиБ-2) + Превенар-2 + ИПВ-2
- в 6 мес: Инфанрикс/Хиберикс (АаКДС-3+ХиБ-3) + ИПВ-3
- в 7 мес: Превенар 3 + ВГВ-3.

Вариант 3 (при использовании вакцин Пентаксим и Превенар):

- в 2 мес: Превенар-1
- в 3 мес: Пентаксим (АаКДС-1/ИПВ-1/ХиБ-1) + ВГВ-2
- в 4,5 мес: Превенар-2 + Пентаксим (АаКДС-2/ИПВ-2/ХиБ-2)
- в 6 мес: Пентаксим (АаКДС-3/ИПВ-3/ХиБ-3) + ВГВ-3
- в 7 мес: Превенар-3.

В дальнейшем включение новых вакцин не повлечет за собой больших изменений. В возрасте 1 года наименее травматично ввести тривакцину корь/краснуха/паротит + Варилрикс; при наличии только вакцины корь/паротит придется сделать 3 инъекции. Ревакцинация Превенар в 15 мес не совпадает с другими вакцинами. В возрасте 18 мес потребуются 1 инъекция вакцины Пентаксим или Инфанрикс/Хиберикс (+ ОПВ).

Новые вакцины у детей групп риска

У детей из групп риска по вертикальной передаче HBsAg вакцину гепатита В вводят в возрасте 0–1 — 2 и 12 мес. Поэтому доза ВГВ в возрасте 2–2,5 мес в приведенных выше схемах 2 и 3 будет 3-й, а в схеме 1 в этом возрасте следует ввести БубоКок, перенеся Превенар на возраст 3 мес. Во всех схемах дозы ВГВ в возрасте 6 мес не вводятся.

Детей от ВИЧ-инфицированных матерей, которые особенно нуждаются в защите от пневмококковой и ХиБ-инфекции, можно прививать по тем же схемам; прививки против ветряной оспы проводят при общем числе лимфоцитов в периферической крови $\geq 1200/\text{мм}^3$ и отсутствии проявлений иммунодефицита.

Место введения вакцин

Внутримышечное введение инаktivированных вакцин предпочтительнее, поскольку сопровождается более выраженным иммунным ответом, чем подкожное. Для сорбированных вакцин: АКДС и других вакцин с цельноклеточным или бесклеточным коклюшным компонентом, АДС, АДС-М, ВГВ, вакцин против клещевого энцефалита, папилломавирусных вакцин и других, — внутримышечное введение обязательно, поскольку при введении под кожу они могут вызывать образование абсцессов.

Внутримышечное введение вакцин в ягодичную мышцу не рекомендовано, поскольку у грудных детей эти мышцы еще не развиты, что увеличивает риск введения вакцины в жировую клетчатку. Более того, не исключена травма нервного ствола, который у 5% детей проходит через верхненаружный квадрант ягодицы. Инъекции в ягодицу часто сопровождаются интенсивной температурной реакцией. Оптимальным местом внутримышечной инъекции у детей 0–3 лет является передненаружная область бедра (латеральная часть четырехглавой мышцы), а у детей старше 3 лет и взрослых — дельтовидная мышца (участок ниже акромиального отростка и выше подмышечной впадины). В обоих случаях иглу вводят под углом 80–90°.

Если необходимо выполнить 2 инъекции, используют оба бедра. Для уменьшения болевого стресса желательно провести обе инъекции одновременно (для их выполнения требуются 2 медицинские сестры, делающие укол одновременно по команде). В случаях, когда надо ввести 3–4 разные вакцины, 2 инъекции делают в бедро на рас-

стоянии 4–5 см (чтобы можно было отметить местную реакцию на каждую вакцину), остальные инъекции делают в другое бедро.

Вакцинация при нарушении календарных сроков

Заболеваемость детей первых месяцев жизни намного ниже, чем более старших детей. С этим и связано стремление своевременного начала вакцинации (в большинстве стран — с 2-месячного возраста). Нарушение сроков вакцинации обычно возникает при заболевании ребенка, но гораздо чаще это связано с неуверенностью родителей в безопасности вакцинации и желании «отсрочить неприятности». Опоздание с проведением первичной серии не только повышает риск заражения ребенка в наиболее опасном возрасте, но и ведет к развитию неблагоприятных событий, поскольку во 2-м полугодии растет общая заболеваемость детей.

Вне зависимости от срока начала, вакцинацию проводят с интервалами, указанными в Календаре. Пропуск 1-й прививки из серии не влечет за собой повторения всей серии, тем более не оправданы получившие кое-где распространение «обратные схемы», когда при удлинении интервала между 1-й и 2-й дозами укорачивается интервал между последующими. Важно помнить, что удлинение интервала не снижает иммуногенности вакцины, а ревакцинирующие дозы вводить раньше времени нецелесообразно.

При нарушении календарных сроков вакцинации может возникать необходимость введения большего, чем предусмотрено Календарем, количества вакцин, например АКДС, ВГВ и живых вирусных вакцин. Возможность одновременного проведения всех необходимых прививок в этой ситуации специально оговорена в Приказах Минздрава России. При составлении индивидуального плана вакцинации таким детям минимальный интервал между прививками может быть сокращен до 1 мес с тем, чтобы закончить вакцинацию как можно раньше.

В ситуации, когда вводятся новые вакцины, значительное число детей пропускает календарные сроки, однако вакцины могут быть введены и позже. Вакцинация против ветряной оспы проводится в любом возрасте — одной дозой у детей в возрасте до 13 лет, двумя дозами с месячным интервалом — в более старшем.

ХиБ-вакцинация у детей в возрасте от 6 до 12 мес требует введения 2 доз с интервалом в 1 мес + ревакцинирующей дозы в возрасте 18 мес; при начале вакцинации в возрасте от 1 года до 5 лет вводят одну дозу.

Дети, не привитые в 1-м полугодии вакциной Превенар, могут быть привиты в возрасте 7–11 мес 2 дозами с ревакцинацией на 2-м году жизни; если прививки начинают на 2-м году, вводят 2 дозы с минимальным интервалом 2 мес, а в возрасте 2–5 лет — 1 дозой вакцины. К сожалению, некоторые родители используют эти правила как возможность сократить число инъекций для ребенка, не учитывая, что у непривитого ребенка повышается риск тяжелого заболевания, который тем выше, чем моложе ребенок.

Неблагоприятные события, связанные с вакцинацией

Безопасность — краеугольный камень успеха программ вакцинации. Современные вакцины подвергаются тщательной очистке, содержат минимальное число балластных антигенов и других веществ (табл. 2), что снижает их реактогенность, которая проявляется чаще всего незначительными местными реакциями и кратковременным повышением температуры. Для смягчения этих реакций достаточно местных успокаивающих





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
- подтверждённый профиль безопасности²
- экономические преимущества для семьи и общества³

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

Горячая линия 8 800 200 90 90

www.pneumococc.ru • www.prevenar.ru



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

RUS-PRV-10-2





Таблица 2. Число белковых и полисахаридных антигенов в вакцинах, применявшихся в США в разные годы [15]

Инфекции	Число белковых/полисахаридных* антигенов в вакцине, абс.		
	1960 г.	1980 г.	2000 г.
Оспа	200	–	–
Дифтерия	1	1	1
Столбняк	1	1	1
Коклюш	3000	3000	2–5
Полиомиелит	15	15	15
Корь	–	10	10
Паротит	–	9	9
Краснуха	–	5	5
Хиб-инфекция	–	–	2
Пневмококки	–	–	7
Гепатит В	–	–	1
Ветрянка	–	–	69
Всего	3217	3041	122–125

Примечание.

* Полисахаридные антигены присутствуют только в вакцинах, применяющихся с 2000 г.

и жаропонижающих средств. В отношении последних показано, что назначение парацетамола сразу после введения таких вакцин, как АКДС и поливакцин, снижает частоту реакций [12]. Однако эта рекомендация нуждается в коррекции: недавно показано, что назначение парацетамола сразу после прививки хотя и уменьшает

частоту лихорадочных реакций, но снижает уровень иммунного ответа на большинство вакцин. При введении такой же дозы после повышения температуры подобного угнетающего влияния на иммунный ответ парацетамол не оказывает [13].

Большинство неблагоприятных реакций после вакцинации при расследовании оказываются либо интеркуррентными заболеваниями, либо манифестацией таких заболеваний, как эпилепсия, не проявлявшихся до прививки. Истинные осложнения связаны, как правило, с наличием у ребенка иммунодефицитного состояния, которое еще не проявилось к моменту прививки, или другими сугубо индивидуальными особенностями привитого.

Данные о поствакцинальных осложнениях в России свидетельствуют о благополучной в целом картине (табл. 3); хотя их число ежегодно увеличивается (в основном в связи с улучшением регистрации и введением денежных компенсаций), основную их часть составляют не тяжелые процессы (холодные абсцессы и лимфадениты размером > 10 мм после БЦЖ, не угрожающие здоровью). В то же время число осложнений в пересчете на более чем 60 млн ежегодно вводимых календарных доз вакцин незначительно. Переход в 2008 г. на применение инактивированной полиомиелитной вакцины (ИПВ) способствовал исчезновению вакцино-ассоциированного полиомиелита (с 10–12 случаев в год в 1997–2007 гг. до 3 — в 2008 и до 0 — в 2009 гг.); это осложнение живой полиовакцины фиксировалось в основном у детей с гуморальным иммунодефицитом. Использование ИПВ — логичный шаг перед полной отменой вакцинации (после ликвидации полиомиелита во всем мире), позволяющий минимизировать риск распространения вакцинных штаммов с реверсией вирулентности. Поэтому представляется целесообразным и ревакцинацию проводить только ИПВ (сейчас для этого используется ослабленная полиомиелитная вакцина — ОПВ).

Больше всего жалоб поступает на вакцину АКДС; ее введение действительно довольно часто сопровождается подъемом температуры, иногда фебрильными судорогами, но все это легко устраняется жаропонижающими

Таблица 3. Число поствакцинальных осложнений в России

Год	АКДС ¹	АДС-М ¹	БЦЖ ^{1, 2}	В т.ч. БЦЖ-остеиты	ОВП ³
2000	12	3	284	31	12
2001	19	–	243	27	14
2002	8	2	223	28	15
2003	11	2	170	35	12
2004	11	2	267	26	14
2005	13	1	272	38	8
2006	15	7	332	57	9
2007	17	6	362	68	6
2008	13	4	462	49	3
2009	12	3	582	86	0

Примечание.

¹ — на основе извещений в ГИСК им. Тарасевича; ² — по извещениям в Республиканский Центр НИИ фтизиопульмонологии;

³ — данные Комиссии по надзору за острыми вялыми параличами.



препаратами; осложнения в течение года возникают в единичных случаях и не оставляют стойких дефектов. Анализ осложнений на АКДС показал, что за последние 25–30 лет не было ни одного случая поствакцинального энцефалита [1]; современные данные позволяют вообще исключить энцефалит из числа осложнений на введение АКДС [14].

Остро стоит вопрос о серьезных осложнениях (хотя и редких) противотуберкулезной вакцинации (БЦЖ) — остеомиелитах, частота которых близка к 0,5–1 на 10 тыс. первичных вакцинаций [15]. Эти осложнения связаны с дефектами фагоцитоза внутриклеточных возбудителей из-за нарушения в системе интерферон γ — интерлейкин 12, реже — с хронической гранулематозной болезнью. Такие дефекты у новорожденных выявить невозможно, поэтому представляется своевременным поставить вопрос о переносе (по крайней мере, в более благополучных по жилищным условиям регионах или группах населения) вакцинации БЦЖ на возраст 1 год, когда большая часть иммунных дефектов проявится клинически. Такая мера, например, принята во Франции.

Что касается тревожащих некоторых врачей и родителей данных о связи прививок с «аллергизацией», то накопленные в мире данные позволяют решительно снять эти опасения. В большинстве исследований отмечается отсутствие какой-либо связи между прививками и развитием аллергических болезней, а в некоторых — уменьшение частоты атопии и астмы у детей, привитых БЦЖ,

АКДС и коревой вакцинами. В недавно опубликованном проспективном когортном исследовании, начатом полстолетия назад, у 8 тыс. обследованных, достигших 44 лет (!), никакого влияния вакцинации в детстве (АКДС, полиомиелит, оспа) на частоту астмы и других atopических проявлений не выявлено [16].

Заключение

В последние 20 лет вакцинацию перестали считать «серьезным иммунологическим вмешательством», способным нарушить «реактивность ребенка», подавить «неспецифические защитные реакции» и вообще служить причиной большинства бед в предстоящей жизни, как это представляли противники вакцинации. Мы избавились от «душевного трепета» перед проведением прививок не только здоровым детям, но и хроническим больным, из которых многие представляют собой группы повышенного риска по тяжелому течению управляемых инфекций. Из 30 лет, добавленных в XX веке к средней продолжительности жизни в развитых странах, 25 лет относят на счет иммунопрофилактики, в то время как на счет антибиотиков и чистой воды приходится лишь 5 лет. Не меньшего прогресса можно ожидать и от расширения круга инфекций, управляемых иммунопрофилактикой; открывающиеся возможности этого направления в здравоохранении можно лишь приветствовать. К сожалению, осознание этих преимуществ лицами, ответственными за финансирование иммунопрофилактики, идет пока слишком медленно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иммунопрофилактика-2009. 8-е изд. / под ред. В.К. Таточенко и Н.А. Озерецковского. — М., ИПК Контент-пресс, 2009. — 176 с.
2. Семерилов В.В., Лаврентьева И.Н., Таточенко В.К. и др. Краснуха. — Пермь-Санкт-Петербург-Москва, 2002. — 174 с.
3. Таточенко В.К., Катосова Л.К., Федоров А.М. Гемофильная инфекция типа b и перспективы борьбы с ней в России // Детские инфекции. — 2003; 4:51–54.
4. Ботвиньева В.В., Намазова Л.С., Гайворонская А.Г., Филянская Е.Г. Изучение эффективности и безопасности вакцинации против гемофильной инфекции типа b у детей раннего возраста // Педиатрическая фармакология. — 2008; 5 (5):10–12.
5. Shakhnina I., Gorelov A., Lytkina I., Tolkushin A. Economic assessment of regional vaccinal prevention program against varicella in Moscow // Europed. — 2009. — R. 498.
6. Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция: современный взгляд на проблему и профилактику // Вопросы современной педиатрии. — 2007; 6 (1):85–91.
7. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction. Eight States, 1998–2005 // MMWR. — 2008; 57 (06):144–148.
8. Ray T.G., Whitney C.G., Fireman B.H. et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccine / Evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effect // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2006; 25 (6):494–501.
9. Zhou F., Shefer A., Yuan Kong, Nuorti J.P. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young

- children in the United States, 1997–2004 // Pediatrics. — 2008; 212 (2):253–260.
10. Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция — недооцененная угроза // Детские инфекции. — 2008; № 2:13–17.
11. Offit P.A., Quarles J., Gerber M.A. et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? // Pediatrics. — 2002;109 (1):124–129.
12. Ipp M.M., Gold R., Greenberg S. et al. Acetaminophen prophylaxis of adverse reactions following vaccination of infants with diphtheria-pertussis-tetanus toxoid-polio vaccine // Pediatr. Inf. Dis. J. — 1987; 6 (8):721–725.
13. Prymula R., Siegrist C.-A., R. Chlibek R. et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials // Lancet. — 2009; 374 (9698):1339–1350.
14. Ray P., Hayward J., Michelson D. et al. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination. Lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2006; 25:768–773.
15. Вундцетель Н.Н. Поствакцинальные осложнения при вакцинации против туберкулеза, полиомиелита, коклюша, дифтерии, столбняка. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2006. — 23 с.
16. Matheson M.C., Haydn Walters E., Burgess J.A. et al. Childhood immunization and atopic disease into middle-age — a prospective cohort study // Pediatr. Allergy. Immunol. — 2010; 21:301–306.

Т.М. Бзарова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Р.В. Денисова, А.О. Лисицин, Н.А. Цурикова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения растворимых рецепторов к ФНО α у больной тяжелым полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

Контактная информация:

Бзарова Татьяна Маратовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 18.05.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

В статье представлен случай раннего дебюта и тяжелого течения полиартикулярного варианта ювенильного ревматоидного артрита, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами и вторичной неэффективностью химерных моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО) α . Описано успешное применение растворимых рецепторов к ФНО α — этанерцепта в дозе 0,4 мг/кг массы тела. Больной проводится терапия этанерцептом в течение 12 нед. Уже через 4 нед от начала лечения уменьшились болезненность и экссудативные изменения в суставах и значительно вырос объем движений в них. Через 3 мес терапии этанерцептом достоверно повысилось качество жизни ребенка и его семьи.

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

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — это системное хроническое заболевание, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет [1]. ЮРА — одна из наиболее распространенных и инвалидизирующих ревматических болезней у детей. Заболеваемость ЮРА составляет от 2 до 16 случаев на 100 тыс. детей в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮРА в разных странах составляет от 0,05 до 0,6% [2]. ЮРА характеризуется преимущественным деструктивным поражением суста-

вов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности. Подобные изменения являются причиной инвалидизации, а в некоторых случаях — смерти пациентов [3].

Основным клиническим проявлением заболевания является артрит. Патологические изменения в суставе характеризуются болью, припухлостью, деформациями и ограничением движений, повышением температуры

T.M. Bzarova, Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, R.V. Denisova, A.O. Lisitsyn, N.A. Tsurikova

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

Experience of administration of soluble receptors to TNF α in patient with severe polyarticular type of juvenile rheumatoid arthritis

The article presents a case report of early debut and severe clinical course of polyarticular type of juvenile rheumatoid arthritis which was refractory to the treatment with classical immunosuppressants and secondary inefficiency of chimeric monoclonal antibodies to tumor necrotizing factor (TNF) α . Authors described successful administration of soluble receptors to TNF α — etanercept in dose 0,4 mg/kg of body weight. Patient receives etanercept during 12 weeks. In 4 weeks after the onset of treatment there was lessening of painfulness and exudative alterations of joints, increase of range of motions in them. The quality of life of child and child's family significantly improved in 3 months of treatment.

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



кожи над суставом. У детей наиболее часто поражаются крупные и средние суставы, в частности коленные, голеностопные, лучезапястные, локтевые, тазобедренные, реже — мелкие суставы кисти. Типичным для ЮРА является поражение шейного отдела позвоночника и челюстно-височных суставов, что приводит к недоразвитию нижней, а в ряде случаев и верхней челюсти и формированию так называемой «птичьей челюсти» [4]. Особенностью ревматоидного поражения суставов является неуклонно прогрессирующее течение с развитием стойких деформаций и контрактур. Наряду с артритом у детей развивается выраженная атрофия мышц, расположенных проксимальнее сустава, вовлеченного в патологический процесс, общая дистрофия, задержка роста, ускоренный рост эпифизов костей пораженных суставов [4].

Одним из самых тяжелых вариантов ЮРА является полиартикулярный. Он развивается в возрасте от 3 до 16 лет и характеризуется развитием симметричного полиартрита. Начало болезни в раннем возрасте и полиартикулярное поражение суставов негативно сказываются на росте больных. Течение заболевания носит рецидивирующий и прогрессирующий характер. Для полиартикулярного варианта характерно быстрое — уже через 5–6 мес после дебюта — появление структурных изменений в суставах в виде единичных эрозий, сужения щелей, разволокнения суставных поверхностей костей. Ребенок может обездвижиться в первые месяцы болезни. У 10% пациентов развиваются тяжелые деструктивные изменения в основном со стороны тазобедренных и челюстно-височных суставов. У 70% больных, не получающих адекватную иммуносупрессивную терапию, к концу первого года болезни формируется полиартикулярное и генерализованное поражение суставов, почти у 90% больных — инвалидизация, прогрессирует также костно-хрящевая деструкция. Через год структурные изменения в суставах в виде единичных эрозий и сужения суставных щелей выявляются у всех больных с полиартритом. К концу второго года болезни сохраняются и прогрессируют анатомические изменения в суставах (сужение межсуставных щелей, эрозии суставных поверхностей, развитие анкилозов). Инвалидизация к концу второго года болезни развивается у всех больных с полиартикулярным вариантом ЮРА [5].

У больных с ранним началом полиартрита имеется риск развития увеита. Изменения в суставах часто сопровождаются изменениями в анализе периферической крови: отмечается повышение СОЭ до 40–50 мм/ч, умеренный лейкоцитоз с незначительным ядерным сдвигом нейтрофилов влево, гипохромная анемия, тромбоцитоз. Наблюдается также повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ), IgM и IgG в сыворотке крови [2].

ЮРА — это заболевание с неблагоприятным прогнозом у большинства больных [5]. Так, деструктивный симметричный полиартрит формируется у 40% пациентов с олигоартритом с ранним началом. У подростков с серопозитивным полиартритом высок риск развития тяжелого деструктивного артрита, инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата. У больных с поздним началом возможна трансформация заболевания в анки-

лозирующий спондилит. У 15% больных с увеитом возможно развитие слепоты. Все дети с ранним дебютом полиартикулярного серонегативного ЮРА имеют неблагоприятный прогноз. Вместе с тем ранняя диагностика и своевременное начало адекватной иммуносупрессивной терапии — еще до появления деструктивных изменений в суставах и инвалидизации пациента могут этот прогноз изменить [5].

Достижение контроля над течением заболевания представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы его развития [6–12]. Развитие науки позволило лучше изучить отдельные звенья патогенеза ревматоидного артрита, роль ряда цитокинов в развитии основных событий, которые имеют место, как на уровне целостного организма, так и на уровне сустава. Углубление знаний о механизмах развития аутоиммунных заболеваний, к которым относится как ревматоидный артрит взрослых, так и ЮРА, явилось основой для развития новых биологических методов лечения. Они направлены на специфические субстанции, которые принимают участие в иммунологических процессах и в развитии реакций воспаления [12]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии тяжелого полиартикулярного варианта ювенильного ревматоидного артрита, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами [13–17]. Такими препаратами могут стать биологические агенты, полученные генно-инженерным путем [18].

Мы хотим представить историю болезни девочки с тяжелым полиартикулярным вариантом ЮРА, торпидным к лечению классическим иммунодепрессантом.

Больная Ю., возраст 6 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с ноября 2008 г. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне обострения хронического пиелонефрита, срочных родов. Масса при рождении составила 3480 г, длина тела — 52 см. До 5 мес 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 июне 2005 г. в возрасте 1 года, когда впервые появились боль и припухлость в области правого коленного сустава. В клиническом анализе крови: СОЭ — 23 мм/ч, уровень Hb — 94 г/л, число лейкоцитов — $8,4 \times 10^9$ /л. Ревматоидный фактор (РФ) отрицательный. Лечилась по месту жительства с диагнозом реактивный артрит. Получала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антибактериальные препараты, глюкокортикоиды внутрисуставно с кратковременным положительным эффектом. Несмотря на проводимую терапию, заболевание неуклонно прогрессировало, в патологический процесс постепенно вовлекались другие суставы и уже через 1 год суставной синдром носил полиартикулярный характер с пораже-



нием коленных, голеностопных, тазобедренных, лучезапястных и мелких суставов кистей рук. Появилась утренняя скованность до 120 мин. В клиническом анализе крови: СОЭ — 40 мм/ч, уровень Hb — 85 г/л, число лейкоцитов — $10,5 \times 10^9$ /л. В иммунологическом анализе крови: СРБ — резко положительный (+++), ревматоидный фактор — отрицательный. Ребенку был поставлен диагноз «ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант». В стационаре по месту жительства по тяжести состояния был назначен метилпреднизолон для перорального приема в дозе 4 мг в сутки и гидроксихлорохин в дозе 0,1 мг в сутки. На фоне проводимой терапии состояние девочки несколько улучшилось — уменьшилась болезненность, несколько вырос объем движений в пораженных суставах. Однако при попытке снижения дозы глюкокортикоидов отмечалось выраженное обострение суставного синдрома. В связи с этим в октябре 2006 г. к терапии был добавлен циклоспорин в дозе 3,0 мг/кг массы тела в сутки. Однако положительный эффект был кратковременным, и улучшение наступало только после внутривенного или внутрисуставного введения глюкокортикоидов.

Через 1,5 года от начала заболевания у ребенка развился генерализованный суставной синдром, больная перестала самостоятельно ходить, отмечалась выраженная гипотрофия, лимфаденопатия, сохранялись высокими лабораторные показатели активности, появились деструктивные изменения в суставах. Летом 2007 г. гидроксихлорохин был отменен и назначен метотрексат *per os* в дозе 10 мг/м² поверхности тела в неделю. На фоне комбинированной терапии метотрексатом, циклоспорином и метилпреднизолоном несколько снизилась активность заболевания, уменьшилась длительность утренней скованности, купировалась болезненность в пораженных суставах. Все это позволило в феврале 2008 г. отменить метилпреднизолон для перорального приема. На фоне отмены глюкокортикоида была отмечена отрицательная динамика со стороны клинических и лабораторных показателей активности заболевания. Для определения тактики дальнейшего ведения девочка была направлена в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

Впервые в отделение ребенок поступил в ноябре 2008 г., через 3 года от начала заболевания. Состояние при поступлении расценивалось как тяжелое за счет признаков хронической интоксикации, надпочечниковой недостаточности и полиартикулярного суставного синдрома. Отмечались выраженная мышечная и общая гипотрофия. В коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых, мелких суставах кистей рук были выражены экссудативные изменения. Пальцы рук веретенообразно изменены, лодыжки сглажены, ахилловы сухожилия утолщены. Резко ограничены и болезненны движения во всех суставах, включая тазобедренные, челюстно-височные и шейный отдел позвоночника. В коленных, локтевых суставах сформировались сгибательные контрактуры. В клиническом анализе крови: СОЭ — 30 мм/ч, Hb — 90 г/л, число эритроцитов — $3,93 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов — $12,8 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — 612×10^9 /л. В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация IgG — 1530 мг%

(норма 823–869), СРБ — 2,05 мг% (норма до 0,8). Со стороны внутренних органов изменений выявлено не было. На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторных и инструментальных методов исследования был подтвержден диагноз: «ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант». Также была констатирована гормонозависимость. Девочка перестала расти. В возрасте 4,5 лет ее рост составил 94 см (отставание в росте от должного значения составило 6–10 см).

Учитывая полиартикулярный характер суставного синдрома, высокие лабораторные показатели активности заболевания, недостаточную эффективность комбинированной терапии метотрексатом и циклоспорином в низких дозах в течение 1,5 лет, было принято решение о повышении доз препаратов: метотрексата — до 25 мг/м² поверхности тела в неделю и циклоспорина — до 4,5 мг/кг массы тела в сутки. Данную терапию девочка получала в течение 3 мес. За это время не было отмечено значительных изменений в состоянии ребенка: сохранялись экссудативно-пролиферативные изменения в коленных, голеностопных, тазобедренных, лучезапястных и мелких суставах кистей рук. Незначительные изменения были отмечены и со стороны лабораторных показателей активности заболевания. В клиническом анализе крови: СОЭ осталась прежней — 26 мм/ч, несколько повысился уровень Hb — до 96 г/л, число эритроцитов — до $4,37 \times 10^{12}$ /л, нормализовалось число лейкоцитов — $8,1 \times 10^9$ /л, отмечался тромбоцитоз — до 740×10^9 /л. В иммунологическом анализе крови: незначительно снизилась сывороточная концентрация IgG — до 1370 мг%, уровень СРБ увеличился до 6,13 мг%.

Учитывая раннее начало заболевания, признаки агрессивного течения ревматоидного артрита (полиартикулярный суставной синдром, высокую иммунологическую активность, гормонозависимость, неэффективность проводимой ранее иммуносупрессивной терапии), в феврале 2009 г. был отменен циклоспорин и начата биологическая терапия препаратом моноклональных антител к фактору некроза опухоли альфа (ФНО) α — инфликсимабом, в дозе 100 мг на введение (8,8 мг/кг массы тела). Уже после первой инфузии препарата отмечен положительный эффект: купировались островоспалительные изменения, вырос объем движений в пораженных суставах, исчезла утренняя скованность. В анализах крови повысился уровень Hb (96 и 107 г/л до и после лечения, соответственно), нормализовалось число тромбоцитов (740×10^9 и 495×10^9 /л, соответственно), снизилась СОЭ (с 26 до 10 мм/ч) и сывороточная концентрация СРБ (с 6,13 до 0,2 мг%). Девочка начала расти и за последующие 2 мес выросла на 6 см.

Учитывая хороший ответ на терапию инфликсимабом, лечение было продолжено. Однако после 3-го введения препарата, утренняя скованность вновь выросла до 60 мин, появились островоспалительные изменения, болезненность и ограничение движений в коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных и межфаланговых суставах кистей, а также в тазобедренных суставах, шейном отделе позвоночника и челюстно-височных сочленениях.



Проведенное в нашем отделении исследование эффективности терапии инфликсимабом при различных вариантах ЮРА показало, что у 30% больных полиартикулярным вариантом ЮРА через 2–4 мес после начала лечения развивается вторичная резистентность к препарату, проявляющаяся повышением активности суставного синдрома и лабораторных показателей активности болезни [19–20]. Было показано, что инфликсимаб индуцирует развитие стойкой клинико-лабораторной ремиссии (по критериям Европейской лиги против ревматизма) у 97% больных ранним артритом и лишь у 72% детей с поздним ЮРА [20]. У нашей пациентки инфликсимаб был назначен через 3,5 года от начала лечения, а через 2 мес от начала терапии развилась вторичная резистентность. В связи с этим в мае 2009 г. лечение инфликсимабом было прекращено. Было принято решение о проведении пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю. Проведено 4 инфузии с последующим переходом на внутримышечное введение препарата в дозе 25 мг/м² поверхности тела в неделю. Пульс-терапию метотрексатом девочка перенесла хорошо, без побочных реакций с временным положительным эффектом. Однако после перехода на внутримышечный путь введения метотрексата состояние ее постепенно ухудшалось, нарастали слабость, артралгии, утренняя скованность, суставной синдром.

В декабре 2009 г. девочка повторно госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН с обострением заболевания. При поступлении обращали на себя внимание признаки хронической интоксикации, общая слабость, бледность кожных покровов, «тени» под глазами, лимфаденопатия, полиартикулярный суставной синдром со значительным ограничением движений в коленных, тазобедренных, голеностопных, локтевых, лучезапястных и межфаланговых суставах кистей, а также в шейном отделе позвоночника и челюстно-височных сочленениях.

Анализ истории болезни ребенка свидетельствовал о неэффективности противоревматической терапии, включая глюкокортикоиды для перорального приема, гидроксихлорохина, циклоспорины в сочетании с гидроксихлорохином, монотерапии циклоспорином, монотерапии метотрексатом, комбинированной терапии метотрексатом и циклоспорином, пульс-терапии метотрексатом и блокатор ФНО α — инфликсимаб. Более того, классические иммунодепрессанты девочке были назначены лишь на втором году болезни, а блокатор ФНО α — инфликсимаб через 3,5 года от начала заболевания.

Перед нами стояла очень сложная задача. С одной стороны были использованы и оказались неэффективны практически все основные схемы терапии полиартикулярного варианта ЮРА. При этом мы хотели избежать повторного назначения глюкокортикоидов для внутривенного, перорального и внутрисуставного введения, так как первоначальное назначение метилпреднизолона не предотвратило развития инвалидизации и вызвало тяжелые побочные эффекты. С другой стороны первый ответ на терапию инфликсимабом свидетельствовал

о том, что больная чувствительна к ингибиторам ФНО α . Вторичная неэффективность к химерным моноклональным антителам к ФНО α развивается в связи с появлением нейтрализующих антител [21]. Следовательно, учитывая первый ответ больной на ингибитор ФНО α и наш предыдущий опыт переключения с одного блокатора на другой [22], было принято решение о назначении второго ингибитора ФНО α , к которому не синтезируются нейтрализующие антитела. Таким препаратом стал этанерцепт (Энбрел).

Этанерцепт представляет собой комбинированный препарат, состоящий из 2 компонентов — Fc-фрагмента IgG человека и рекомбинантных димерных форм растворимых ФНО-рецепторов-p75 [23]. Этанерцепт на 100% состоит из человеческого белка, что отличает его от инфликсимаба, который в своем составе содержит 25% мышинного белка [23].

Эффективность монотерапии этанерцептом и его комбинации с метотрексатом была показана в открытых нерандомизированных и рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых с ревматоидным артритом и детей с ЮРА [24–30]. В одном из исследований проводилась оценка эффективности этанерцепта у 164 детей с различными вариантами ЮРА, из них у 45 (27%) больных — с системным вариантом, у 63 (38%) — с серонегативным полиартритом, у 31 (19%) — с олигоартритом. Как показали результаты исследования, 30% улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) было отмечено через 3 мес терапии этанерцептом. Клинико-лабораторная ремиссия была зарегистрирована у 59 (36%) пациентов с поли- и олигоартритом. Наименее эффективной терапия этанерцептом была у больных системным вариантом болезни, что отражает общую статистику эффективности ингибиторов ФНО α [27].

В исследовании, включавшем 40 пациентов с ЮРА, оценивалось влияние этанерцепта на прогрессирование костно-хрящевой деструкции [28]. Результаты исследования показали, что 30, 50 и 70% улучшение по педиатрическим критериям АКР было зафиксировано у 77, 72 и 50% пациентов, соответственно. Кроме того, среднее изменение костно-запястного индекса Познански через год от начала терапии составило +0,3, что свидетельствует о наличии у этанерцепта потенциальной способности замедлять костно-хрящевую деструкцию.

Одно из самых длительных исследований по оценке безопасности и эффективности терапии этанерцептом у пациентов с ЮРА проводилось на протяжении 8 лет [29]. В исследование вошло 69 больных, из них 42 ребенка получали терапию этанерцептом в течение 4-х лет, 26 пациентов — 8 лет. У 100% пациентов было зарегистрировано 70% улучшение по педиатрическим критериям АКР через 8 лет терапии. Случаев туберкулеза, оппортунистических инфекций, онкологических заболеваний, лимфом, 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.



Рис. 1. Общий вид больной до (А) и на фоне 12-недельной терапии этанерцептом (Б)



Рис. 2. Функциональная способность лучезапястных суставов до (А) и на фоне 12-недельной терапии этанерцептом (Б)

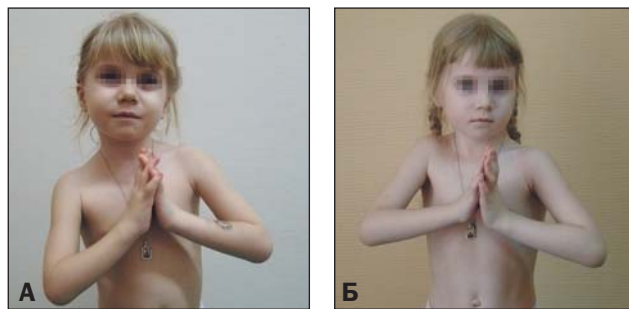


Рис. 3. Функциональная способность локтевых суставов до (А) и на фоне 12-недельной терапии этанерцептом (Б)

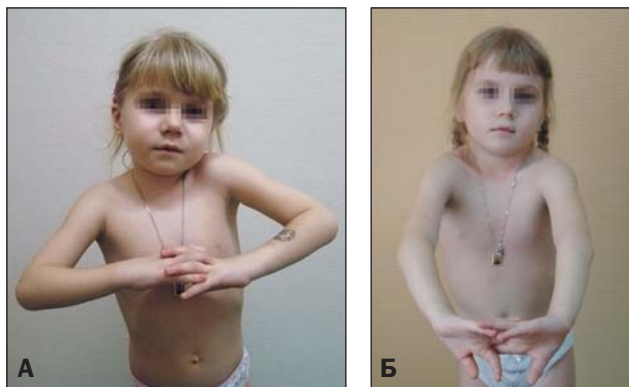
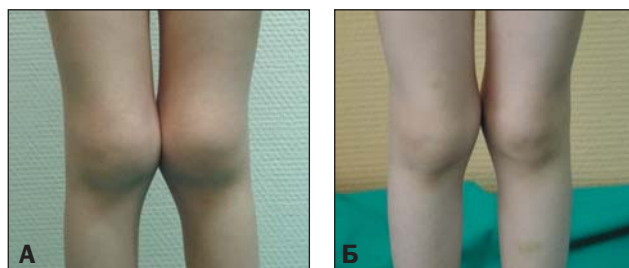


Рис. 4. Припухлость коленных суставов до начала лечения (А) и ее купирование на фоне 12-недельной терапии этанерцептом (Б)



Учитывая положительные результаты клинических исследований эффективности и безопасности этанерцепта у детей, больной Ю. была начата терапия 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 (проведена реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки).

До начала терапии этанерцептом состояние девочки расценивалось как тяжелое: отмечалась длительная (в течение 120 минут) утренняя скованность, слабость, артралгии, выраженные боли в тазобедренных суставах в ночные часы, ребенок самостоятельно не мог встать с постели (табл.). На момент поступления у ребенка наблюдался активный полиартрит (рис. 1А): в лучезапястных (рис. 2А), локтевых (рис. 3А), коленных (рис. 4А, 5А), голеностопных, межфаланговых суставах кистей (рис. 6А, 7А) отмечались экссудативно-пролиферативные изменения (см. табл.). Во всех группах суставов были выражены болезненность и ограничение функциональной активности. В коленных и локтевых суставах сформировались сгибательные контрактуры. У ребенка отмечалось ограничение функциональной активности: уши, лопатки, плечи кистями рук не доставала, не ходила, не садилась на корточки (см. рис. 5А), пальцы в кулаки не собирала (см. рис. 7А), самостоятельно себя не обслуживала (см. табл.).

Анализ качества жизни до начала терапии этанерцептом по опросникам PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module выявил, что показатели качества жизни были низкими как по данным родительской, так и детской версии (рис. 8, 9). Оценка функционального статуса пациента показала выраженную функциональную недостаточность: по опроснику Children Health Assessment Questionnaire (CHAQ) 2,375. До начала терапии отмечались высокие лабораторные показатели активности болезни (см. табл.).

22 января 2010 г. было начато лечение этанерцептом. Девочка также продолжала получать терапию метотрексатом в дозе 25 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно. Побочных реакций на введение этанерцепта отмечено не было. К настоящему моменту больная получает терапию этанерцептом в течение 12 нед. Анализ темпов развития эффекта этанерцепта показал, что уже после первой инъекции препарата значительно уменьшилась выраженность боли в суставах. Через 3 дня от начала терапии уменьшилась продолжительность утренней скованности, девочка начала легче вставать по утрам после сна. В контрольном клиническом анализе крови через 3 дня от начала терапии повысился уровень Hb, снизились СОЭ и сывороточная концентрация СРБ (см. табл.).

Через 4 нед после первого введения этанерцепта в состоянии ребенка отметилась явная положительная динамика: купировались утренняя скованность, ребенок самостоятельно начал передвигаться с самого утра, движения в суставах стали безболезненными, уменьшились экссуда-



Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии этанерцептом у больной Ю.

Показатель	До терапии этанерцептом	Через 4 нед от начала терапии	Через 12 нед от начала терапии
Длительность утренней скованности, мин	120	0	0
Число болезненных суставов, абс.	35	12	0
Число суставов с экссудацией, абс.	30	15	10
Число суставов с ограничением функции, абс.	35	20	4
Индекс боли Ричи, баллы	38	20	0
Активность заболевания по шкале ВАШ (оценка врача), баллы	80	36	30
Активность заболевания по шкале ВАШ (оценка родителя), баллы	86	40	26
Индекс качества жизни CHAQ, баллы	2,4	1,6	1,1
СОЭ, мм/ч	52	5	7
НЬ, г/л	90	109	107
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,0	4,2	4,2
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	438	389	357
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	9,0	7,8	8,6
СРБ, мг% (норма < 5 мг%)	52,7	4,8	2,3
IgG, мг% (норма 823–869 мг%)	1240	994	844

Примечание.

ВАШ — визуальная аналоговая шкала (минимальное значение — 0, максимальное — 100 баллов);

CHAQ — Children Health Assessment Questionnaire (минимальное значение — 0, максимальное — 3 балла).

тивные изменения, значительно вырос объем движений во всех группах суставов, уменьшилась выраженность контрактуры в коленных и локтевых суставах, выросла общая активность больной (см. табл.). Уменьшилось число болезненных суставов, число суставов с экссудацией, число суставов с ограничением движений (см. табл.). Снизилась активность заболевания, оцененная с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) как врачом, так и родителем пациентки. В клиническом анализе крови через 4 нед от начала терапии повысился уровень НЬ, нормализовались СОЭ и СРБ (см. табл.). Анализ качества жизни показал, что уже через 4 нед от начала лечения этанерцептом повысилось качество жизни девочки по всем шкалам опросников (см. рис. 8, 9).

Рис. 6. Припухлость мелких суставов кистей до начала лечения (А) и ее уменьшение на фоне 12-недельной терапии этанерцептом (Б)

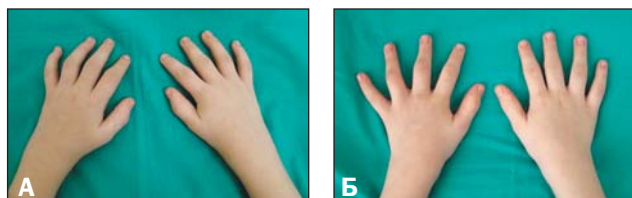


Рис. 5. Функциональная способность коленных суставов до (А) и на фоне 12-недельной терапии этанерцептом (Б)

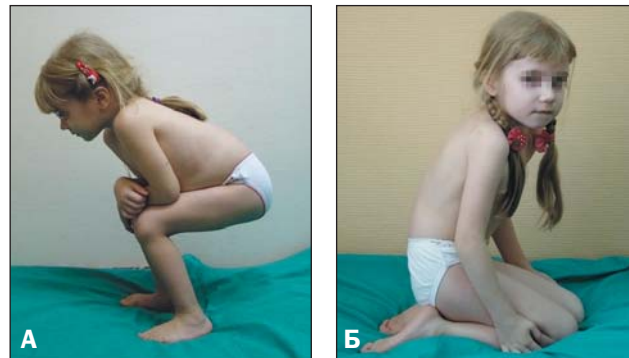


Рис. 7. Функциональная способность мелких суставов кистей до (А) и на фоне 12-недельной терапии этанерцептом (Б)

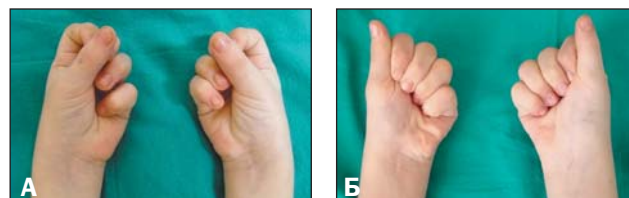
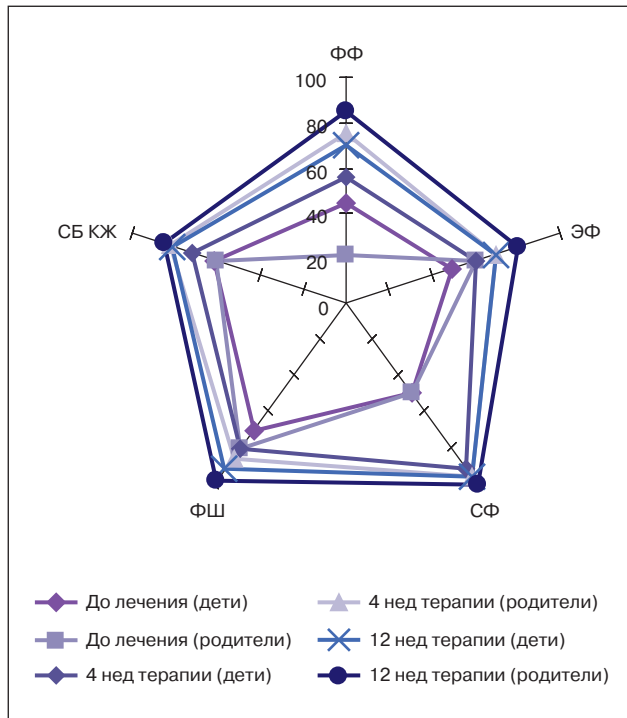




Рис. 8. Профиль качества жизни больной Ю. 6 лет до и на фоне лечения этанерцептом (опросник PedsQL Generic Core Scale)



Примечание.
ФФ — физическое функционирование; ЭФ — эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование; ФШ — жизнь в детском саду/школе (ролевое функционирование); СБ КЖ — суммарный балл качества жизни.

Рис. 9. Профиль качества жизни больной Ю. 6 лет до и на фоне лечения этанерцептом (опросник PedsQL Rheumatology Module)

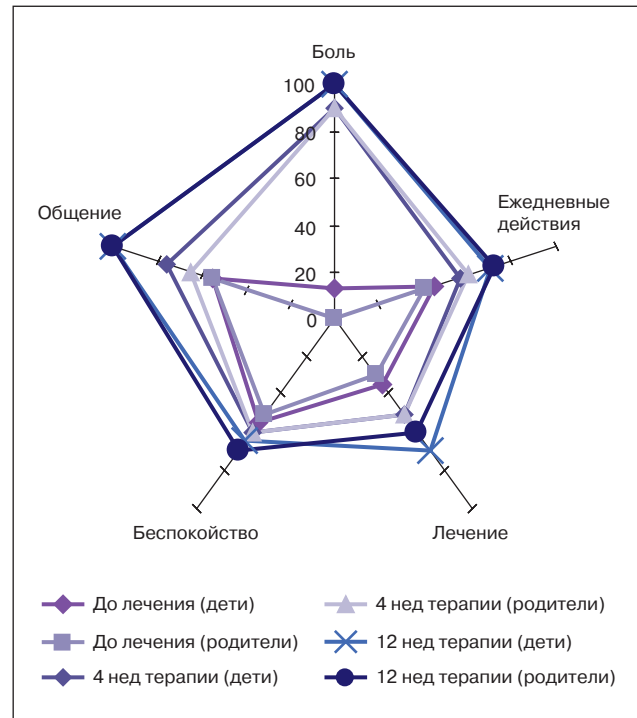


Рис. 10. Улучшение эмоционального фона через 12 недель терапии этанерцептом



Положительный эффект сохранился и к 12 нед от начала лечения (см. табл.). Уменьшились экссудативные изменения в суставах (рис. 1Б, 4Б, 6Б), полностью исчезла утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах (рис. 2Б, 3Б, 5Б, 7Б). Нормализовалась сывороточная концентрация IgG (см. табл.). Изменения коснулись и качества жизни ребенка, которое к 12 нед от начала лечения этанерцептом значительно улучшилось (см. рис. 8, 9).

Эффект терапии также оценивался по педиатрическим критериям (АКР). К 4 нед терапии этанерцептом удалось достичь 30% улучшения, а к 12 нед лечения — 50% улучшения в состоянии здоровья ребенка.

Функциональную активность пациентки определяли по индексу качества жизни в баллах от 0 до 3 (по опроснику CHAQ). До начала терапии этанерцептом CHAQ составил 2,375, что соответствует тяжелому течению ЮРА [31]. На фоне терапии качество жизни ребенка и ее семьи значительно возросло, и CHAQ составил 1,625 на 4 нед и 1,125 — на 12 нед лечения ингибитором ФНО (см. табл.).

Таким образом, уже через 3 месяца от начала терапии этанерцептом (Энбрел) у девочки не только восстановился объем движений в пораженных суставах и нормализовались лабораторные показатели активности болезни, но и повысилось качество жизни (рис. 10).

Анализ представленного клинического случая демонстрирует очень тяжелое непрерывно рецидивирующее

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 Актемра, 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 кровотечения, 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 °С. Не замораживать.

Восстановленный раствор хранить во флаконах при температуре от 2 до 8 °С 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.



ENB-10-02



течение полиартикулярного варианта ЮРА, характеризующееся быстрой инвалидизацией, низким качеством жизни, высоким индексом функциональной недостаточности, гормонозависимостью и торпидностью к традиционным иммунодепрессантам и вторичной неэффективностью к химерным моноклональным антителам ФНО α . Решение переключиться на лечение вторым ингибитором ФНО α — этанерцептом, к которому не вырабатываются нейтрализующие антитела, было оправданным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brewer E.J., Bass J., Baum J. Current proposed revision of JRA criteria // *Arthritis Rheum.* — 1977; 20 (Suppl.): 195.
2. Педиатрия. Клинические рекомендации / под ред. А.А. Баранова. — М.: Геотар-Медиа, 2009: 387–420.
3. Szer I.S., Kimura Y., Malleson P.N., Southwood T.R. Arthritis in children and adolescents. Juvenile idiopathic arthritis. — Oxford: University Press, 2006. — 456 p.
4. Textbook of paediatric rheumatology / Cassidy J., Petty R., eds. 5th Ed. — Elsevier Saunders, 2005.
5. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под ред. А.А. Баранова — М., 2007: 325–339.
6. Яковлева А.А., Краснова К., Ченчикова Э. Д-пенициламин в терапии ревматоидного артрита у детей / в кн.: Материалы международного научн. симпозиума по ревматологии. — Тбилиси, 1980: 120–121.
7. Долгополова А.В., Бисярина В.П., Алексеев Л.С. и др. Разработка критериев ранней диагностики ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) // *Вопросы ревматологии.* — 1979; 4: 3–7.
8. Яковлева А.А. Некоторые соображения о применении цитотоксических препаратов при ревматоидном артрите у детей // *Педиатрия.* — 1981; 2: 27–33.
9. Кузьмина Н.Н., Шахбазян И.Е., Брюэр Э. и др. Терапевтическая эффективность ауриона при ювенильном ревматоидном артрите по результатам советско-американского исследования / Тезисы докладов Всесоюзной конференции ревматологов. — М., 1988: 1.
10. Шахбазян И.Е. О внутрисуставном введении гидрокортизона при инфекционном неспецифическом полиартрите у детей / Тезисы докладов научной конференции 1-го ММИ им. И.М. Сеченова. — М., 1966.
11. Жолобова Е.С., Шахбазян И.Е. Внутрисуставное применение дипроспана у больных с ювенильным ревматоидным артритом // *Детская ревматология.* — 1996; 3: 7–10.
12. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия «Аутоиммунные заболевания», № 5. — М., 2002. — 127 с.
13. 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.
14. Minden K., Niewerth M., Listing J. et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2002; 46: 2392–2401.
15. 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.
16. El-Gabalawy H.S., Lipsky P.E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? // *Arthritis Res.* — 2004; 4 (2): 297–301.
17. 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

Уже после первых инъекций препарата у ребенка снизилась активность болезни. Дальнейшее использование этанерцепта обеспечило снижение активности суставного синдрома, уменьшение числа суставов с активным артритом, восстановление функции в большинстве пораженных суставов, снижение лабораторных показателей активности, преодоление гормонозависимости и значительное повышение качества жизни девочки и ее семьи.

- 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.
18. Woo P. The cytokine network in juvenile chronic arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* — 1997; 23 (3): 491–498.
 19. 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.
 20. 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 — 30st, 2010.
 21. Алексеева Е.И., Григорьева А.А., Денисова Р.В. Причины развития резистентности к ингибиторам ФНО α и пути ее преодоления // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009; 8 (6): 42–47.
 22. Алексеева Е.И., Лисицин А.О., Карагулян Н.А. Адалимуаб: новые возможности лечения ювенильных артритов // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009; 8 (3): 88–94.
 23. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Денисова Р.В. Перспективы применения растворимых рецепторов к ФНО α в терапии ювенильных артритов // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008; 7 (5): 51–57.
 24. Moreland L.W., Scott M.D., Baumgarther W. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein // *New Engl. J. Med.* — 1997; 337: 141–147.
 25. Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgarthner S.W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis // *Ann. Int. Med.* — 1999; 130: 478–486.
 26. 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): 519–25.
 27. Prince F.H., Twilt M., Ten Cate R. et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in JIA: the Dutch national register // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (5): 635–41.
 28. Nielsen S., Ruperto N., Gerloni V. et al. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2008; 26 (4): 688–92.
 29. 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): 1496–504.
 30. Robinson R.F., Nahata M.C., Hayes J.R. et al. Quality-of-life measurements in juvenile rheumatoid arthritis patients treated with etanercept // *Clin. Drug. Investig.* — 2003; 23 (8): 511–518.
 31. Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. — М.: Геотар-Медиа, 2005: 25–71.

И.В. Макарова¹, В.С. Тихонова¹, О.В. Жиглинская², Е.А. Медведева², Р.Н. Аракелян³, Е.Ю. Вовк⁴¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия² Детская поликлиника № 41, Санкт-Петербург³ Детская поликлиника № 46, Санкт-Петербург⁴ ООО «Аника-Санкт-Петербург»

Эффективность применения смеси на основе гидролизата казеина в диетотерапии детей с аллергией к белкам коровьего молока

Контактная информация:

Макарова Ирина Вадимовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры аллергологии и клинической фармакологии факультета последипломного образования Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 274-09-90, e-mail: e.vovk@anika-spb.ru

Статья поступила: 10.05.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

Диетотерапия, наряду с лекарственным и наружным лечением, — один из компонентов комплексной терапии атопического дерматита (АтД) у детей. При тяжелых формах пищевой аллергии у детей первых лет жизни применяются специальные смеси на основе гидролизата казеина. Изучена клиническая эффективность такой смеси у 20 пациентов в возрасте 2–7 мес с непереносимостью белков коровьего и козьего молока. У всех детей с тяжелым течением болезни, включая кожные проявления АтД и гастроинтестинальные нарушения, удалось достичь ремиссии, уменьшить объем наружной терапии и отменить фармакотерапию.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, диетотерапия, гидролизат казеина, индекс SCORAD.

97

Распространенность пищевой аллергии среди детей первого года жизни (основная причина которой — аллергия к белкам коровьего молока) составляет 6–8% [1, 2]. Пищевая сенсibilизация в большинстве случаев вызывает дебют атопической болезни. В последующем нередко присоединяется сенсibilизация и к другим видам аллергенов (бытовым, эпидермальным, пищевым). Расширение спектра аллергенов приводит к прогрессированию атопической болезни и развитию многообразных клинических форм аллергических заболеваний у детей. Своевременное распознавание пище-

вой аллергии, выявление и исключение из рациона непереносимого пищевого аллергена в значительной мере определяют благоприятное развитие ребенка. Аллергия к белкам коровьего молока характеризуется разнообразными проявлениями: кожными (атопический дерматит (АтД), крапивница, периоральный и перианальный дерматит), гастроинтестинальными (колики, неустойчивый стул, срыгивания, рвота) и, реже, респираторными (бронхоспазм) [3]. Аллергия к белкам коровьего молока может вызывать анафилактические реакции и даже синдром внезапной смерти [4].

I.V. Makarova¹, V.S. Tikhonova¹, O.V. Zhiglinskaya², Ye.A. Medvedeva², R.N. Arakelyan³, Ye.Yu. Vovk⁴¹ St.-Petersburg State Pediatric Medical Academy² Children's Out-patient Clinic № 41, St.-Petersburg³ Children's Out-patient Clinic № 46, St.-Petersburg⁴ Public Corporation «Anika-Sankt-Petersburg»

Effectiveness of formula based on casein hydrolysate in children with allergy to proteins of cow's milk

Dietotherapy along with medicinal and external treatment is one of components of complex treatment of atopic dermatitis (AD) in children. Severe forms of alimentary allergy are treated with special formulas based on casein hydrolysates. Clinical effectiveness of such formula was studied in 20 patients 2–7 months old intolerant to proteins of cow's and goat's milk. Treatment resulted in remission achievement, lessening of external therapy and cancellation of medicinal one in all children including those with cutaneous and gastrointestinal symptoms of AD.

Key words: children, atopic dermatitis, dietotherapy, casein hydrolysate, SCORAD.



При аллергии к белкам коровьего молока и отсутствии возможности грудного вскармливания оптимальными продуктами питания являются лечебные гидролизные смеси [5, 6]. В зависимости от субстрата гидролиза они подразделяются на сывороточные (Фрисопеп, Алфаре, Нутрилон Пепти ТСЦ) и казеиновые (Фрисопеп АС, Нутрамиген, Прегестимил).

Гидролизу могут подвергаться разные фракции молочного белка — казеин либо белки сыворотки. Сывороточные белки по биологической ценности превосходят казеин, в первую очередь за счет более высокого содержания незаменимых аминокислот цистеина и триптофана. Поэтому сывороточные гидролизаты принято считать более физиологичными, чем казеиновые. Однако казеин можно гидролизовать до более мелких пептидов, что делает казеиновые смеси более эффективными в диетотерапии тяжелых случаев пищевой аллергии.

Ниже представлены результаты открытого несравнительного исследования эффективности смеси на основе гидролизата казеина (Фрисопеп АС) в диетотерапии детей с аллергией к белкам коровьего и козьего молока. В исследование были включены дети в возрасте до 1 года с АтД тяжелой степени (оценка по шкале SCORAD ≥ 50 баллов) и/или гастроинтестинальными симптомами пищевой аллергии. Критериями исключения являлись: грудное вскармливание или применение других смесей-гидролизатов с положительным эффектом. Всего в исследовании участвовали 20 детей в возрасте от 2 до 7 мес (средний возраст в начале исследования составил 4,3 мес).

Диагноз АтД верифицирован на основании критериев М. Hannifin и G. Rajka [7]. Аллергия к белкам коровьего молока у детей установлена с учетом клинко-анамнестических данных: дебют заболевания был связан с переходом на смешанное или искусственное вскармливание с использованием адаптированных молочных смесей. Кроме того, у 2 детей обнаружена аллергия к белкам козьего молока, которая проявлялась прогрессированием кожного процесса при замене смесей на коровьем молоке смесями на основе козьего.

Для контроля течения болезни использовали дневники наблюдения, которые вели родители пациентов, а также формализованные истории болезни (ФИБ) и лист учета кожных проявлений SCORAD. В дневниках наблюдения фиксировали интенсивность зуда, нарушение сна, изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (срыгивания, боли в животе, которые проявлялись беспокойством детей, расстройство стула), а также введение

в рацион новых продуктов питания. Тяжесть зуда и нарушение сна оценивали по 10-балльной шкале. В ФИБ врач при каждом визите пациента фиксировал распространенность кожного процесса (% площади пораженной кожи) и интенсивность кожных проявлений. При оценке интенсивности кожного процесса учитывали наличие и выраженность (оценка по 4-балльной шкале: от 0 до 3 баллов) эритемы, отека, папулезных высыпаний, корок, мокнутия, эксфолиаций, лихенификаций и сухости кожи. Обобщающей оценкой состояния кожи служил индекс SCORAD, рассчитываемый по формуле: $A/5 + 7B/2 + C$, где А — площадь пораженной кожи (в%), В — интенсивность кожных проявлений (сумма баллов отдельных признаков), С — выраженность субъективных симптомов (сумма оценки по 10-балльной шкале выраженности зуда и нарушений сна) [8]. Значения оценки состояния кожи по шкале SCORAD могут находиться в диапазоне от 0 (нет поражения кожи) до 96 баллов (максимально выраженные проявления АтД) для детей в возрасте до 2 лет. На момент включения в исследование индекс SCORAD варьировал от 51 до 75 баллов (в среднем 60 ± 8 баллов), индекс интенсивности кожного процесса составлял от 32 до 48 баллов (в среднем 41 ± 9 баллов). Кроме того, в ФИБ фиксировали побочные явления, перенесенные заболевания, прием лекарственных препаратов. Оценивали темпы роста и прибавки массы тела в течение всего периода наблюдения.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью пакета программ, интегрированных в Microsoft Excel 2003. Количественные переменные выражали в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение. Анализ изменения показателей в ходе исследования проведен с помощью критерия Стьюдента.

Для лечения АтД до включения в исследование и в ходе его пациенты получали комплексную терапию, включавшую гипоаллергенные мероприятия (создание гипоаллергенной среды проживания) [1], необходимую фармакотерапию, в том числе антигистаминные препараты. Для ухода за кожей применяли топические кортикостероиды и препарат пимекролимус. Фармакотерапия, проводившаяся как до включения в исследование, так и в 1-й месяц диетотерапии с использованием смеси на основе гидролизата казеина, представлена в таблице 1.

Исследование продолжалось 12 нед и включало 5 визитов к врачу: 1 — включение в исследование; 2 — через 14 сут от начала применения смеси; 3, 4 и 5 — соответственно, через 28, 56 и 84 сут от начала исследования. Включенным в исследование детям назначали смесь Фрисопеп АС (Allergy Care) на основе гидролизата казеина, в которой белок ферментирован до небольших пептидов и свободных аминокислот (табл. 2). Смесь вводили в рацион пациентов в течение 5–7 дней с постепенной заменой предшествующей смеси. Объем смеси в питании пациентов к 7-му дню составлял от 400 до 800 мл в сутки. Несмотря на специфические вкусовые качества смеси, дети охотно употребляли ее, отказов от приема смеси не было. Побочных явлений на фоне применения смеси не отмечалось; длительность наблюдения составила не менее 12 нед. Коровье и козье молоко, а также их продукты, смеси на соевой основе были полностью исключены из питания. Продукты и блюда прикорма вводили в обычные сроки, но готовили их на воде или овощных отварах. В каши (безмолочные) добавляли смесь Фрисопеп АС. В качестве мясного прикорма дети получали мясо кролика или нежирную свинину. Таким образом, изучаемую смесь дети получали на протяжении всего периода исследования.

Таблица 1. Применение лекарственных препаратов до начала и в 1-й месяц исследования

Препараты	Число больных, абс. (%)
Антигистаминные:	20 (100)
• цетиризин	13 (65)
• хлоропирамин	7 (35)
• диметинден	10 (50)
Средства, улучшающие функцию ЖКТ*:	15 (75)
• энтерол	6 (40)*
• бифиформ	3 (20)
• панкреатин	5 (33)
• лактулоза	1 (7)

Примечание.

* — процент рассчитан для 15 пациентов.

Фрисо – всегда найдется подходящий выбор!



Фрисопеп и Фрисопеп АС:

- Эффективные смеси-гидролизаты для диетотерапии детей с непереносимостью белков коровьего молока и сои
 - Полноценные по составу смеси, содержащие все необходимые нутриенты для роста и развития
 - Подходят для длительного применения
 - Хорошие для гидролизатов вкусовые качества и запах
 - Безупречное качество ингредиентов и стабильность состава*
-
- **Фрисопеп** – для диетотерапии среднетяжелых форм аллергии к белкам коровьего молока – смесь на основе высокогидролизованного сывороточного белка со сниженным содержанием лактозы.
 - **Фрисопеп АС** – для диетотерапии тяжелых форм аллергии к белкам коровьего молока – смесь на основе высокогидролизованного казеина, без лактозы.

* ФризлендКампина – мировой производитель высококачественных ингредиентов для детского питания и фармацевтической промышленности

Телефон бесплатной консультации Фрисо

8-800-333-25-08

www.anika-ru.ru, e-mail: hotline@anika-ru.ru

Эксклюзивный дистрибьютор в России ООО «Аника РУ»

Познаем мир вместе  **Friso**

Информация для медицинских работников



Таблица 2. Энергетическая ценность и химический состав лечебной смеси Фрисопеп АС

Характеристика	На 100 г сухого продукта	На 100 мл готового продукта
Энергетическая ценность, ккал	515	67
Белок (гидролизат казеина), г	11,7	1,5
Жир, г	27	3,5
• линолевая кислота, мг	3400	440
• α-линоленовая кислота, мг	485	63
Углеводы (декстринмальтоза), г	55,7	7,2
Осмолярность, мосм/л	± 190	

Отягощенная наследственность по atopическим заболеваниям была выявлена у 14 из 20 детей (70%), чаще по материнской линии — у 11 (55%). У 5 (36%) детей из группы с отягощенной наследственностью матери страдали АтД, у 4 (29%) — пищевой аллергией в виде отека Квинке и/или крапивницы. Атопическая бронхиальная астма выявлена у родителей 5 (36%) детей.

Более половины детей (53%) после перехода на искусственное вскармливание получали от 2 до 5 различных смесей. Кроме обычных адаптированных смесей, включая и кисломолочные, 14 (70%) пациентов получали профилактические гидролизаты на фоне уже имеющихся клинических проявлений болезни. Смесей на основе козьего молока получали 2 ребенка; у обоих сформировалась аллергия к этому продукту. При отсутствии улучшения состояния кожи в течение 1–2 нед после перевода на новую смесь требовалась ее замена. Из-за частой смены питания резко сокращался (до 2–3 дней) период перевода на новую смесь.

Проявления АтД у пациентов имели специфическую («младенческую») форму. Преобладали гиперемия, отечность кожи, микровезикулы, экссудация (мокнутие), корки, шелушение, трещины. Локализация поражения затрагивала область лица, наружную поверхность верхних и нижних конечностей, запястья, туловище.

Дебют АтД у 75% пациентов отмечался в первые 2 мес жизни, причем у 10 из 20 детей — в первые 2–4 нед жизни. Пятеро обследованных детей (25%) заболели в возрасте от 3 до 4,5 мес. У 13 (65%) детей первые клинические проявления фиксировались на коже, чаще

в виде мокнущей экземы, и только у 4-х — в форме сухих папулезных высыпаний. Одновременное появление симптомов на коже и со стороны ЖКТ выявлено у 7 (35%) пациентов. У 1-го ребенка отмечалась реакция на адаптированную молочную смесь в виде отека Квинке и мокнущей экземы, у 8 детей — гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии в виде колик, срыгиваний и диареи. В клинических анализах крови у всех пациентов выявлены относительная и абсолютная эозинофилия (соответственно, > 5% и > $0,5 \times 10^9/\text{л}$).

В течение всего исследования на фоне вскармливания смесью физическое развитие пациентов соответствовало средневозрастным нормам.

До включения в исследование и в 1-й его месяц 15 (76%) пациентов получали препараты, улучшающие функцию ЖКТ: пре- и пробиотики чередующимися курсами и ферментные препараты (см. табл. 1). Два пациента в возрасте 3,5 и 5 мес получали курс гентамицина в связи с клебсиеллезным и стафилококковым энтероколитом. На фоне применения смеси Фрисопеп АС и полного исключения переносимых продуктов питания нормализация стула, исчезновение диспепсических явлений отмечались через 6–8 сут. Исчезновение всех гастроинтестинальных симптомов наблюдалось через 1–1,5 мес от начала применения казеинового гидролизата. Нормализация функции ЖКТ позволила отменить у всех пациентов ферментные препараты, а также пре- и пробиотики.

В таблице 3 представлена динамика объективных (индексы распространенности и интенсивности кожного процесса) и субъективных (индексы зуда и нарушения сна) симптомов АтД, а также изменение оценки состояния кожи по шкале SCORAD в течение всего периода наблюдения. Следует подчеркнуть, что до начала исследования распространенность и интенсивность кожного процесса, субъективные симптомы (зуд, нарушение сна) и индекс SCORAD находились на высоком уровне (см. табл. 3). На фоне проводимого лечения, включавшего антигистаминные препараты, средства, улучшающие функцию органов пищеварения, а также наружной терапии, клиническое улучшение состояния кожи было отмечено на 2–3 нед от начала исследования. К 4 нед терапии (визит 3) распространенность кожных поражений сократилась более чем в 2 раза. Более чем в 5 раз уменьшился зуд кожи, улучшился сон пациентов. Значительно уменьшилась интенсивность кожного процесса (яркость и гиперемия), исчезли мокнутия. Индекс SCORAD снизился более чем в 3 раза и составил 18 баллов (против 60 до начала лечения). К концу 2-го месяца (визит 4) применения казеинового гидролизата пациентов практиче-

Таблица 3. Динамика симптомов АтД на фоне комплексной терапии с использованием смеси на основе гидролизата казеина

Показатели	Визит					Δ (визит 5/визит 1)	
	1	2	3	4	5	абс.	(%)
Распространенность кожного процесса, %	8,3 ± 1,8	5,6 ± 2,1	3,5 ± 1,1	1,7 ± 0,6	1,1 ± 0,4*	-7,2 ± 1,3	87
Интенсивность кожного процесса, баллы	41 ± 9	25 ± 7	13 ± 4	8 ± 2	5 ± 1*	-36 ± 6	87
Субъективные симптомы (зуд, нарушение сна), баллы	11,8 ± 1,3	6,5 ± 1,2	2,4 ± 0,3	0,9 ± 0,1	0,1 ± 0,01*	-12 ± 1	99
Индекс SCORAD, баллы	60 ± 8	37 ± 6	18 ± 2	10 ± 1	7 ± 1*	53 ± 8	89

Примечание.

* — $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем (визит 1).



ски перестал беспокоить зуд кожи, у них нормализовался сон. Отмечалось дальнейшее снижение распространенности кожного поражения, а также показателя интенсивности кожного процесса и величины индекса SCORAD (см. табл. 3).

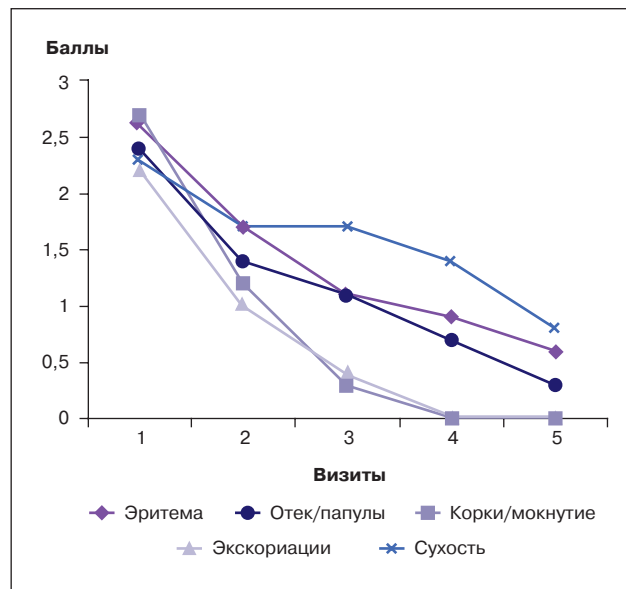
Эритема, отек, мокнутия являются маркерами аллергического воспаления кожи. Сухость кожи — характерная особенность АтД, свидетельствующая о недостаточности гидролипидной «пленки» кожи. На фоне проводимой терапии быстрее исчезали (к 4-му визиту полностью) такие проявления АтД, как корки, мокнутия и эксфолиации (см. рис.). Отек и инфильтрация кожи существенно уменьшились к 3-му визиту. Сохранялись только папулезные высыпания; их угасание было более медленным (как и эритемы). Состояние кожи (ее сухость) зависело не только от питания, но в значительной степени и от ухода за ней с включением в комплекс лечебных мероприятий средств увлажнения и релипидирования.

В дальнейшем (визит 5) состояние кожи продолжало улучшаться, вспышек обострения АтД не отмечалось. К концу наблюдения у всех 20 детей была зафиксирована клиническая ремиссия. У 14 детей отмечались легкие проявления АтД, причем у 9 из них площадь поражения кожи была минимальной (не более 5%), и у 5 — она существенно уменьшилась, составив к концу исследования не более 10%. У 6 пациентов к концу исследования кожных поражений не наблюдалось. Индекс распространенности кожного процесса в целом уменьшился на 87% и составил 1,1 балла (до начала лечения — 8,3). Индекс интенсивности зуда уменьшился также на 87% и составил 5,1 против 41,1 балла до начала лечения. Сон у пациентов нормализовался по мере уменьшения зуда. Индекс SCORAD понизился к концу наблюдения на 89% от исходного значения.

В комплексной терапии АтД все пациенты (до включения в исследование и в 1-й его месяц) получали антигистаминные препараты курсами, чередуя прием хлоропирамина и диметиндена (см. табл. 1). По мере нормализации состояния кожи, уменьшения зуда и нормализации сна на фоне диетотерапии с применением смеси Фрисопеп АС потребность в применении антигистаминных препаратов I поколения отпала. У 13 пациентов была продолжена терапия антигистаминным препаратом II поколения (цетиризин) в течение всего периода наблюдения с профилактической целью. Это связано с тем, что риск формирования респираторной аллергии, в том числе и бронхиальной астмы, у этих пациентов был расценен как высокий.

Особое внимание следует обратить на то, что в процессе организации адекватного питания детей с применением казеинового гидролизата удалось существенно уменьшить объем наружной терапии. Применение топических

Рис. Динамика симптомов АтД, отражающих интенсивность кожного процесса на фоне комплексной терапии с использованием смеси на основе гидролизата казеина



кортикостероидов не потребовалось ни у одного пациента после 1-го мес диетотерапии. Объем применения крема, содержащего пимекролимус, существенно сократился после 1,5 мес лечения. Отмена медикаментозной наружной терапии на фоне применения смеси на основе гидролизата казеина не сопровождалась обострениями АтД. Средства ухода за кожей пациенты продолжали применять в течение всего периода наблюдения. Наши результаты согласуются с данными А.А. Чебуркина и соавт., согласно которым у детей с аллергией к белкам коровьего молока, получающих смеси-гидролизаты, после отмены наружной терапии рецидивов обострения АтД не возникает [9]. Напротив, у детей, получающих негидролизированные смеси, отмена наружной терапии сопровождается обострениями АтД, что требует ее возобновления и постоянного применения.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что диетотерапия с использованием смеси Фрисопеп АС на основе гидролизата казеина при тяжелом течении АтД у детей позволила достичь ремиссии во всех случаях. Кроме того, удалось уменьшить объем наружной терапии и отменить фармакотерапию АтД. Отмечено, что смесь на основе гидролизата казеина обладает хорошей переносимостью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. — М., 2004. — 36 с.
2. Vandenplas Y., Brueton M., Dupont Ch. et al. Guidelines for the diagnosis and management of cows milk protein allergy in infants // Arch. Dis. Childh. — 2007; 92: 902–908.
3. Jackson W. Food allergy. — ILSI Europe, 2006. — 136 p.
4. Воронцов И.М., Маталыгина О.А. Болезни, связанные с пищевой сенсibilизацией у детей. — М.: Медицина, 1986. — 248 с.
5. Host A., Kozlek B., Dreborg S. et al. Joint Statement of the European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPAI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Dietary products used in infants

- for treatment and prevention of food allergy // Arch. Dis. Childh. — 1999; 81: 80–84.
6. American Academy of Pediatrics / AAP. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas // J. Pediatr. — 2000; 196: 346–349.
7. Hannifin M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // Acta Dermatol. Venerol. (Stockholm). — 1980; 114: 146–148.
8. Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Ревякина В.А., Горланов И.А. Индекс SCORAD — объективный и стандартизированный метод оценки поражения кожи при атопическом дерматите // Аллергология. — 2000; 3: 39–43.
9. Чебуркин А.А., Страхова М.С. Использование гидролизатов белка в питании детей с аллергическими реакциями на коровье молоко // Детский доктор. — 2001; 3: 33–38.

Н.Г. Соболева¹, Н.Х. Тхакушинова²¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар² Специализированная клиническая детская инфекционная больница, Краснодар

Подходы к комбинированной терапии острых кишечных инфекций у детей

Контактная информация:

Соболева Наталья Геннадьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической и экспериментальной иммунологии ЦНИЛ Кубанского государственного медицинского университета

Адрес: 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4, тел.: (861) 262-90-19, e-mail: natalia.soboleva@rambler.ru

Статья поступила: 17.04.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

В статье обсуждаются результаты комбинированной терапии острых кишечных инфекций у детей с применением лактулозы и панкреатина в пребиотической дозировке. Показаны преимущества комбинированного лечения — значительное сокращение сроков купирования симптомов заболевания и выздоровления детей.

Ключевые слова: дети, острые кишечные инфекции, лактулоза, панкреатин.

102

Среди инфекционных заболеваний детского возраста наиболее распространенными (после острых респираторных вирусных заболеваний) являются острые кишечные инфекции (ОКИ). По данным экспертов ВОЗ, ежегодно в мире от ОКИ и их осложнений умирают более 5 млн детей. Не менее актуальна эта проблема и для Российской Федерации. Ежегодно на территории России, только по официальным данным, регистрируется около 0,5 млн ОКИ у детей, большая часть которых приходится на пациентов раннего возраста [1–4].

В патогенезе кишечной инфекции особое место занимает нарушение состава микрофлоры кишечника, регистрируемое у 95–97% больных [5]. Являясь одной из мощнейших естественных защитных систем организма, нормальная микробиота кишечника выполняет

также и ряд других, не менее важных, функций: трофическую, энергетическую, стимуляцию перистальтики кишечника, участие в дифференцировке и регенерации тканей, поддержание ионного гомеостаза, участие в процессах полостного пищеварения, синтез витаминов В, К, обмен веществ и др. [6, 7]. Вместе с тем количественно и качественно измененная микробиота кишечника становится источником интоксикации и сенсибилизации, потенцирует патологические процессы в кишечнике, снижает темпы репаративных процессов, представляет собой одно из ключевых звеньев в цепи хронизации заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Проведенные ранее исследования показали, что развивающийся при ОКИ дисбактериоз утяжеляет течение инфекции, способствуя формированию стойкой

N.G. Soboleva¹, N.Kh. Tkakushinova²¹ Kuban State Medical University, Krasnodar² Specialized Clinical Children's Infectious Diseases Hospital, Krasnodar

Approaches to combined therapy of acute intestinal infections in children

The results of combined therapy of acute intestinal infections in children with lactulose and pancreatine in prebiotic dose are discussed in this article. Authors showed advantages of combined treatment: significant shortening of terms of symptoms stopping and children's recovery.

Key words: children, acute intestinal infections, lactulose, pancreatine.



диареи, снижает эффективность проводимой терапии [1, 2, 4, 5]. Известно, что у детей с ОКИ, успешно пролеченных по поводу токсикоза и эксикоза, не происходит восстановления функций кишечной микробиоты. Это, в свою очередь, повышает риск развития дистрофий, а также летальных исходов от повторных ОКИ или острых респираторных инфекций [1, 7].

Особое место в комплексной терапии ОКИ занимает своевременная и эффективная коррекция дисбиотических нарушений. Для этого традиционно используют про- и пребиотические препараты. Первые представляют собой живые микроорганизмы (различные виды лакто- и бифидобактерий, *Enterococcus faecium*), вторые — неперевариваемые пищевые ингредиенты, оказывающие избирательное влияние на рост и/или активность ограниченного числа бактерий в кишечнике.

В настоящее время существует большое количество пребиотических препаратов, пищевых добавок, продуктов, обогащенных пребиотиками. Среди наиболее эффективных препаратов с пребиотическим эффектом, применяемых для коррекции дисбиоза, являются препараты лактулозы. Лактулоза — дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы, отсутствует в молоке (женском или коровьем), однако в небольших количествах может образовываться при нагревании молока до температуры кипения. Лактулоза не переваривается ферментами ЖКТ, ферментируется лакто- и бифидобактериями и служит им субстратом для энергетического и пластического обмена. Благодаря этому она способствует их росту, а также нормализации состава микрофлоры, увеличению объема биомассы и каловых масс, что определяет ее слабительный эффект. Помимо этого, показаны антиканцерогенная активность лактулозы и ее угнетающее действие на сальмонелл [8, 9].

Наиболее известным препаратом лактулозы является Дюфалак, который в стандартных дозах широко используется как слабительное средство. При этом возрастает объем каловых масс за счет высоких адсорбционных свойств препарата и ускоряется кишечный транзит. Пребиотический эффект при применении препарата в стандартной дозировке незначителен [8]. С пребиотической целью детям лактулозу назначают в низких дозах (по 1,5–2,5 мл 2 раза в день в течение 3–6 нед). Дозу подбирают индивидуально с тем, чтобы не вызывать слабительного эффекта.

Нередко перенесенная ОКИ приводит к экзокринной дисфункции поджелудочной железы, которая может быть следствием снижения выработки ферментов поджелудочной железой. Вследствие нарушения функции экзокринного аппарата поджелудочной железы, приводящей к мальдигестии, часто развивается нарушение всасывания пищевых веществ (мальабсорбция) [10–12]. Известно, что поджелудочная железа обладает большими компенсаторными возможностями, и нарушения панкреатической секреции проявляются лишь при тяжелом поражении железы. Среди клинических проявлений внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у детей отмечают: понос, метеоризм, боли в животе, стеаторея, тошнота, периодически — рвота, нередко — снижение аппетита, общая слабость, поху-

дение, снижение физической активности, отставание в росте (при тяжелых формах) [10, 12]. При выявлении симптомов, свидетельствующих об экзокринной недостаточности поджелудочной железы, необходимо как можно раньше (до развития мальабсорбции) начать заместительную терапию панкреатическими ферментами с учетом степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы [10, 12]. Лечение панкреатической недостаточности прежде всего направлено на ликвидацию нарушений переваривания жиров, белков и углеводов, включает специальную высококалорийную диету и заместительную терапию ферментами. Некоторые традиционно используемые педиатрами ферментные препараты обладают определенными технологическими и фармакологическими недостатками, а также низкой активностью в 12-перстной кишке. Препараты для заместительной терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у детей должны:

- содержать липазу, расщепляющую липиды и обеспечивающую энергетический баланс организма;
- быть устойчивыми к соляной кислоте (панкреатическая липаза неустойчива в кислой среде);
- быстро смешиваться с химусом и транспортироваться в двенадцатиперстную кишку (процесс расщепления липидов осуществляется в течение 1–1,5 ч);
- обладать максимумом действия при pH 5–7;
- иметь хорошую переносимость и не быть токсичными [10, 12].

Несмотря на то, что в арсенале врача существует много ферментных препаратов поджелудочной железы, не всегда можно обеспечить адекватную заместительную терапию, особенно у больных с хронической панкреатической недостаточностью [10]. Назначая тот или иной препарат, врач прежде всего должен учитывать его состав и иметь сведения об активности его компонентов. В Российской Федерации зарегистрировано большое количество ферментных препаратов в виде микротаблеток, капсул, драже, таблеток, порошков, гранул, выбор которых для лечения конкретного ребенка представляет определенные трудности.

Нами изучены терапевтическая эффективность и переносимость панкреатического фермента (Креон) у детей с нарушениями пищеварения на фоне относительной экзокринной недостаточности поджелудочной железы, возникшей вследствие ОКИ, и лактулозы, назначаемой с пребиотической целью.

Под наблюдением были 60 детей, больных ОКИ, в возрасте от 6 мес до 6 лет, лечившихся в стационаре специализированной детской инфекционной больницы г. Краснодара. С учетом различий в комплексной терапии острой диареи все наблюдавшиеся были распределены на 3 группы. В 1-ю группу было включено 20 детей, которые на фоне традиционной терапии ОКИ, включавшей диету, пероральную регидратацию, сорбентные препараты (смектит диоктаэдрический, Энтеросгель), получали лактулозу (Дюфалак) в пребиотической дозировке (1,5–3 мл). 2-ю группу составили 20 пациентов, получавших, помимо стандартных препаратов, минимикросферический панкреатин и лактулозу в пребиотической дозировке. В группу сравнения (3-я группа) вошли



20 детей, лечившихся диетой, пероральной регидратацией, сорбентными препаратами (смектит диоктаэдрический, Энтеросгель).

Диагноз и степень тяжести течения ОКИ устанавливали на основании утвержденного Минздравом РФ пособия для врачей «Диагностика и лечение ОКИ у детей» [13]. При анализе структуры дисбиотических нарушений по степени их выраженности пользовались отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (утвержден приказом № 231 Минздрава РФ от 09.06.2003) [14].

Для оценки эффективности изучаемых препаратов в восстановлении микробиоценоза кишечника у 30 детей (по 10 пациентов из каждой группы) была изучена микрофлора толстой кишки по методике Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской [6]. Исследования проведены в динамике — до начала приема препаратов (1–3 сут) и после его окончания (14–15 день). Эффективность терапии оценивали по следующим критериям:

- хороший эффект — при исчезновении симптомов болезни в течение 1–3 дней от начала терапии;
- удовлетворительный — при уменьшении выраженности основных симптомов болезни в течении 1–3 дней от начала лечения с последующим выздоровлением без назначения дополнительных препаратов;
- отсутствие эффекта — при нарастании тяжести болезни, потребовавшей применения других средств.

Статистический анализ результатов наблюдения выполнен с применением программы BIOSTATISTICA 4.03.

Количественные показатели представлены в виде средней арифметической $\pm$ стандартное отклонение, а также в виде медианы. Оценка различий средних количественных показателей для выборок с нормальным распределением выполнена с помощью t -критерия Стьюдента, а для рядов с непараметрическим распределением — критерия Манна–Уитни. Значимость различий относительных величин оценивали с применением критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

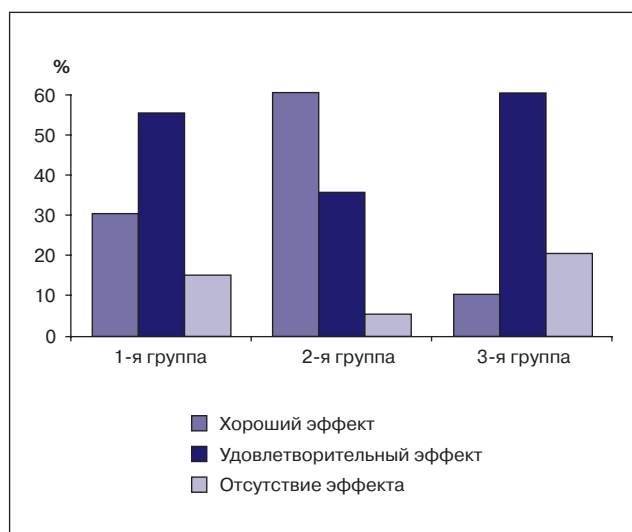
Анализ клинических наблюдений позволил установить, что заболевание протекало преимущественно по типу «водянистой» диареи, в форме гастроэнтерита — у 68% детей, энтерита — у 28%. Течение ОКИ у всех было гладким, легкие формы заболевания зарегистрированы у 45% больных, среднетяжелые — у 55% детей. Большинство больных (70%) госпитализировались в стационар в первые 2 дня заболевания. Начало заболевания у 92% детей было острым. У 23% больных первым симптомом заболевания стало появление жидкого стула, у 17% — рвоты, у 60% отмечалось сочетание этих симптомов. У 27% больных повысилась температура до субфебрильных цифр, у 5% — выше 39,5°C. Дети жаловались на снижение аппетита, слабость, вялость, 1/3 пациентов (37%) — на боли в животе и урчание. Частота стула уже в 1-е сутки заболевания составила от 4–6 (у 55%) до 10–12 раз (у 23%). В большинстве случаев стул был жидкий, без патологических примесей. Тяжелой формы заболевания не выявлено. Как видно из таблицы, группы пациентов

Таблица. Характеристика пациентов в сравниваемых группах

Параметр	Число больных		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Возраст			
< 1 года	7 (35)	7 (35)	4 (20)
1–3 года	5 (25)	4 (20)	8 (40)
> 3 лет	8 (40)	9 (45)	8 (40)
Клинические формы ОКИ			
гастроэнтерит	13 (65)	13 (65)	15 (75)
гастроэнтероколит	2 (10)	–	–
энтерит	5 (25)	7 (35)	5 (25)
Тяжесть течения ОКИ			
легкая	8 (40)	10 (50)	9 (45)
среднетяжелая	12 (60)	10 (50)	11 (55)
Сроки госпитализации			
1 сут	9 (45)	7 (25)	5 (25)
2 сут	7 (35)	7 (35)	7 (35)
≥ 3 сут	4 (20)	6 (30)	8 (40)

Примечание.
В скобках указан %.

Рис. Оценка клинической эффективности лечения ОКИ у детей в сравниваемых группах



были сопоставимы по возрасту, клиническим формам ОКИ, тяжести течения инфекции, срокам госпитализации (от начала заболевания) в стационар.

Сопоставление динамики клинических симптомов ОКИ позволило установить, что включение в терапию детей основной группы Креона и лактулозы с первых дней заболевания сопровождалось более быстрым купированием гастроинтестинальных симптомов. Наиболее выраженный клинический эффект наблюдался в группе пациентов, получавших сочетание лактулозы с минимикросферическим панкреатином (2-я группа). Длительность диареи в этой группе была меньше ($4,2 \pm 0,2$ сут), чем у пациентов 1-й ($5,6 \pm 0,5$ сут) и 3-й ($6,2 \pm 0,5$ сут; $p < 0,01$) групп. У больных, получавших пребиотический препарат, наблюдалось также более быстрое прекращение метеоризма: в среднем на $4,4 \pm 0,3$ сут в 1-й группе, $3,8 \pm 0,5$ сут — во 2-й и $5,1 \pm 0,4$ сут — в контрольной группе, получавшей только энтеросорбенты. Нами не выявлено влияния лактулозы и панкреатина на сроки купирования симптомов инфекционного токсикоза и рвоты.

Необходимо отметить хорошую переносимость препаратов, а также отсутствие каких-либо негативных побочных, в том числе аллергических, реакций. При комплексной оценке клинической эффективности терапии установлено, что наибольшая частота выраженного эффекта от лечения наблюдалась в группе больных, получавших минимикросферический панкреатин в комбинации с лактулозой (см. рис.). В то же время при включении в традиционную терапию только лактулозы отмечено повышение клинической эффективности на 20%. Отсутствие клинического эффекта от проводимого лечения к концу 3-х сут реже всего наблюдалось в группе детей, получавших комбинацию ферментотерапии с пребиотиком (у 1 больного). В группе сравнения число таких детей было значительно больше — 4.

Сравнительная оценка состояния микрофлоры толстой кишки на фоне терапии проведена у 30 пациентов

Эффективная терапия нарушений пищеварения

Креон®



ООО «Эбботт Продактс»
119334, г. Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-6911
Факс (495) 411-6910
www.abbott-products.ru; www.gastrosite.ru



(по 10 в каждой группе). Установлено, что в остром периоде ОКИ у 100% больных развиваются дисбиотические нарушения различной степени выраженности. Снижение уровня лактобактерий отмечено у 63% детей, содержания бифидобактерий — у 80%, нормальной кишечной палочки — у 67%. Напротив, увеличение уровня кишечной палочки с измененной ферментативной активностью зафиксировано у 33%, гемолизирующей *Escherichia coli* — у 23%, роста условно патогенных микроорганизмов — у 17%, золотистого стафилококка — у 37%, дрожжевых грибов — у 23% детей.

Характер дисбиотических нарушений до начала лечения существенно не различался между группами (единственным отличием было в 2 раза большее число детей со сниженным уровнем лактобактерий во 2-й группе). Использование лактулозы при ОКИ способствовало улучшению микрoэкологического состава, в том числе восстановлению нормального уровня бифидобактерий — у 6 и нормальной кишечной палочки — также у 6 пациентов. Положительные изменения в составе облигатной микрофлоры способствовали элиминации *E. coli* с измененной ферментативной активностью у 6 пациентов, *Staphylococcus aureus* — у всех больных этой группы, а также уменьшению уровня дрожжевых грибов — у 6 детей. Еще больший эффект достигнут при совместном использовании минимикросферического панкреатина и лактулозы: дефицит бифидобактерий был ликвидирован у 9 больных, нормализация уровня *E. coli* отмечена у 10 детей. Кроме того, зафиксирована полная элиминация условно-патогенных бактерий (клебсиелла, цитробактер) и *S. aureus*.

Наименьшие положительные изменения в составе толстокишечной микрофлоры наблюдались у пациентов,

лечившихся традиционно: у 9 детей сохранялся дефицит лакто- и бифидобактерий, не изменялся уровень нормальной кишечной палочки, с той же частотой обнаруживались дрожжевые грибы и *S. aureus*.

В ходе исследования установлено, что выраженность дисбиотических нарушений в остром периоде заболевания в сравниваемых группах существенно не различалась — преобладала II и III степень дисбактериоза. На фоне терапии лактулозой с первых дней ОКИ, восстановление нормальной микрофлоры отмечено у 8 больных, а в комплексе с минимикросферическим панкреатином у 10. Среди получавших лактулозу после окончания лечения не выявлено ни одного пациента с III степенью дисбактериоза. В то же время в группе сравнения выраженность нарушений микробиоценоза не изменялась: дисбактериоз III степени отмечен у 8 детей, II степени — у 7; случаев восстановления зубиоза не было.

Таким образом, включение в комплексную терапию ОКИ у детей в возрасте от 6 мес до 6 лет лактулозы (Дюфалак) в пребиотической дозировке в сочетании с Креоном в возрастных дозировках курсом не менее 14 сут повышает эффективность лечения и способствует сокращению длительности диарейного синдрома и метеоризма. Использование лактулозы в остром периоде ОКИ у детей (как в виде монотерапии, так и в сочетании с минимикросферическим панкреатином) положительно влияет на микрoэкологию толстой кишки, обеспечивая восстановление нормального уровня бифидобактерий, повышение уровня нормальной кишечной палочки, а также элиминацию условно-патогенных микроорганизмов. Для обеспечения полноценного восстановления микробного состава кишечника наиболее целесообразно совместное использование лактулозы и минимикросферического панкреатина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горелов А. В. Изучение острых кишечных инфекций у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1999; 2: 41–45.
2. Горелов А. В. Диагностика и комплексная терапия острых кишечных инфекций у детей. Учебно-методическое пособие. — Москва, 1999: 44.
3. Зайцева И. А. Этиотропная терапия острых кишечных инфекций у детей. Учебно-методическое пособие. — Саратов, 2001: 6.
4. Коровина Н. А. Новые возможности применения ферментных препаратов у детей с синдромом мальдигестии // Трудный пациент. — 2007; 2: 54–58.
5. Максимов В. И., Родоман В. Е., Бондаренко В. М. Лактулоза и микрoэкология толстой кишки // Журн. микробиологии. — 1998; 5: 101–107.
6. Раздьяконова И. В. Вирусные диареи у детей: особенности клинической картины и тактика диетической коррекции // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (1): 98–103.
7. Покровский В. И. Проблемы внутрибольничных инфекций // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1996; 2: 4.
8. Учайкин В. Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей // Детские инфекции. — 2003; 4: 3–7.
9. Учайкин В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР-Мед. — 2001: 46.
10. Шабалов Н. П. Детские болезни. — Санкт-Петербург — ПИТЕР, 2000: 463.
11. Воробьев А. А. Дисбактериозы у детей. Учебно-методическое пособие. — Москва, 1998: 34–35.
12. Шульдяков А. А. Дисбактериоз кишечника. Учебно-методическое пособие. — Саратов, 2000: 21.
13. Salminen S., Salminen E. Lactulose lactic acid bacteria intestinal microecology and mucosal protection // Scand. J. Gastroenterol. — 1997; 222: 45–48.
14. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника (утвержден Приказом № 231 Минздрава РФ от 09.06.2003).
15. Милютин Л. Н., Горелов А. В., Воротынцев Н. В. Диагностика и лечение ОКИ у детей. — М., 1999: 49.

Л.Н. Мазанкова^{1, 3}, Л.И. Кафарская², Г.Ю. Яковлева^{1, 3}, Б.А. Ефимов²¹ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва² Российский государственный медицинский университет, Москва³ Тушинская детская городская больница, Москва

Современные тенденции к совершенствованию диетотерапии у детей с вирусными диареями

Контактная информация:

Мазанкова Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней
Российской медицинской академии последипломного образования

Адрес: 123514, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: (495) 949-17-22, e-mail: mazankova@list.ru

Статья поступила: 23.04.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

Изучались особенности видового состава бифидобактерий у детей раннего возраста ($n = 32$) с вирусной диареей и эффективность пребиотического продукта Immunofortis (смесь Нутрилон Комфорт) в устранении дисбиотических нарушений. В ходе исследования копрофильтата в остром периоде вирусной диареи установлено снижение концентрации бифидобактерий с изменением видового состава микрофлоры кишечника. Отмечено появление в составе микрофлоры несвойственных детям грудного возраста бифидобактерий *Bifidobacterium catenulatum* и *Bifidobacterium adolescentis*. На фоне диетотерапии, включавшей пребиотический продукт, отмечено восстановление возрастных параметров видового состава бифидобактерий (*B. bifidum*, *B. longum*) и повышение концентрации секреторного IgA в копрофильтате, что свидетельствует об иммунобиологическом эффекте продукта Immunofortis при острых диареях.

Ключевые слова: дети, вирусные диареи, бифидобактерии, питание, Immunofortis.

107

При лечении различных инфекционных заболеваний, особенно острых кишечных инфекций (ОКИ), значительный интерес педиатров привлекает проблема рациональной диетотерапии. Рациональное питание является важнейшим направлением лечения больных, переносящих ОКИ, так как доказано, что даже при тяжелых формах инфекционных диарей переваривающая и всасывающая функции кишечника в значительной степени сохраняются. Вместе с тем при неадекватном питании

возможно формирование длительной диареи, развитие гипотрофии, дефицита микро- и макронутриентов.

В современных условиях актуальна основная концепция лечебного питания при ОКИ — использование продуктов с пребиотическим и иммуномодулирующим эффектом. Доказано, что характер питания может оказывать существенное влияние на количественный и видовой состав микроорганизмов, заселяющих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), так как бактерии используют

L.N. Mazankova^{1, 3}, L.I. Kafarskaya², G.Yu. Yakovleva^{1, 3}, B.A. Efimov²¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow² Russian State Medical University, Moscow³ Tushino Children's Clinical Hospital, Moscow

Modern trends in perfection of dietotherapy in children with viral diarrhea

Authors studied peculiarities of specific composition of bifidus bacteria in infants ($n = 32$) with viral diarrhea and effectiveness of prebiotic product Immunofortis (formula «Nutrilon Comfort») in treatment of prebiotic disorders. Analysis of copro filtrate in acute period of viral diarrhea showed decrease of bifidus bacteria concentration and change of specific composition of intestinal micro flora. Bifidus bacteria *B. catenulatum* and *B. adolescentis* were detected in intestinal micro flora though it is not common in children. Dietotherapy with prebiotic formula resulted in restoration of age-specific parameters of specific composition of bacteria (*B. bifidum*, *B. longum*) and increase of secretory IgA concentration in coprofiltrate. Authors made a conclusion that Immunofortis has immunobiological effect in children with acute diarrhea.

Key words: children, viral diarrhea, bifidus bacteria, nutrition, Immunofortis.



различные субстраты в качестве источника питания, метаболизма и энергии [1]. Питание микроорганизмов — представителей нормальной микрофлоры кишечника обеспечивается пребиотиками — нутриентами, которые не перевариваются и не всасываются в ЖКТ, а являются необходимыми для стимуляции роста флоры, поддержания ее метаболизма.

Пребиотики обеспечивают нормальный состав микробиоценоза кишечника. С биохимической точки зрения к пребиотикам относятся углеводные компоненты питания: пектины, пищевые волокна и др. С позиции микрoэкологии физиологическим подходом к воздействию на колонизацию кишечника микрофлорой является добавление в рацион компонентов питания, способных оказывать стимулирующий эффект на жизнедеятельность самой микрофлоры, а также на функции пищеварительного тракта, пролиферацию и созревание энтероцитов, активность кишечных ферментов, иммунной системы кишечника [2]. Приоритетным продуктом вскармливания детей первого года жизни, влияющим на видовой состав и функции микрофлоры, в первую очередь бифидобактерий — является грудное молоко, которое содержит лактозу и олигосахариды — энергетический субстрат для флоры, стимулятор ее роста. У детей, находящихся на грудном вскармливании, в составе микрофлоры бифидобактерии представлены *Bifidobacterium bifidum*, *B. breve*, *B. longum*. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, доминируют *B. longum*, *B. infantis*, *B. bifidum*. У детей в возрасте старше года состав микрофлоры представляет преимущественно *B. breve*, *B. adolescentis*, реже встречаются *B. longum*, *B. infantis*, *B. bifidum* [1]. У взрослых чаще определяют виды *B. bifidum*, *B. adolescentis*, *B. longum*.

При нарушении микробиоценоза кишечника на фоне различных заболеваний происходит изменение видового состава микрофлоры, нарушение ее функции, и в первую очередь — иммуногенной. Известно, что бифидобактерии и лактобациллы в норме активизируют выработку секреторного IgA, активируют дифференцировку лимфоцитов по пути установления баланса Th1/Th2 ответа. При дисбиотических нарушениях в кишечнике отмечается развитие вторичной иммунологической интолерантности, снижение защитных механизмов в ЖКТ, что является фактором риска формирования инфекционных заболеваний как экзогенных, так и эндогенных.

В связи с этим, в настоящее время актуальной проблемой является совершенствование продуктов лечебного питания для детей раннего возраста, особенно больных кишечными инфекциями. Опубликованы результаты ряда рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, демонстрирующих благоприятное влияние пребиотиков на течение диареи, восстановление микробиоценоза и иммунологического барьера слизистой оболочки кишечника.

В поисках альтернативного способа моделирования пребиотического эффекта материнского молока была разработана пребиотическая смесь, состоящая на 90% из коротких цепей галактоолигосахаридов (scGOS) и на 10% — из длинных цепей фруктоолигосахаридов (lcFOS) (Immunofortis). Несмотря на то, что эти олигосахариды не идентичны олигосахаридам грудного молока,

исследования у недоношенных и доношенных детей показали, что молочная смесь, обогащенная пребиотической смесью scGOS/lcFOS приводит к стабилизации кишечной микрофлоры, восстановлению видового состава бифидобактерий схожего с выявленным у детей, находящихся на грудном вскармливании [3].

Концепция влияния пребиотиков на формирование иммунной системы основывается на понимании следующего факта: микрофлора кишечника находится с организмом хозяина в симбиотических отношениях, которые могут обеспечивать реакции импринтинга, т.е. «запоминания» реакций в иммунной системе на ранних этапах жизни человека. Кроме этого, в последние годы получены лабораторные подтверждения прямого воздействия олигосахаридов на функционирование иммунной системы, в частности через дендритные клетки [4]. Следовательно, можно предположить, что компоненты диеты, которые могут повлиять на состав микрофлоры кишечника, опосредованно воздействуют и на формирование иммунной системы в постнатальном периоде. Результаты экспериментальных исследований продемонстрировали, что среди пребиотиков и компонентов смесей для искусственного вскармливания, только пребиотики Immunofortis способны оказывать влияние на иммунный ответ — в частности, в эксперименте на мышах они повышали эффективность вакцинации [5, 6].

Уровень инфекционной заболеваемости является значимым фактором, отражающим адекватность иммунного ответа. Изучению влияния обогащения адаптированной молочной смеси комплексом пребиотиков Immunofortis на уровень заболеваемости кишечными и респираторными инфекциями посвящено многоцентровое проспективное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, опубликованное в 2009 г. в журнале *Clinical Nutrition* [7]. В исследование включались дети в возрасте 15–120 дней, которые находились под наблюдением 38 педиатров в 7 областях Италии. Обязательным условием включения в исследование являлось получение от родителей информированного согласия. Всего в исследование было включено 342 ребенка. Дети были рандомизированы в группу ($n = 173$), получавших стандартную молочную смесь, и группу ($n = 169$) — смесь аналогичного состава, обогащенную GOS/FOS в соотношении 9:1. Указанные группы были сопоставимы по полу, гестационному возрасту и средней массе тела детей при рождении, а также средней продолжительности их грудного вскармливания, среднему возрасту, массе и длине тела, окружности головы на момент включения в исследование. В ходе наблюдения оценивались: число случаев острой диареи, частота развития инфекций верхних и нижних дыхательных путей, число курсов терапии антибактериальными препаратами, назначенными по поводу респираторных инфекций. В результате исследования было отмечено, что частота развития острой диареи (в течение 12 мес наблюдения) у детей, получавших молочную смесь с GOS/FOS, была более чем вдвое ниже, чем в контрольной группе ($0,12 \pm 0,04$ и $0,29 \pm 0,05$ эпизодов на одного ребенка или всего 10,4 и 23,8% случаев диареи, соответственно; $p = 0,01$). Среди детей, имевших хотя бы один эпизод инфекций верхних дыхательных путей,



число повторных инфекций, определенных как наличие более чем 3 случаев заболевания верхних дыхательных путей в течение 12 мес, было ниже в группе, получавшей обогащенную смесь (28% по сравнению с 45% в контрольной группе; $p = 0,06$). Следует отметить, что назначение пребиотиков сопровождалось снижением частоты развития заболеваний, потребовавших назначения антибиотиков. Средняя частота назначения антибиотиков одному ребенку в группе GOS/FOS составила $1,03 \pm 0,15$ против $1,48 \pm 0,16$ в контроле ($p = 0,02$). Более того, доля детей, которым в течение года проводили 2 или более курсов терапии антибиотиками, также оказалась статистически значимо меньше в группе детей, получавших пребиотики. В результате проведенного исследования авторы делают вывод, что между назначением пребиотиков и развитием клинических эффектов у здоровых грудных детей имеется связь. Наиболее убедительным является выявленное профилактическое влияние в отношении кишечных инфекций. Весьма интересны результаты, полученные в отношении снижения частоты развития респираторных инфекций. В пользу профилактического действия пребиотиков также свидетельствовало снижение частоты проведения антибиотикотерапии у грудных детей, получавших обогащенную молочную смесь.

Кишечные инфекции и инфекции верхних дыхательных путей встречаются у грудных детей очень часто, и их лечение требует значительных расходов, в то время как специфичных методов терапии не существует.

В 2008 г. опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования эффективности молочной смеси, обогащенной scGOS/lcFOS в соотношении 9:1, на выработку фекального секреторного IgA (sIgA) [8]. В исследовании участвовали 215 детей первых 26 недель жизни. Дети, не получавшие грудного вскармливания, были рандомизированы в группу, получавших стандартную смесь, и группу, получавших смесь с пребиотиками. Анализ кала проводился после 8 и 26 недель наблюдения. Дети, находившиеся на грудном вскармливании, рассматривались в качестве референсной группы. Полностью завершили исследование 187 детей. После 26 нед наблюдения уровень sIgA повысился во всех группах, однако достигнутый уровень был выше у детей, получавших пребиотики, чем у детей контрольной группы (719 и 263 мг/г, соответственно; $p < 0,001$). В группе детей, находившихся на грудном вскармливании, уровень sIgA составил 584 мг/г. Кроме того, бифидобактерии в фекалиях обнаруживались у 60,4% детей в группе с пребиотиками и у 52,6% — в контрольной группе ($p < 0,04$). Частота высевания *Clostridium spp.* составила 0,0 и 3,3%, соответственно ($p = 0,006$). Таким образом, результаты проведенного исследования ясно демонстрируют положительное влияние смеси, обогащенной пребиотиками, на уровень sIgA у детей грудного возраста.

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании G. Moro и соавт. использовали смесь с пребиотиками Immunofortis для вскармливания детей в возрасте до 6 мес [9]. В исследование включали детей в гестационном возрасте 37–42 нед (масса тела соответствовала гестационному возрасту); всего в исследовании

приняли участие 215 здоровых детей без отягощенного аллергоанамнеза. Дети, находившиеся на искусственном вскармливании, были рандомизированы в две группы: дети основной группы получали молочную смесь, содержащую scGOS/lcFOS ($n = 58$), контрольной группы — стандартную молочную смесь без пребиотического компонента ($n = 64$). В ходе наблюдения оценивали уровень sIgA в фекальных массах. В результате исследования было установлено статистически значимое увеличение уровня sIgA и снижение частоты инфекционных заболеваний у детей, получавших смесь с пребиотиками [9].

Позднее было доказано, что для пребиотиков Immunofortis характерен длительный эффект, продолжительность которого превышает период их приема. В частности, было установлено, что иммуномодулирующий эффект пребиотиков сохранялся в течение 24 мес, что проявилось в снижении заболеваемости инфекционными и аллергическими болезнями [10].

В настоящий момент пребиотики широко используются для обогащения продуктов детского питания, однако необходимо отметить, что действие всех пребиотиков нельзя считать полностью идентичным. Эффекты, декларируемые для смеси пребиотиков Immunofortis (влияние на микрофлору кишечника близкое к таковому на грудном вскармливании, снижение инфекционной заболеваемости), доказаны именно для смеси scGOS/lcFOS в соотношении 9:1, при содержании пребиотиков в смеси в количестве 0,8 г/100 мл, и не могут распространяться на другие пребиотики. Следует подчеркнуть, что смесь пребиотиков scGOS/lcFOS (Immunofortis) присутствует только в продуктах Nutrilon.

Для оптимизации тактики диетотерапии при вирусных диареях у детей раннего возраста нами было проведено исследование влияния диетотерапии, включающей продукты, обогащенные пребиотиками Immunofortis, на активацию sIgA и стабилизацию видового состава бифидобактерий в кишечнике.

Под наблюдением находился 31 ребенок в возрасте от 2 мес до 1 года с острой кишечной инфекцией вирусной этиологии, находящиеся на искусственном вскармливании. Дети до 6 мес составляли 34% от всех обследованных, старше 6 мес — 66%. Этиология ротавирусной инфекции устанавливалась на основании результатов иммуноферментного анализа образцов кала. Наличие ротавирусной инфекции было подтверждено у 42% больных. В ходе наблюдения проведено клинико-лабораторное обследование, включавшее получение копрограммы, определение уровня sIgA в кале в остром периоде вирусных диарей методом радиальной иммунодиффузии по Манчини (выполнено Р.Л. Пануриной в НИИЭИМ им. Г.М. Габричевского). Кроме того, был проведен генетический анализ штаммов бифидобактерий с помощью полимеразной цепной реакции с применением видоспецифических праймеров. Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета программ Microsoft Excel и Primer of biostatistics.

В качестве основного питания использовалась смесь Нутрилон Комфорт (Nutricia, Голландия) с пребиотиками Immunofortis от 50–60 до 200 мл готовой смеси через каждые 3–3,5 ч в течение месяца. Состав смеси



Таблица 1. Некоторые показатели пищевой ценности смесей Nutrilon Comfort 1 и Nutrilon Comfort 2 (на 100 мл готовой смеси)*

Компоненты	Nutrilon Comfort 1	Nutrilon Comfort 2
Частично гидролизированный сывороточный белок, г	1,5	1,6
Жиры, г	3,5	3,2
Арахидоновая кислота, г	0,012	–
Докозагексаеновая кислота, г	0,007	–
Лактоза, г	3,3	3,4
Пребиотики Immunofortis (ГОС/ФОС), г	0,8	0,8
Нуклеотиды	3,2	3,2
Энергетическая ценность, ккал	66	68
Осмоляльность, мОсм/кг	260	270

Примечание.

* Витаминно-минеральный состав продукта соответствует требованиям ФЗ № 88 «Технический регламент на молоко и молочную продукцию».

110

представлен в таблице 1. Смесь приготовлена на основе частичного гидролизата сывороточных белков, что облегчает ее переваривание. Важным фактором при выборе смеси для питания детей с кишечными инфекциями является сниженное содержание лактозы (3,3 г/100 мл). Смесь жиров обогащена длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами: арахидоновой и докозагексаеновой, в соотношении аналогичном грудному молоку. Пребиотический компонент представляет собой смесь короткоцепочечных галактоолигосахаридов и длинноцепочечных фруктоолигосахаридов, которая зарегистрирована как «Immunofortis».

С первого дня заболевания смесь с пребиотиками применялась у 9 (29%) детей, со 2-го дня — также у 9 (29%) детей, с 3-го дня и позднее — у 13 (42%) детей. Проведение диетотерапии зависело от срока госпитализации ребенка в стационар. В стационаре диетотерапия проводилась в первые сутки пребывания у 62% взятых под наблюдение больных.

В результате проведенного исследования было установлено, что у 71% детей в возрасте до 6 мес заболевание протекало в среднетяжелой форме, в 29% случаев — в тяжелой форме. У детей в возрасте старше 6 мес среднетяжелая и тяжелая формы заболевания были определены у 24 (73%) и 9 (27%) детей, соответственно. Топика поражения ЖКТ у детей разных возрастных групп была идентична: заболевание протекало с вовлечением в патологический процесс верхних отделов ЖКТ (гастроэнтериты, энтериты) и составила у детей до 6 мес — 82% больных с гастроэнтеритами, 18% — с энтеритами; у детей старше 6 мес — 94 и 6%, соответственно. Особенности симптоматики заболевания в зависимости от возраста детей представлены на рисунках 1 и 2.

Клиническая эффективность продукта оценивалась по срокам исчезновения основных симптомов болезни. Ликвидация симптомов интоксикации к 3-му дню заболевания отмечена у 20 (65%) детей. У большинства детей к третьим суткам нормализовалась температура (87%) и купировалась рвота (84%). У 39% детей длительность диареи не превышала 4-х суток, что является хорошим показателем для течения кишечной инфекции вирусной этиологии. Дети, находившиеся на вскармливании смесью Нутрилон Комфорт с пребиотиками Immunofortis, к концу 2-х суток пребывания в стационаре становились более активными, исчезали вялость и слабость, появлялся аппетит, снижалась температура, купировалась рвота. Более длительным по сравнению с другими симптомами оставался кишечный синдром — до 4-х и более дней. При исследовании влияния продукта, обогащенного пребиотиками, на содержание *slgA* в кале получены сле-

Рис. 1. Клинические проявления вирусной диареи в остром периоде у детей разного возраста

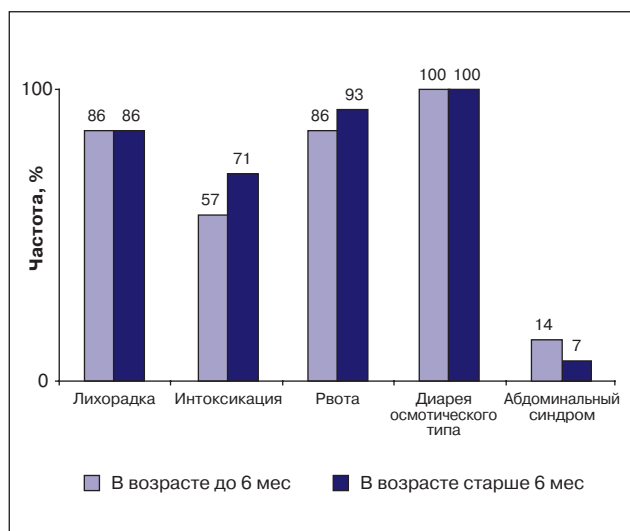
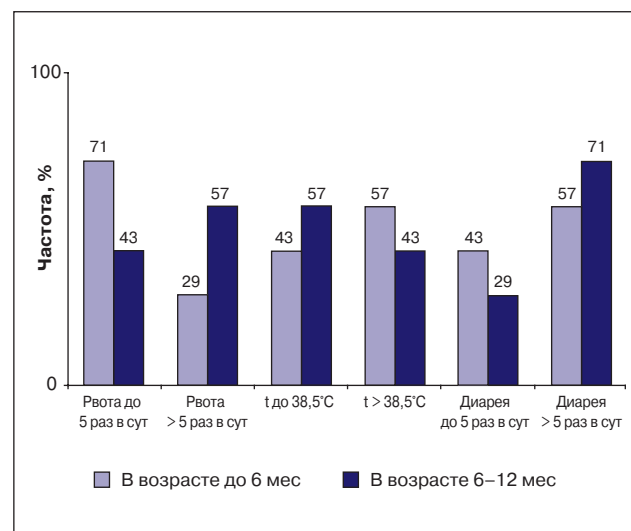


Рис. 2. Частота встречаемости отдельных симптомов кишечной инфекции у детей разного возраста



Не все молочные смеси одинаковые

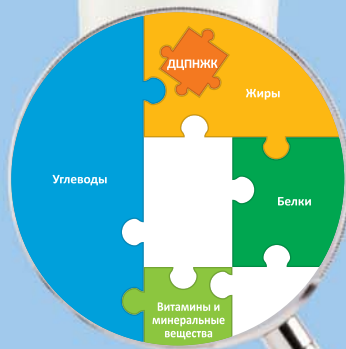
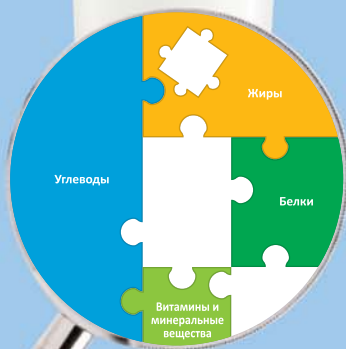


Грудное
молоко**

Nutrilon®
с IMMUNOFORTIS®



Молочная смесь
без пребиотиков
и без длинноцепочечных
полиненасыщенных
жирных кислот
(ДЦПНЖК)



Молочная смесь
без пребиотиков

Nutrilon®

Существует молоко, которое
укрепляет иммунитет лучше,
чем Nutrilon® — это грудное молоко.

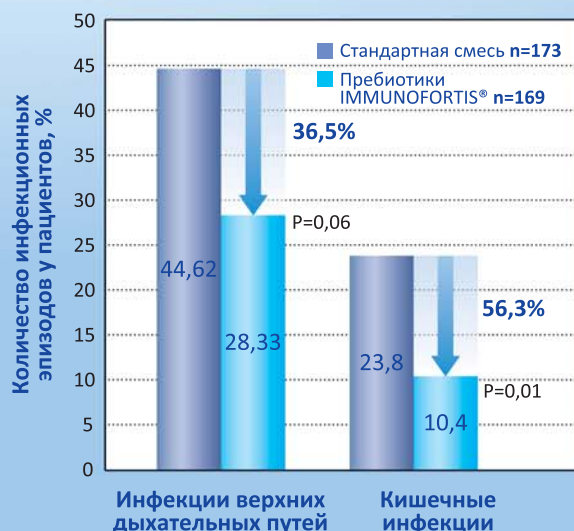
Общеизвестно, что грудное молоко укрепляет иммунитет ребенка и защищает от инфекций. Nutrilon® с пребиотиками IMMUNOFORTIS® защищает ребенка от кишечных инфекций и инфекций верхних дыхательных путей эффективнее, чем стандартные молочные смеси.* Подтверждено клиническими исследованиями.

* В сравнении с молочными смесями без ДЦПНЖК и пребиотиков

** Состав грудного молока приводится по:

1. Nutrition of Normal infants, ed. by Fomos S., - Mosby, 1993, 420 p.
2. Boehm G. Oligosaccharides from milk, J.Nutr. 2007; 137: 847-849

Уровень инфекционной заболеваемости
в зависимости от вида используемой смеси
(в течение 1-ого года жизни)



Bruzzese E., Volpicelli M., Squeglia V. et al. A formula containing galacto- and fructooligosaccharides prevents intestinal and... Clin Nutr. 2009 Apr;28(2):156-61. Epub 2009 Feb 23.

Сухая адаптированная молочная смесь Nutrilon® 1. Для питания детей с рождения.

Для питания детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание. Врачу следует объяснить матери преимущества грудного вскармливания, обучить способам сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением смеси необходимо проконсультироваться с врачом.

Только для работников системы здравоохранения

NmP67/03.10



Таблица 2. Видовой состав бактерий рода *Bifidobacterium*, выявленный в испражнениях детей до и после вскармливания молочной смесью Нутрилон Комфорт

Бифидобактерии	Частота встречаемости, абс. (%)	
	до лечения	после лечения
<i>B. breve</i>	8 (26)	23 (74)
<i>B. bifidum</i>	13 (42)	28 (90)
<i>B. longum</i>	6 (19)	21 (68)
<i>B. infantis</i>	3 (10)	9 (29)
<i>B. adolescentis</i>	1 (3)	3 (10)
<i>B. angulatum</i>	—	—
<i>B. catenulatum</i> (группа)	12 (39)	29 (94)
<i>B. dentium</i>	—	—
Комбинации видов		
1 вид	11 (36)	0 (0)
2 вида	8 (26)	4 (13)
3 вида	3 (10)	10 (32)
4 вида	2 (6)	11 (36)
5 видов	0 (0)	6 (19)
Отсутствие бифидобактерий	7 (23)	0 (0)
Не более 2 видов	26 (84)	4 (13)
От 3 до 5 видов	5 (16)	27 (87)

дующие данные: sIgA в начале исследования составил от 290 до 550 мкг/г. После лечения, включавшего диетотерапию, уровень sIgA варьировал от 990 до 1695 мкг/г, что указывает на положительный эффект диетотерапии на выработку данного иммуноглобулина.

Видовой состав бифидобактерий в кале у обследованных детей представлял собой типичную картину для данного заболевания. Он характеризовался «обеднением» видового состава — у 84% больных встречались лишь 1–2 вида бактерий; а также появлением нехарактерных для данного возраста *B. catenulatum*, *B. adolescentis*.

К концу наблюдения (не ранее чем через 4 нед от начала заболевания) на фоне вскармливания детей смесью с пребиотиками Immunofortis возросло общее содержание бифидобактерий и у 87% отмечены положительные изменения видового разнообразия бифидобактерий — увеличилось число представленных видов (табл. 2). Данные изменения свидетельствуют о стабилизации процессов колонизации кишечника бифидобактериями с расширением их видового разнообразия.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о клинической эффективности молочной смеси Нутрилон Комфорт с пребиотиками Immunofortis (scGOS/lcFOS) в сочетании с базисной терапией при вирусных диареях у детей. Продукт хорошо переносится, на фоне приема отмечена стабилизация процессов колонизации кишечника бифидобактериями с расширением их видового разнообразия, а также активация местного иммунного ответа с нарастанием уровня секреторного IgA, что позитивно сказывается на течении заболевания. Можно предположить, что данные эффекты связаны с обогащением продукта пребиотическим компонентом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Кафарская Л. И., Шкопоров А. Н., Афанасьев С. С. и др. Молекулярно-генетический анализ видового и штаммового разнообразия бифидобактерий у детей раннего возраста // Вестн. РАМН. — 2005; 1: 16–18.
- Мазанкова Л. Н., Чеботарева Т. А., Ильина Н. О., Бегишвили Л. В. Кишечная микрофлора, иммунитет и пробиотики. Пособие для врачей. — М., 2009. — 32 с.
- Moro G., Mosca F., Minello V. et al. Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants // Acta Paediatr. — 2003; 441: 77–79.
- Watzl B., Girrba S., Roller M. Inulin, oligofructose and immunomodulation // Br. J. Nutr. — 2005; 93 (1): 49–55.
- Vos A. P., Haarman M., Buco A. et al. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model // Int. Immunopharmacol. — 2006; 6 (8): 1277–86.
- Vos A. P., Haarman M., van Ginkel J. W. et al. Dietary supplementation of neutral and acidic oligosaccharides enhances

Th1-dependent vaccination responses in mice // Pediatr. Allergy. Immunol. — 2007; 18 (4): 304–12.

7. Bruzzese E., Volpicelli M., Squeglia V. et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: An observational study // Clin. Nutr. — 2009; 28 (2): 156–161.

8. Scholtens P., Alliet P., Raes M. et al. Fecal secretory Immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides // J. Nutr. — 2008; 138: 1141–7.

9. Arslanoglu S., Moro G., Boehm G. Early Supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life // J. Nutr. — 2007; 137: 2420–4.

10. Arslanoglu S., Moro G., Schmitt J. et al. Early dietary Intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life // J. Nutr. — 2008; 138: 1091–1095.

М.В. Нежданова¹, Е.В. Волгаева², О.В. Гальчина²

¹ Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск

² Детская республиканская клиническая больница № 2, Саранск

Результаты применения оригинального растительного лекарственного препарата в комплексной терапии пиелонефрита у детей

Контактная информация:

Нежданова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева

Адрес: 430000, Саранск, ул. Розы Люксембург, д. 15, тел.: (8342) 35-21-49, e-mail: nezdanovam@mail.ru

Статья поступила: 04.05.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

В статье рассмотрены вопросы терапии одного из самых распространенных заболеваний у детей — пиелонефрита. Показано, что применение в активную фазу заболевания растительного лекарственного препарата Канефрон Н одновременно с антибиотиком позволяет ускорить сроки нормализации таких показателей мочи, как лейкоцитурия, уровень белка и малоновой диальдегида, а также уровня интерлейкина 8 и фактора некроза опухоли α в крови.

Ключевые слова: дети, пиелонефрит, лечение.

113

Лечение пиелонефрита у детей остается актуальной задачей. Для достижения ремиссии заболевания часто требуется длительная антибактериальная терапия. Однако она оказывает и негативное влияние на состояние отдельных органов и систем, в том числе на почечную ткань. По некоторым данным, ремиссии удается достичь почти у 80% больных [1], но на фоне длительного применения (в течение 4 нед) антибактериальных препаратов ремиссия в течение года сохраняется менее чем у половины детей с пиелонефритом [2]. Это обуславливает необходимость поиска средств, обеспечивающих достижение ремиссии заболевания у большего числа детей и в более ранние сроки, и тем самым сокращающих продолжительность приема антибактериальных препаратов. В этом отношении перспективным

представляется применение лекарственных средств, влияющих на основные звенья патогенеза пиелонефрита, в том числе и препаратов, увеличивающих толерантность клеточных мембран к адгезии микроорганизмов. Современные методы лечения пиелонефрита включают большое число препаратов патогенетического действия, в числе которых метаболиты и мембраностабилизаторы с антиоксидантным эффектом [3]. Использование антиоксидантов одновременно с уросептиками позволяет достичь положительного клинико-лабораторного эффекта к 10 сут от начала лечения у 72% больных с первичным и у 66% — с вторичным пиелонефритом. Вместе с тем на фоне монотерапии уросептиками аналогичный эффект удается достигнуть лишь в 57 и 50% случаев, соответственно [4]. С целью повышения эффективности

M.V. Nezhdanova¹, Ye.V. Volgayeva², O.V. Galchina²

¹ N.P. Ogaryov Mordovian State University, Saransk

² Children's Republican Clinical Hospital № 2, Saransk

Results of original herbal medicinal product use in combination therapy of pyelonephritis in children

The article considers pyelonephritis therapy in children. Authors have demonstrated in a controlled clinical study that combination therapy of antibiotic and herbal medicinal product Canephron N promoted normalization of leukocyte count, protein and malonic dialdehyde urine levels as well as interleukine 8 and tumor necrotizing factor α serum concentrations.

Key words: children, pyelonephritis, treatment.



лечения пиелонефрита у детей предлагается использование растительных лекарственных препаратов, оказывающих диуретическое, противовоспалительное и антиоксидантное действие [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности препарата Канефрон Н в комплексной терапии пиелонефрита у детей.

Исследование было проспективным, выполнено на базе нефрологического отделения ДРКБ № 2 (г. Саранск). В исследование включали детей с пиелонефритом в активной фазе заболевания. Длительность анамнеза болезни не превышала 8 лет. В ряде случаев пиелонефрит был диагностирован впервые. В исследовании не участвовали дети с инфекцией нижних мочевых путей, в том числе с циститом, подтвержденным эндоскопически.

Диагноз пиелонефрита основывался на совокупности клинических проявлений (повышение температуры тела, болевой синдром, синдром дизурических расстройств); данных лабораторного обследования (наличие мочевого синдрома — лейкоцитурии, бактериурии и протеинурии; изменений в крови — повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка, лейкоцитоз); состояния функций почек (нарушение концентрационной, фильтрационной функций, по смешанному типу); результатов инструментальных методов обследования (изменения на экскреторных урограммах, микционных цистограммах, данных УЗИ почек). Наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса устанавливали с помощью микционной цистографии, нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря — по результатам ритма спонтанных мочеиспусканий.

Микроальбуминурия (МАУ) — один из ранних маркеров повреждения почечной паренхимы различной этиологии [6]. В настоящем исследовании МАУ определяли полуколичественным методом с использованием тест-полосок Micral-Test (Roche). С учетом степени окрашивания полоски выделяли небольшую (20 мг/л), умеренную (50 мг/л) и выраженную (≥ 100 мг/л) МАУ. Анализ мочи на МАУ производили до начала терапии, на 5 и 10 сут лечения. Динамика теста считалась положительной при снижении выраженности или полном исчезновении МАУ в повторных исследованиях.

Об активации системы перекисного окисления липидов при пиелонефрите можно судить по уровню малонового диальдегида (МДА) в моче [7]. Содержание МДА определяли по методу Ю.А. Владимирова и А.И. Арчакова [8]. К 0,2 мл мочи добавляли 0,8 мл дистиллированной воды и 1 мл 0,6% раствора 2-тиобарбитуровой кислоты в ледяной уксусной кислоте. Пробирку помещали в водяную баню на 40 мин при 100°C. Затем пробирку охлаждали в холодной воде. К исследуемому образцу добавляли 1 мл 5Н раствора NaOH и 2 мл изопропанола. Содержимое пробирки тщательно перемешивали и центрифугировали при 8 тыс. об/мин в течение 30 мин. Супернатант фотометрировали при длине волны 535 и 580 нм на спектрофотометре «СФ-46» (Россия) в сравнении с контрольными образцами, содержащим только дистиллированную воду. Активность МДА оценивали до лечения и на 10 сут от начала терапии.

Воспалительный процесс в почках часто сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли (ФНО) α и интерлейкина (ИЛ) 8 [9]. Их уровень в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного

анализа с использованием коммерческих тест-систем для ИЛ 8 (ООО «Цитокин») и ФНО α («Вектор-БЕСТ») до лечения и на 10 сут от начала терапии. Согласно рекомендации производителей набора реактивов, нормальным следует считать уровень ИЛ 8 < 30 пг/мл, ФНО α — $< 5,9$ пг/мл.

Об эффективности терапии судили по срокам нормализации мочи — достижения уровня лейкоцитов в анализе мочи по Нечипоренко ≤ 2000 в 1 мл.

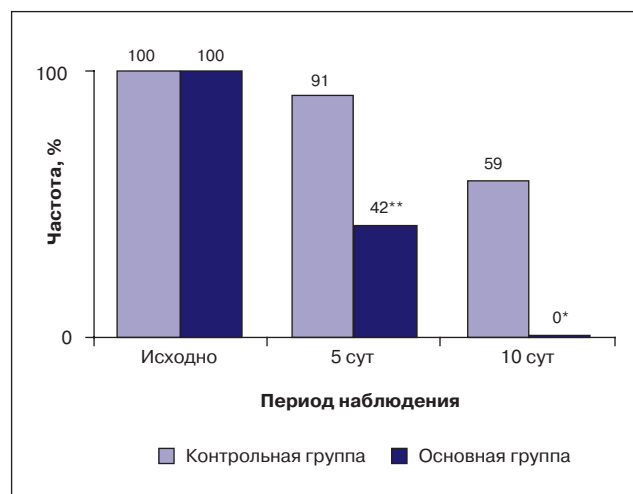
Канефрон Н (Бионорика, Германия) — растительный лекарственный препарат, в составе которого — листья розмарина, корень любистока и трава золототысячника. Препарат назначали в дополнение к базисной терапии цефалоспорином III поколения (цефотаксим в суточной дозе 75 мг/кг внутримышечно в 2 введения в течение 10 дней). Комбинацию препаратов в течение всего срока госпитализации (от 15 до 18 дней) получал 21 ребенок. Контрольную группу составили 22 ребенка, получавшие только цефотаксим (в той же дозировке, также в течение 10 дней).

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). Для установления связи между признаками проводили корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции τ Кендалла. Статистически значимой корреляция считалась при $p < 0,05$. Для оценки различий между группами использован t -критерий Стьюдента; различия считали достоверными при $p < 0,05$.

В исследование были включены 43 пациента с пиелонефритом в возрасте от 1 до 16 лет (средний возраст — 7,7 лет); мальчиков было 5, девочек — 38. Детей с острым пиелонефритом было 16 (37%), с хроническим — 27 (63%). Пиелонефрит на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса I–III степени выявлен у 35% детей, у 63% была обнаружена гипероксалурия, у 40% — нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. У 51% детей имелись различные сочетания указанных выше патологических состояний.

До начала лечения у всех обследованных тест на МАУ был положительным, причем ее уровень был ≥ 50 мг/л. Частота выявления МАУ различной степени выраженности в сравниваемых группах не различалась: умеренная МАУ выявлялась у 67% детей основной группы и 64% — контрольной, выраженная — у 33 и 36%, соответственно ($p > 0,05$). Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между степенью МАУ и возрастом больного ($\tau = 0,1$; $p > 0,05$). В группе детей с пиелонефритом на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса частота выраженной МАУ составила 37%, среди детей с гипероксалурией (превышение возрастной нормы в 2 и более раза) — 32%, с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря — 32%. В группе детей с сочетанием указанных состояний частота обнаружения выраженной МАУ составила 34%. Вместе с тем было отмечено, что частота выраженной МАУ увеличивалась с нарастанием степени лейкоцитурии. Так, при небольшой лейкоцитурии выраженная МАУ определялась у 16% детей, при умеренной — у 30%, при выраженной — у 43% (по сравнению с показателем у детей с небольшой степенью лейкоцитурии $p < 0,10$). Средняя степень лейкоцитурии в анализе мочи по Нечипоренко у детей с выраженной МАУ была выше, чем у больных с умеренной МАУ ($114,2 \pm 31,6$ и $29,7 \pm 6,5$ тыс. клеток в 1 мл; $p < 0,001$).

Рис. Частота МАУ у детей с пиелонефритом на фоне лечения



Примечание.

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с показателем в контрольной группе.

На 5 сут от начала терапии положительная динамика теста на МАУ определялась у 100% детей основной группы и у 55% — контрольной ($p < 0,05$). При этом полное исчезновение МАУ определялось почти у 60% детей, получавших в дополнение к антибиотикотерапии растительный препарат, и только у каждого 10-го ребенка в контрольной группе ($p < 0,01$) (см. рис.). К 10 сут тест на МАУ был отрицательным у 100 и 41% детей основной и контрольной группы, соответственно.

Учитывая, что изучаемый препарат снижает выраженность кристаллурии [3], была проанализирована динамика результатов теста на МАУ на фоне лечения в зависимости от наличия кристаллурии. На этом этапе из исследования были исключены дети, у которых к 10 сут от начала терапии не была достигнута санация мочи (по данным пробы по Нечипоренко), так как в этом случае сохраняющаяся МАУ свидетельствует о воспалительном процессе в почках. Исследование показало, что в группе детей, получавших растительный лекарственный препарат, к 10 сут от начала терапии МАУ исчезла в 100% случаев как в подгруппе больных с кристаллурией, так и без нее. В группе детей, получавших только цефотаксим, у больных с гипероксалурией МАУ сохранялась чаще, чем при ее отсутствии, хотя различия были статистически незначимыми (20 и 0%, соответственно; $p > 0,05$).

Исходно средний уровень МДА мочи в сравниваемых группах не различался ($19,5 \pm 2,9$ и $20,6 \pm 2,4$ ммоль/л в контрольной и основной группах, соответственно; $p > 0,05$). Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между уровнем МДА мочи после лечения и возрастом больного ($\tau = 0,1$; $p > 0,05$). Так, после лечения уровень МДА мочи у детей раннего возраста составил — $12,3 \pm 1,4$ ммоль/л, дошкольного возраста — $11,4 \pm 1,0$ ммоль/л, школьного — $12,9 \pm 1,2$ ммоль/л ($p > 0,05$). В основной группе на 10 сут лечения средний уровень МДА оказался ниже, чем в контрольной (9,9 и 15,1 ммоль/л, соответственно; $p < 0,01$), что было связано с большим снижением уровня МДА мочи на фоне добавления к лечению растительного

phytoneering

Целебная сила растений

Канефрон® Н



Рег. уд. П № 014244/01-2006, 014244/02-2006

**Растительный лекарственный препарат
для терапии и профилактики
воспалительных заболеваний
почек и мочевых путей
для взрослых и детей любого возраста**

- Повышает эффективность антибиотикотерапии
- Уменьшает количество рецидивов заболевания
- Нормализует уродинамику
- Способствует ликвидации микробно-воспалительного процесса
- Хорошо переносится



BIONORICA®
The phytoneering company





Таблица 1. Сроки нормализации показателей мочи у детей в сравниваемых группах*

Группа	Сроки нормализации мочи, дни	Частота достижения нормализации мочи, %	
		на 5 сут	на 10 сут
Контрольная	12,6 ± 1,2	9	41
Основная	6,0 ± 0,5*	27**	100**

Примечание.

* Здесь и в табл. 2: нормализация определялась при достижении уровня лейкоцитов в анализе мочи по Нечипоренко ≤ 2000 в 1 мл;
** — $p < 0,05$ по сравнению с показателем в контрольной группе.

Таблица 2. Сроки нормализации мочи у детей в сравниваемых группах в зависимости от наличия гипероксалурии

Группа детей	Сроки нормализации мочи, дни	
	с гипероксалурией	без гипероксалурии
Контрольная	15,3 ± 2,9	10,5 ± 2,7
Основная	6,4 ± 1,7*	5,7 ± 1,7*

Примечание.

* — $p < 0,05$ по сравнению с показателем в контрольной группе.

лекарственного препарата (на 43,6 и 7,3% от исходного уровня, соответственно; $p < 0,01$).

До начала терапии уровень ИЛ 8 в крови был повышен у всех детей ($124,5 \pm 2,3$ пг/мл — в основной и $125,1 \pm 3,8$ пг/мл — в контрольной группе). На 10 сут лечения в основной группе этот показатель был ниже, чем в контрольной группе ($21,7 \pm 3,2$ и $56,8 \pm 10,8$ пг/мл, соответственно; $p < 0,05$). Уровень ФНО α в крови до лечения в обеих группах также был повышен ($10,4 \pm 2,8$ пг/мл — в основной и $11,5 \pm 3,2$ пг/мл — в контрольной группе;

$p > 0,05$). На 10 сут терапии в основной группе он снизился до нормы — $1,2 \pm 0,3$ пг/мл, тогда как в контрольной оставался умеренно повышенным — $3,1 \pm 0,6$ пг/мл ($p < 0,05$).

Анализ сроков нормализации мочи показал, что в основной группе лейкоцитурия устранялась в среднем к концу 1-й недели лечения, тогда как в контрольной — в более поздние сроки (табл. 1). К 5 сут от начала лечения анализ мочи нормализовался у каждого 4-го ребенка в основной и только у каждого 10-го — в контрольной группе ($p < 0,05$). К 10-му дню лейкоцитурия исчезла у всех детей основной группы (100%) и лишь у 41% детей контрольной группы ($p < 0,05$). Более чем у половины детей контрольной группы (59%) анализ мочи нормализовался после 10 сут от начала терапии, в то время как в основной группе таких детей не было.

При анализе сроков нормализации показателей мочи у детей в зависимости от наличия или отсутствия гипероксалурии было отмечено, что у пациентов обеих групп нормализация на фоне лечения наступала примерно в одни и те же сроки: на $11,8 \pm 1,7$ день у детей с гипероксалурией и на $10,7 \pm 1,6$ день — без нее ($p > 0,05$) (табл. 2). Кроме того, следует отметить, что в основной группе сроки нормализации показателей мочи не зависели от наличия гипероксалурии, а в контрольной у обследованных с гипероксалурией нормализация этих показателей наступала позже, чем у детей без гипероксалурии (различия статистически незначимы).

Заключение

Растительный лекарственный препарат Канефрон Н снижает интенсивность перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует значительное снижение уровня МДА в моче. Использование растительного лекарственного препарата в сочетании с антибиотиком (цефотаксимом) у детей с пиелонефритом позволяет (в отличие от монотерапии антибиотиком) достичь нормализации уровня ИЛ 8 и ФНО α уже к 10 сут терапии, а также добиться более быстрой нормализации анализа мочи и исчезновения МАУ. Указанные наблюдения свидетельствуют о том, что изучаемый препарат позволяет повысить эффективность лечения детей с пиелонефритом и быстрее достичь у них ремиссии заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ситникова В.П., Кунакова Н.Ф., Гридина Л.А., Кондратьева Т.Ф. К вопросу о лечении пиелонефрита у детей // Вопросы охраны материнства и детства. — 1981; 26 (10): 32–35.
2. Балалаева И.Ю. Рациональная антибактериальная терапия в системе реабилитации детей с пиелонефритом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 1992. — 22 с.
3. Шантанова Л.Н. Морфофункциональная характеристика поврежденных почек и их фармакотерапия. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. — Улан-Уде, 1998.
4. Сазонова Е.В. Дестабилизация клеточных мембран у больных хроническим пиелонефритом, проживающих в условиях Приполярья. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тюмень, 1999. — 131 с.
5. Длин В.В., Шатохина О.В., Османов И.М., Юрьева Э.А. Эффективность Канефрона® Н у детей с дисметаболической

- нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2008; 5 (4): 66–69.
6. Agrawal B., Wolf K., Berger A. Effects of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria // J. Human Hypertension. — 1996; 10: 551–555.
7. Тугушева Ф.А., Митрофанова О.В., Куликова А.И. Фосфолипидный спектр и антиоксидантный статус крови больных с хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек // Нефрология. — 2000; 2: 34–40.
8. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.
9. Зоркин С.Н., Пинелис В.Г., Артемьева Е.Н., Абрамов К.С. Противорецидивная терапия инфекции мочевыводящих путей у детей // Consilium medicum (Педиатрия). — 2005; 7 (2): 20–23.

Б.Н. Бабаханова, И.К. Ашерова

Детская клиническая больница № 1, Ярославль

Метод высокочастотной осцилляции грудной клетки в лечении детей с респираторной патологией

Контактная информация:

Ашерова Ирина Карловна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии Детской клинической больницы № 1, заслуженный врач РФ

Адрес: 150003, Ярославль, пр. Ленина, д. 12/76, тел.: (4852) 30-51-63, e-mail: irina_asherova@mail.ru

Статья поступила: 18.05.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

Представлен опыт применения метода высокочастотной осцилляции грудной клетки с помощью аппарата «The Vest Airway Clearance System» у 194 больных детского пульмонологического стационара. Показана эффективность его использования в комплексной терапии как острой, так и хронической бронхолегочной патологии. Предложены параметры осцилляций в зависимости от возраста и вида респираторной патологии, результативность по данным показателей пиковой скорости выдоха, экскурсии грудной клетки, по рентгенограмме легких, описаны возможные нежелательные явления.

Ключевые слова: дети, клиренс дыхательных путей, высокочастотная осцилляция грудной клетки.

117

Важной составляющей в комплексном лечении респираторных заболеваний является кинезитерапия. Она направлена на восстановление клиренса дыхательных путей, нарушенной вентиляции легких и газообмена, купирование бронхоспазма, повышение физических возможностей больного [1, 2]. В детском респираторном центре г. Ярославля курс кинезитерапии традиционно включал в себя дыхательную гимнастику, в т.ч. с использованием специальных тренажеров (ПЕП — система, трешолд, флаттер), дренаж бронхиального дерева (позиционный, аутогенный) в сочетании с ингаляционной терапией, тренирующие и корригирующие упражнения [2].

С ноября 2008 г. в арсенале технических средств для проведения кинезитерапии появился аппарат «The Vest Airway Clearance System», который представляет собой систему 5-го поколения, способствующую улучшению дренажной функции бронхов, позволяющую осуществлять плавный переход от одних заданных параметров осцилляции к другим. Система состоит из генератора пневмоимпульсов и жилета. Генератор подает поток импульсов в жилет с помощью воздуха, надувает и сдувает его, сдавливая грудную клетку с определенной частотой и заданным давлением. Высокочастотные колебания передаются на стенки бронхов, мобилизуя секрет, способствуя его эвакуации в бронхи более

B.N. Babakhanova, I.K. Asherova

Children's Clinical Hospital № 1, Yaroslavl

Method of high-frequency oscillation of chest in treatment of children with respiratory pathology

Authors present an experience of high-frequency oscillation of chest via apparatus «The Vest Airway Clearance System» in 194 patients from children's pulmonological hospital. The method was effective in complex treatment of acute and chronic bronchopulmonary pathology. Parameters of oscillations depending on age and type of respiratory pathology are proposed, its effectiveness according to the peak expiratory rate, excursion of chest, pulmonary radiograph are described. Authors give a description of possible unfavorable effects.

Key words: children, clearance of airways, high-frequency oscillation of chest.



крупного калибра, что облегчает откашливание мокроты. Широкий диапазон регулировок параметров вентиляции позволяет оптимизировать режим строго индивидуально [3].

Ниже представлен опыт применения метода экстрапульмональной осцилляции с помощью аппарата «The Vest», приведены данные об его эффективности и безопасности.

Метод высокочастотной осцилляции был применен у 194 больных пульмонологического отделения, госпитализированных в 2008–2009 гг. Из них большую часть составили больные с острым бронхитом или пневмонией с нарушением дренажной функции бронхов — 108 (56%), пациенты с сегментарными/ долевыми ателектазами на фоне респираторных инфекций нижних дыхательных путей — 52 (27%), с хроническими заболеваниями легких (пороки развития, бронхоэктазы, муковисцидоз) — 25 (13%), с нарушением дренажной функции бронхов на фоне нервно-мышечных заболеваний (детский церебральный паралич, миопатии) — 9 (4,6%). Возраст больных варьировал от 1 года до 17 лет. Все больные получали лечение в соответствии со стандартами ведения соответствующей патологии. Метод высокочастотной осцилляции назначался в комплексе. При проведении первой процедуры на аппарате «The Vest» для оценки адаптации к ней измерялись частота сердечных сокращений, число дыхательных движений. Показатели пиковой скорости выдоха (у детей с 5-летнего возраста) и экскурсия грудной клетки измерялись до и после курса лечения. Сеанс проводился 1 раз в день в течение 7–10 дней в зависимости от длительности пребывания пациента в стационаре. Противопоказанием к экстрапульмональной высокочастотной осцилляции были лихорадка свыше 38°C и негативное отношение ребенка к процедуре. У четверых детей в возрасте до 3-х лет пришлось отказаться от этого вида лечения.

В начале курса с целью подбора адекватного режима работы проводилось пробное занятие. Для предупреждения негативных эмоций на процедуру проводилась разъяснительная беседа, знакомство с технической частью аппарата, объяснялся принцип действия, желаемые эффекты, возможные субъективные ощущения. Каждому пациенту подбирался соответствующий возрасту размер жилета. Исходными начальными параметрами проце-

дуры были частота вибрации (6–7 Гц), давление (1 бар) и продолжительность сеанса (5 мин). Завершение пробного занятия без побочных эффектов со стороны вестибулярного аппарата (головокружение, тошнота), отсутствие местной кожной реакции, а также неприятных ощущений за грудиной являлось критерием продолжения курса высокочастотной осцилляции. После вводного занятия подбирался индивидуальный режим проведения процедуры с учетом патологии и возраста ребенка (табл. 1). Продолжительность сеанса высокочастотной осцилляции зависит также от эмоционального фона, утомляемости больного. В случае негативного настроения ребенка процедура прекращалась раньше планируемого времени (6 случаев) с повторной попыткой на следующий день. Психологические проблемы касались только детей раннего возраста. В случае недостаточного курса лечения, больные при оценке его эффективности не учитывались. Об эффективности судили по исчезновению жалоб, аускультативной симптоматики, нормализации рентгенологической картины, улучшению показателей пиковой скорости выдоха, экскурсии грудной клетки (табл. 2). В результате лечения, включавшего курс проведения высокочастотной осцилляции на аппарате «The Vest», отмечалась отчетливая положительная динамика. Разрешение инфильтративных и ателектатических изменений на рентгенограммах отмечалось на 10–14 сутки лечения у 95,4 и 94,3% больных, соответственно. Более замедленным было восстановление пневматизации легких у пациентов с нарушением механики дыхания (больные детским церебральным параличом, миопатией) (см. табл. 2). Улучшалась мобилизация грудной клетки, что контролировалось увеличением ее экскурсии, а также отмечалось увеличение показателей пиковой скорости выдоха.

Нежелательные явления в результате применения аппарата «The Vest» были отмечены у 7 (3,6%) больных: тошноту отметили 3 пациента, у которых сеанс лечения проводился натошак; головокружение — у 2-х больных; чувство стеснения в грудной клетке — в 1 случае. Наблюдаемые побочные эффекты не являлись абсолютным противопоказанием для проведения метода. Легкий завтрак за 30–40 мин до начала процедуры позволил избежать диспепсических явлений. Головокружение исчезало при уменьшении частоты вибрации, чувство стеснения

Таблица 1. Параметры осцилляций в зависимости от возраста детей и основного заболевания

Параметры	Острый бронхит, пневмония			Ателектазы			Хронические заболевания легких		Нервно-мышечные заболевания	
	Возрастные группы									
	1–3	4–7	8–17	1–3	4–7	8–17	4–7	8–17	4–7	8–17
Частота вибраций, Гц	5–8	6–9	6–12	5–8	6–10	7–12	6–10	7–14	5–8	6–9
Давление, бар	1	1–2	2	1	2	2–3	1–2	2–3	1	1
Продолжительность, мин	5–10	10–12	10–15	5–10	10–15	12–15	10–15	10–20	10–12	12–15



**Современная очистка дыхательных путей методом
высокочастотной осцилляции грудной клетки**

***Лечение и реабилитация
Дышать становится легче***



Система Vest обеспечивает:

- ✓ Улучшенное удаление секрета
- ✓ Стабилизацию или улучшение легочных функций
- ✓ Улучшенную устойчивость к физической нагрузке
- ✓ Уменьшение случаев пневмонии



ЗАО «Дина Интернешнл» 115478 г. Москва, Каширское шоссе, 24 * Тел.: 323-61-92, 323-10-01
E-mail: vlada@dinaint.com, www.dinaint.com



Таблица 2. Оценка динамики пиковой скорости выдоха, экскурсии грудной клетки, рентгенологической картины на фоне лечения, включавшего метод высокочастотной осцилляции

Показатели	Острый бронхит, пневмония	Ателектазы	Хронические заболевания легких	Нервно-мышечные заболевания
Прирост ПСВ, л/мин	22,4 ± 18,6	21,7 ± 16,3	25,6 ± 14,6	–
Экспурия грудной клетки, см	1,72 ± 0,50	1,50 ± 0,40	1,84 ± 0,60	–
Рентгенологическая картина разрешение в % разрешение (число детей)	95,4%* 103	94,3%* 46	– –	66,7%** 6

Примечание.

* — на 10 сут лечения; ** — на 14 сут лечения; ПСВ — пиковая скорость выдоха.

в грудной клетке — при снижении параметров давления. Появление контактной крапивницы у одного больного явилось основанием для отмены лечения.

В ходе применения аппарата «The Vest» было отмечено, что требуются более четкие рекомендации по дезинфекции оборудования.

Таким образом, аппарат «The Vest» может с успехом применяться у детей в возрасте от 1 года и старше

с острыми и хроническими заболеваниями легких, сопровождающимися нарушением дренажной функции бронхов. Высокочастотная осцилляция является эффективным и безопасным методом, способствующим эвакуации мокроты. Простота метода, отсутствие трудоемкого этапа обучения методам кинезитерапии, хорошая переносимость обеспечивают высокий уровень комплаенса как для пациентов так и для их родителей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз (современные достижения и актуальные проблемы) / Методические рекомендации. — М., 2008. — 51 с.
2. Хрущёв С.В., Симонова О.И. Методики лечебной физкультуры на стационарном этапе, глава 2. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания. — М., 2006: 97–179.

3. Богданова Т.А., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Кинезитерапия детей с муковисцидозом методом высокочастотной осцилляции грудной клетки с использованием аппарата «The Vest AIRWAY CLEARANCE SYSTEM» / Материалы 9-го Национального конгресса по муковисцидозу, 2009: 22–25.

Из истории медицины



Луиджи Гальвани

Луиджи Гальвани — итальянский физиолог и анатом — известен нам прежде всего как автор «Трактата о силах электричества при мышечном движении». Есть много версий этого замечательного открытия, вошедшего в учебники под названием «гальванизм». И вот одна из них. Гальвани решил приготовить для своей простуженной жены Люции лягушачий бульон. Почистив лягушек, он положил их на изолятор рядом с электродом электрической машины, так как мастерской у него не было и работал он в том же помеще-

нии, где готовил еду. Может быть, поэтому все и случилось... Один из работающих у него племянников случайно задел скальпелем одну из освеженных лягушек, мышцы которой резко сократились в конвульсии. Жена Гальвани Люция, случайно присутствовавшая при этом, заметила, что сокращения совпали с электрическим разрядом и поделилась увиденным со своим мужем... Вот так случайность, помноженная на женскую наблюдательность, привела к открытию, вошедшему в учебники всего мира.



С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина

Российский государственный медицинский университет, Москва

Пребиотики, инулин и детское питание

Контактная информация:

Бельмер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней № 2 Российского государственного медицинского университета

Адрес: 119513, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-94-74

Статья поступила: 05.05.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

Пребиотики играют ключевую роль в жизнеобеспечении микроорганизмов желудочно-кишечного тракта человека, а нормальное функциональное состояние кишечного микробиоценоза — необходимое условие здоровья макроорганизма. Кишечный микробиоценоз участвует в регуляции метаболизма белков и липидов, синтезе витаминов, детоксикации продуктов обмена веществ, поступающих в кишечник, и многих других процессах. Пребиотики включают в себя некоторые дисахариды (лактозу), олигосахариды и полисахариды (инулин, целлюлозу и др.). Доказано, что полимер фруктозы — инулин — обеспечивает рост бифидо- и лактобактерий, положительно влияет на метаболизм и оказывает иммуномодулирующее действие. На первом году жизни ребенка становление кишечного микробиоценоза обеспечивают пребиотики женского молока. В дальнейшем нормальное состояние микробиоценоза, необходимое для роста и развития ребенка, определяется адекватным количеством пребиотиков из фруктов, овощей и злаков. Целесообразно также применение специализированных продуктов детского питания, обогащенных пребиотиками (например, инулином).

Ключевые слова: пребиотики, кишечная микрофлора, инулин.

121

Характер питания человека в полной мере определяет функционирование всех его органов и систем, физическую и психоэмоциональную активность, а в детском возрасте влияет на рост, психомоторное развитие, формирование функций растущего организма. При этом имеют значение не только общий объем питания, энергетическая ценность пищи, содержание в ней таких ключевых нутриентов, как белки, жиры и углеводы, но также уровень макро- и микроэлементов, витаминов и многих других веществ, роль которых не всегда учитывается в должной мере. К последним, в частности, относится гетерогенная с химической точки зрения группа веществ, поступающих в организм чело-

века (и животных) в составе продуктов питания — пребиотики. Эти вещества положительно влияют на рост и/или метаболизм одной или нескольких групп микроорганизмов, обитающих в кишечнике, обеспечивая нормальный состав кишечного микробиоценоза и здоровье макроорганизма.

Значение кишечной микрофлоры человека трудно переоценить. Она играет ключевую роль в усвоении многих нутриентов, детоксикации метаболитов, поступающих в кишечник, синтезе витаминов и многих биологически активных веществ, регуляции моторики желудочно-кишечного тракта, белкового, жирового и углеводного обмена, антиканцерогенной защите и многих других жиз-

S.V. Bel'mer, T.V. Gasilina

Russian State Medical University, Moscow

Prebiotics, inulin and baby foods

Prebiotics play significant role in life support of microorganisms of human gastrointestinal tract, and normal functional state of intestinal biocenosis is sufficient condition for human health. Intestinal microbiocenosis is a component of regulation of proteins and lipids metabolism, vitamins synthesis, detoxication process in intestine, etc. prebiotics include a number of disaccharides (lactulose), oligosaccharides and polysaccharides (inulin, cellulose, etc.). Fructose polymer — inulin — provides growth of bifido- and lactobacteria, improves metabolism and has immunomodulating activity. Formation of intestinal micro biocenosis in infant is provided by prebiotics of breast milk. Further state of micro biocenosis, which is necessary for growth and development of child, is determined by adequate intake of prebiotics from fruits, vegetables and cereals. It is reasonable to use special baby foods fortified with prebiotics (for example, inulin).

Key words: prebiotics, intestinal microflora, inulin.



ненно важных процессах. Не случайно нарушения кишечного микробиоценоза существенно влияют на здоровье человека. С другой стороны, болезни человека негативно сказываются на составе кишечного микробиоценоза.

Питание микроорганизмов кишечника в норме обеспечивается компонентами пищи человека, в первую очередь пребиотиками. Несмотря на химическое многообразие, механизм действия всех пребиотиков един: не расщепляясь ферментными системами тонкого кишечника человека, они достигают толстой кишки, где утилизируются в основном бифидо- и лактобактериями, обеспечивая их рост и функциональную активность. Как результат, значение пребиотиков определяется их участием в энергетическом метаболизме микробов кишечника, которое обеспечивается преимущественно за счет непереваренных нутриентов, поступающих из вышележащих отделов желудочно-кишечного тракта, и не всосавшихся в тонкой кишке.

Свои энергетические потребности микробы толстой кишки обеспечивают за счет анаэробного субстратного фосфорилирования, ключевым метаболитом которого является пировиноградная кислота, которая образуется из глюкозы в процессе гликолиза. Далее, при восстановлении пировиноградной кислоты образуется от 1 до 4 молекул АТФ, а последний этап процесса (брожение) может идти различными путями с образованием разных метаболитов.

Гомоферментативное молочное брожение характеризуется преимущественным образованием молочной кислоты (до 90%) и характерно для лактобактерий и стрептококков толстой кишки. Гетероферментативное молочное брожение, при котором образуются и другие метаболиты (в том числе уксусная кислота), присуще бифидобактериям. Спиртовое брожение, ведущее к образованию углекислого газа и этанола, является побочным метаболическим путем у некоторых представителей *Lactobacillus* и *Clostridium*. Отдельные виды энтеробактерий (*Escherichia coli*) и клостридий получают энергию в результате муравьинокислого, пропионового, маслянокислого, ацетонобутилового или гомоацетатного брожения.

В результате микробного метаболизма в толстой кишке образуются молочная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты (C2 — уксусная; C3 — пропионовая; C4 — масляная/изомасляная; C5 — валериановая/изовалериановая; C6 — капроновая/изокапроновая), углекислый газ, водород, вода. Углекислый газ в большой степени преобразуется в ацетат, водород удаляется через легкие, а органические кислоты (в первую очередь, жирные короткоцепочечные) — утилизируются макроорганизмом. Нормальная микрофлора толстой кишки, перерабатывая непереваренные в тонкой кишке углеводы, производит короткоцепочечные жирные кислоты с минимальным количеством изоформ. В то же время при нарушении микробиоценоза и увеличении доли протеолитической микрофлоры указанные жирные кислоты начинают синтезироваться из белков преимущественно в виде изоформ, что отрицательным образом сказывается на состоянии толстой кишки, с одной стороны, и может быть диагностическим маркером — с другой.

Помимо этого, различные представители сапрофитной флоры нуждаются в определенных нутриентах, что объясняется особенностями их метаболизма. Так, бифидобактерии расщепляют моно-, ди-, олиго- и полисахариды, используя их как энергетический и пластический субстрат. При этом они могут ферментировать белки, в том числе и для энергетических целей, нетребовательны

к поступлению с пищей большинства витаминов, но нуждаются в пантотенатах. Лактобактерии также используют различные углеводы для энергетических и пластических целей, однако они плохо расщепляют белки и жиры, поэтому нуждаются в поступлении извне аминокислот, жирных кислот, а также витаминов.

Хотя моносахариды могут легко утилизироваться микроорганизмами толстой кишки, к пребиотикам их не относят. В нормальных условиях кишечная микрофлора не использует моносахариды, которые должны полностью всасываться в тонкой кишке. К пребиотикам относятся некоторые дисахариды, олигосахариды, полисахариды и достаточно гетерогенную группу соединений, в которой присутствуют и поли-, и олигосахариды — так называемые пищевые волокна.

В женском молоке из пребиотиков присутствуют лактоза и олигосахариды. Доказана роль пребиотиков женского молока в становлении не только кишечной микрофлоры, но и других систем ребенка, в частности иммунной. Значение нормального состава и функции кишечной микрофлоры для здоровья макроорганизма сохраняется на протяжении всей жизни человека, но особенно велика их роль в периоды интенсивного роста и развития. Так, обеспечение микрофлоры пребиотиками важно не только в первые месяцы жизни, но на протяжении первых 2–3 лет. Таким образом, питание детей, особенно в так называемые «критические» периоды их развития, должно содержать достаточное и сбалансированное количество не только основных нутриентов, витаминов и минералов, но также пребиотических компонентов.

Инулин с химической точки зрения относится к группе соединений, именуемой фруктанами и включающей в себя линейные олиго- и полимеры фруктозы. Отдельные мономеры в этих макромолекулах соединяются β -(2→1) связями. Некоторые фруктаны могут иметь остаток глюкозы. Фруктаны со степенью полимеризации (DP) от 2 до 10 называются олигофруктозой, или фруктоолигосахаридами, фруктаны с DP > 10 — инулином.

Инулин содержится во многих растениях; его много в клубнях и корнях георгинов, артишоков и одуванчиков, в топинамбуре, чесноке, луке, злаках, фруктах. Промышленным источником инулина является корень цикория, который также содержит сахарозу, фруктозу и олигосахариды. Степень полимеризации фруктанов цикория колеблется от 2 до 60 при среднем значении (DP_{av}) равном 12. В процессе обработки природного сырья получают олигофруктозу (DP = 2–7, DP_{av} = 4) и инулин (DP = 10–60, DP_{av} = 25).

Фруктаны являются типичными пребиотиками: β -связь этих молекул не расщепляется α -глюкозидазами кишечника, в связи с чем они не перевариваются и достигают толстой кишки, где утилизируются микроорганизмами [1]. Таким образом, фруктаны способствуют увеличению числа бифидо- и лактобактерий. T.R. Licht и соавт. в экспериментальной работе на крысах показали, что диета, обогащенная инулином или олигофруктозой, способствует увеличению микробной массы в толстой кишке, снижению pH кишечного содержимого, увеличению числа молочнокислых бактерий и снижению количества колиформных микроорганизмов [2].

Иммуномодулирующее действие фруктанов и инулина продемонстрировано не только в многочисленных экспериментальных исследованиях на животных [3–7], но также и в клинических исследованиях [8–13]. Установлено, что регулярное их употребление влияет на активность Т лимфоцитов и NK клеток, фагоцитов, образование цитокинов, в том числе интерферона γ и фактора некро-





Жидкие молочные каши «ФрутоНяня»



Жидкие молочные каши «ФрутоНяня» – продукт, который относительно недавно появился на российском рынке. Каши представляют собой смесь молока и злаков, имеют жидкую консистенцию и готовы к употреблению. Благодаря наличию зернового компонента использование данных продуктов в качестве последнего кормления на ночь окажет хороший насыщающий эффект и улучшит сон ребенка. Отличительной особенностью жидких кашек «ФрутоНяня» является наличие в их составе **пребиотиков**, которые способствуют росту здоровой кишечной микрофлоры, что ведет к улучшению состояния здоровья ребенка.

- ✓ Обогащены пребиотиком - инулином, который способствует становлению иммунитета, росту собственной полезной флоры кишечника и увеличению абсорбции кальция в кишечнике ¹⁻³
- ✓ Имеют жидкую консистенцию, сходную с грудным молоком и искусственной смесью. Благодаря этому ребенок легко привыкает к ним.

Ссылки:
¹ Gibson G.R.; Beatty E.R.; Cummings J.H. 1995; "Selective stimulation of Bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin" - Gastroenterology, 108, 975-982.
² Griffin I.J., Davila P.M., Abrams S.A. 2002; Non-digestible oligosaccharides and calcium absorption in girls with adequate calcium intakes - Br.J. Nutr. 87 (Suppl.2), S187-191.
³ Saavedra J., Tschernia A., 2002; Human studies with probiotics and prebiotics: clinical implications, - BJN, 87, S2 pp. S241-S246.

 www.FrutoNYANYA.ru
Телефон: 8-800-200-1-400

Сведения о возрастных ограничениях смотрите на индивидуальной упаковке. Продукт сертифицирован.
На правах рекламы Перед началом введения прикорма необходима консультация специалиста.





за опухоли α . В частности, олигосахариды стимулируют Th1 опосредованный иммунный ответ у мышей на введение вакцины [14]. Инулин и олигофруктоза (как показано в эксперименте на крысах) способствуют увеличению числа Т лимфоцитов и молекул главного комплекса гистосовместимости II класса на поверхности антиген-презентирующих клеток в селезенке и периферических лимфоузлах, а также повышению уровня интерлейкинов 2 и 4 в крови [15]. Большинство исследователей склоняются к тому, что этот эффект опосредован через позитивное влияние пребиотиков на состав микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Выделяют 2 пути этого влияния: 1) нормализация состава кишечной микрофлоры и повышение ее иммуномодулирующей роли и 2) нормализация продукции микрофлорой летучих жирных кислот, которые сами по себе участвуют в регуляции иммунного ответа [16, 17].

Пребиотики усиливают эффекты пробиотиков в отношении иммунной системы. Пути реализации данного эффекта очевидны: пребиотики действуют на введенные извне микроорганизмы как и на уже присутствующие в кишечнике, однако результат, как показали исследования, оказывается более сложным, чем простая сумма эффектов [18]. Кроме того, многие пребиотики (в том числе фруктаны и трегалоза) стимулируют продукцию бактериоцинов микробами желудочно-кишечного тракта, причем этот эффект отсутствует у рафинозы и декстрозы [19].

Под термином «пищевые волокна» в настоящее время понимают достаточно гетерогенную группу полисахаридов, в основном растительного происхождения, наиболее известными из которых являются целлюлоза и гемицеллюлоза. В то же время к пищевым волокнам относятся хитин, хитозан, пектины, камеди, слизи и лигнин. Некоторые авторы относят к ним также аминоксахара грибов и ракообразных и даже неперевариваемые белки. И все же «классические» пищевые волокна — это крупномолекулярные полимеры глюкозы, содержащиеся в растениях и составляющие основу их клеточных стенок.

Пищевые волокна подразделяются на растворимые и нерастворимые, перевариваемые и неперевариваемые. В растениях содержатся оба типа волокон, хотя нерастворимые и неперевариваемые, как правило, преобладают. Растворимыми пищевыми волокнами являются камеди, пектины, гемицеллюлоза, которые в значительном количестве содержатся в овсе, ячмене, горохе и некоторых овощах (например, картофеле); нерастворимыми — лигнин, целлюлоза, некоторые виды гемицеллюлозы и пектинов. Особенно богаты волокнами нерафинированные злаки. Перевариваемые волокна подвергаются гидролизу ферментными системами микроорганизмов в толстой кишке человека, а неперевариваемые выводятся в неизмененном виде.

Рафинизация значительно снижает долю пищевых волокон в пище. Содержание волокон в неочищенных злаковых, орехах, бобовых выше, чем в очищенных. Современные технологические процессы, применяемые в пищевой промышленности, оставляют чрезвычайно мало пищевых волокон в конечном продукте.

Целлюлоза представляет собой неразветвленный полимер глюкозы, образованный 1–4 связями между мономерами. Молекула состоит из десятков тысяч мономеров, и целлюлоза различных растений может различаться по длине цепи и несколько различаться по химическим и физическим свойствам. Гемицеллюлоза является полимером глюкозы, арабинозы, глюкуроновой кислоты и ее метилового эфира. Как и целлюлоза, разные вариан-

ты гемицеллюлозы неоднородны по физико-химическим свойствам. Камеди являются разветвленными полимерами глюкуроновой и галактурановой кислот, к которым присоединены остатки арабинозы, маннозы, ксилозы, а также соли магния и кальция. Слизы представляют собой разветвленные сульфатированные арабиноксиланы. Пектины являются полимерами галактурановой и глюкуроновой кислот. Пектиновые вещества входят в состав клеточных стенок и межклеточного вещества высших растений. Лигнин является полимерным остатком древесины после ее перколяционного гидролиза, который проводится с целью выделения целлюлозы и гемицеллюлозы. Альгинаты — соли альгиновых кислот, в большом количестве содержащихся в бурых водорослях, молекула которых представлена полимером полиуроновых кислот.

Содержание пищевых волокон в продуктах различно. В средних количествах (1–1,9 г/100 г продукта) они содержатся в моркови, сладком перце, петрушке (как в корне, так и в зелени), редьке, репе, тыкве, дыне, черносливе, апельсине, лимоне, бруснике, фасоле, гречневой и перловой крупах, хлопьях «Геркулес», ржаном хлебе. Более высокое их содержание (2–3 г/100 г продукта) в чесноке, клюкве, красной и черной смородине, черноплодной рябине, ежевике, овсяной крупе, хлебе из белково-отрубной муки. В наибольших количествах (более 3 г/100 г продукта) пищевые волокна содержатся в укропе, кураге, клубнике, малине, чае (4,5 г/100 г), овсяной муке (7,7 г/100 г), пшеничных отрубях (8,2 г/100 г), сушеном шиповнике (10 г/100 г), жареном кофе в зернах (12,8 г/100 г), овсяных отрубях (14 г/100 г). Примером рафинированного продукта может служить растворимый кофе, в котором в отличие от исходного продукта пищевых волокон не содержится вообще.

Пищевые волокна обладают многочисленными физиологическими эффектами, что определяет их значение для нормального функционирования организма. Они удерживают воду, влияя тем самым на осмотическое давление в просвете желудочно-кишечного тракта, электролитный состав кишечного содержимого и объем фекалий, увеличивая их объем и массу. Растворимые пищевые волокна, формируя гелеобразованные структуры, препятствуют рефлюксам, в том числе гастроэзофагеальному, способствуют опорожнению желудка и увеличивают скорость пассажа кишечного содержимого. Перечисленные эффекты в целом направлены на стимуляцию моторики желудочно-кишечного тракта.

Пищевые волокна обладают высокой адсорбционной способностью. Этим объясняется их детоксицирующее действие. Кроме того, они адсорбируют желчные кислоты и уменьшают их всасывание, регулируя, с одной стороны, объем пула желчных кислот в организме, а с другой — оказывают гипохолестеринемический эффект.

Большое значение имеют также катионообменные свойства кислых полисахаридов и антиоксидантный эффект лигнина.

Пищевые волокна являются важными регуляторами состава кишечной микрофлоры. Расщепление перевариваемых пищевых волокон, поступающих в кишечник, реализуется микрофлорой толстой кишки, которая получает энергетический и пластический материал. С другой стороны, короткоцепочечные жирные кислоты, образующиеся в результате активности микрофлоры, необходимы для функционирования эпителия толстой кишки. Оптимальный состав микрофлоры и нормальное функционирование колоноцитов обеспечивают необходимые условия протекания физиологических процессов в толстой кишке.



Точная суточная потребность в пищевых волокнах для человека не установлена. Предполагается, что взрослый человек в сутки должен получить 20–35 г пищевых волокон (хотя европеец в среднем потребляет около 13 г пищевых волокон в сутки).

Отсутствие пищевых волокон в диете может приводить к ряду патологических состояний. Наиболее очевидна связь недостатка пищевых волокон в питании с развитием запоров. С дефицитом пищевых волокон связывают развитие ряда заболеваний и состояний, таких как рак толстой кишки, синдром раздраженной кишки, запор, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет, ожирение, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, варикозное расширение, тромбоз вен нижних конечностей и др., однако фактически в большинстве случаев эта связь не доказана.

Лактулоза — дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы, отсутствует в молоке (женском или коровьем), однако в небольших количествах может образовываться при нагревании молока до температуры кипения. Лактулоза не переваривается ферментами желудочно-кишечного тракта, ферментируется лакто- и бифидобактериями и служит им субстратом для энергетического и пластического обмена, способствуя их росту и нормализации состава микрофлоры, увеличению объема биомассы и каловых масс, что определяет ее слабительный эффект. Помимо этого показана антикандидозная активность лактулозы и ее угнетающий эффект на сальмонелл.

Значение пребиотиков в питании детей трудно переоценить. Поэтому рацион ребенка должен содержать их достаточное количество, прежде всего в составе продуктов растительного происхождения. В то же время пребиотиками могут быть обогащены различные продукты питания, например, каши. Примером могут служить жидкие молочные каши «ФрутоНяня» (ОАО «ПРОГРЕСС», Россия), обогащенные инулином. Они разрешены к использованию в питании детей с 6 мес жизни. Эти каши имеют жидкую консистенцию и готовы к употреблению. Использование этих продуктов в качестве последнего кормления (на ночь) оказывает хороший насыщающий эффект и улучшает сон ребенка.

Таким образом, пребиотики являются необходимым компонентом питания ребенка, обеспечивающим становление не только кишечной микрофлоры, но и всех органов и систем организма. С первых дней жизни ребенок получает пребиотики с материнским молоком, а при искусственном вскармливании — в составе адаптированных смесей. С введением прикорма в питание ребенка появляются богатые пребиотиками фрукты, овощи, злаки, однако во многих случаях целесообразно использовать обогащенные пребиотиками специальные продукты детского питания. В дальнейшем у ребенка и у взрослого человека в составе рациона питания пребиотики должны присутствовать также в адекватных количествах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Licht T.R., Hansen M., Poulsen M., Dragsted L.O. Dietary carbohydrate source influences molecular fingerprints of the rat faecal microbiota // *BMC Microbiol.* — 2006; 30 (6):98.
2. Su P., Henriksson A., Mitchell H. Selected prebiotics support the growth of probiotic mono-cultures in vitro // *Anaerobe.* — 2007; 13 (3–4):134–9.
3. Bassonga E., Forest V., Pierre F. et al. Cytokine mRNA expression in mouse colon: IL-15 mRNA is overexpressed and is highly sensitive to a fibre-like dietary component (short-chain fructo-oligosaccharides) in an Apc gene manner // *Cytokine.* — 2001; 14:243–246.
4. Herich R., Revajova V., Levkut M. et al. The effect of *Lactobacillus paracasei* and Raftilose P95 upon the non-specific immune response of piglets // *Food. Agric Immunol.* — 2002; 14:171–179.
5. Qiao H., Duffy L.C., Griffiths E. et al. Immune responses in rhesus rotavirus-challenged Balb/c mice treated with bifidobacteria and prebiotic supplements // *Pediatr. Res.* — 2002; 51:750–755.
6. Kelly-Quagliana K.A., Nelson P.D., Buddington R.K. Dietary oligofructose and inulin modulate immune functions in mice // *Nutr. Res.* — 2003; 23:257–267.
7. Watzl B., Bub A., Blockhaus M. et al. Prolonged tomato juice consumption has no effect on cell-mediated immunity of well-nourished elderly men and women // *J. Nutr.* — 2000; 130:1719–1723.
8. Chiang B.L., Sheih Y.H., Wang L.H. et al. Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (*Bifidobacterium lactis* HN019): optimization and definition of cellular immune responses // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2000; 54:849–855.
9. Sheih Y.H., Chiang B.L., Wang L.H. et al. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001 // *J. Am. College. Nutr.* — 2001; 20:149–156.

10. Kaur N., Gupta A.K. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition // *J. Biosci.* — 2002; 27:703–714.
11. Bunout D., Hirsch S., de la Maza M.P. Effects of prebiotics on the immune response to vaccination in the elderly // *J. Parenter Enteral Nutr.* — 2002; 26:372–376.
12. Duggan Ch., Penny M.E., Hibberd P. et al. Oligofructose-supplemented infant cereal: 2 randomized, blinded, community-based trials in Peruvian infants // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2003; 77:937–942.
13. Vos A.P., Haarman M., van Ginkel J.W. et al. Dietary supplementation of neutral and acidic oligosaccharides enhances Th1-dependent vaccination responses in mice // *Pediatr. Allergy. Immunol.* — 2007; 18 (4):304–312.
14. Трушина Е.Н., Мартынова Е.А., Никитюк Д.Б. и др. Влияние рационов, обогащенных инулином и олигофруктозой в питании на клеточный и гуморальный иммунитет у крыс // *Вопросы питания.* — 2005; 74 (3):22–27.
15. Schley P.D., Field C.J. The immune-enhancing effects of dietary fibres and prebiotics // *British Journal of Nutrition.* — 2002; 87 (2):221–230.
16. Watzl B., Girrbach S., Roller M. Inulin, oligofructose and immunomodulation // *British J. of Nutrition.* — 2005; 93 (1):49–55.
17. Roller M., Rechkemmer G., Watzl B. Prebiotic Inulin Enriched with Oligofructose in Combination with the Probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* Modulates Intestinal Immune Functions in Rats1 // *J. Nutr.* — 2004; 134:153–156.
18. Chen Y.S., Sriannual S., Onda T., Yanagida F. Effects of prebiotic oligosaccharides and trehalose on growth and production of bacteriocins by lactic acid bacteria // *Lett. Appl. Microbiol.* — 2007; 45 (2):190–193.
19. Van Loo J., Coussement P., de Leenheer L. et al. On the presence of inulin and oligofructose as natural ingredients in the western diet // *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* — 1995; 35 (6):525–552.

А.А. Алексеева, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Торшхоева, Е.А. Вишнева, Ю.Г. Левина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Применение современных витаминно-минеральных комплексов у детей с аллергическими болезнями

Контактная информация:

Алексеева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 967-14-12, e-mail: aleksaa06@yandex.ru

Статья поступила: 04.05.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

Дефицит витаминов и микроэлементов весьма распространен среди детского населения, особенно у детей с аллергическими заболеваниями. В статье продемонстрированы важнейшие функции данных соединений, а также последствия их дефицита. Приводятся клинические примеры использования современного витаминно-минерального комплекса Пиковит у детей с различными аллергическими заболеваниями.

Ключевые слова: дети, аллергические заболевания, витамины, микроэлементы.

126

Важнейшим условием поддержания здоровья нации является рациональное питание детей. В числе основных причин ухудшения состояния здоровья детей — дефицит витаминов. Часто выявляемый дефицит носит характер сочетанной витаминной недостаточности. По результатам популяционных исследований, проведенных Институтом питания РАМН, выявлены недостаточное потребление и все более нарастающий дефицит витаминов (чаще витаминов А, С, Е, группы В), а также различных микроэлементов у значительной части населения Российской Федерации [1]. Особенно актуальной эта проблема становится весной и в осенне-зимний период. Настораживает, что в последние годы дефицит витаминов обнаруживается у детей и в летне-осенний период, что свидетельствует о формировании круглогодичного типа полигиповитаминоза. Отмечено также, что полигиповитаминозы часто сочетаются с дефицитом микроэлементов [2, 3].

Известно, что витамины являются регуляторами физиологических и биохимических процессов, лежащих в основе большинства жизненно важных функций организма. Они, например, участвуют в энергетическом обмене (тиамин, рибофлавин и ниацин), биосинтезе и превращениях аминокислот и белков (витамины В₆ и В₁₂), жирных кислот, стероидных гормонов (пантотеновая кислота), нуклеиновых кислот (фолат) и других физиологически активных соединений [4].

Таким образом, витамины необходимы для процессов роста (что особенно важно для детского организма), поддержания нормального кроветворения, формирования половой функции, деятельности нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, желез внутренней секреции, продуцирующих различные гормоны, поддержания зрения и нормальных свойств кожи. Важная роль принадлежит витаминам и в обеспечении адекватного иммунного ответа; функционирова-

A.A. Alekseyeva, L.S. Namazova-Baranova, R.M. Torshkhoyeva, Ye.A. Vishnnyova, Yu.G. Levina

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

Vitamins and minerals complexes in children with allergic diseases

Deficiency of vitamins and microelements is very frequent in children, especially with ones with allergic diseases. The article demonstrates main functions of these substances and consequences of their deficiency. Authors describe clinical cases of administration of modern complex of vitamins and minerals Pikovit in children with different allergic diseases.

Key words: children, allergic diseases, vitamins, microelements.



нии систем метаболизма ксенобиотиков, формирования антиоксидантного потенциала организма. Другая ключевая функция витаминов — их участие в построении и функционировании мембран клеток и клеточных органелл (эта функция присуща всем жирорастворимым витаминам) [5, 6].

Нарушение усвоения витаминов на уровне желудочно-кишечного тракта или недостаточное поступление их с пищей приводят к витаминной недостаточности разной степени выраженности. Она представляет собой патологическое состояние, вызванное пониженным поступлением тех или иных витаминов или нарушением их функционирования в организме. По тяжести витаминной недостаточности выделяют 3 ее формы: авитаминоз, гиповитаминоз и субнормальная обеспеченность витаминами [7, 8].

Под авитаминозом понимают состояние практически полного отсутствия витаминов в организме, сопровождающееся возникновением симптомов, характерных для дефицита того или иного витамина. Под гиповитаминозом понимают состояние значительного (но не полного) снижения запасов витаминов в организме, вызывающего появление ряда слабо выраженных симптомов, таких как снижение аппетита и работоспособности, быстрая утомляемость и т. п. Субнормальная обеспеченность витаминами представляет собой стадию дефицита витаминов, проявляющуюся в нарушении физиологических реакций, в которых участвует данный витамин, а также отдельными симптомами. Классические авитаминозы в настоящее время встречаются крайне редко. Значительно распространены гиповитаминозы, которые могут возникать у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, при глубоких и длительных нарушениях принципов рационального питания, длительных инфекционных заболеваниях, а также у недоношенных детей. Субнормальная обеспеченность витаминами на сегодняшний день является самой распространенной формой витаминной недостаточности: встречается даже у практически здоровых детей разного возраста. Часто у детей возникает сочетание недостаточности нескольких витаминов, обозначаемое как полигиповитаминоз. Основной причиной витаминной недостаточности у детей и подростков является их алиментарная недостаточность вследствие:

- нерационального питания, в том числе искусственного вскармливания с преимущественным использованием кефира, молока и других неадаптированных молочных смесей;
- несвоевременного и недостаточного введения продуктов прикорма;
- низкого содержания витаминов в суточных рационах питания детей дошкольного и школьного возраста;
- разрушения витаминов в процессе технологической переработки продуктов питания, их длительного и неправильного хранения.

Известно также, что витаминная недостаточность развивается на фоне угнетения роста нормальной кишечной микрофлоры, продуцирующей ряд витаминов (наблюдается преимущественно при болезнях желудочно-кишечного тракта). В качестве причин витаминной недостаточности могут выступать нарушение всасывания витаминов в желудочно-кишечном тракте, утилизация поступающих с пищей витаминов кишечными паразитами и патогенной кишечной микрофлорой, нарушение нормального

метаболизма витаминов и образования их биологически активных форм. В периоды активного роста детей или при высокой физической активности потребность в витаминах повышается, при этом содержание их в рационе зачастую остается на прежнем уровне [9].

Таким образом, очень важным и актуальным направлением представляется профилактика недостаточности витаминов, которая должна быть направлена на обеспечение соответствия между потребностями детей в витаминах и их поступлением в организм с пищей. Следует иметь в виду, что весь необходимый для ребенка набор витаминов может поступать в организм только при питании всеми группами продуктов. Использование в пищу того или иного продукта даже с очень высокой пищевой ценностью не может обеспечить поступление в организм всего спектра витаминов, поэтому необходим полноценный сбалансированный рацион питания. Свежие овощи и фрукты служат важнейшим источником таких витаминов, как С и Р, фолиевая кислота, β -каротин; мясо и мясные продукты — исключительно важный источник витаминов группы В; молоко и молочные продукты богаты витаминами А и В₂; злаковые — витаминами группы В, РР, Е; растительные жиры — витамином Е, животные жиры — витаминами А и D. Следовательно, нужно стремиться к максимальному разнообразию детского питания и включать в рацион все группы продуктов [10, 11].

Важно, чтобы профилактика дефицита витаминов и микроэлементов у ребенка начиналась еще в антенатальном периоде. Целесообразно рекомендовать женщинам полноценную, сбалансированную диету, обогащенную всеми необходимыми микронутриентами. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, должны получать современные адаптированные смеси, содержащие весь необходимый спектр витаминов, макро- и микроэлементов. Для прикорма используют соки, фруктовые и овощные пюре, а также инстантные каши, обогащенные железом и другими незаменимыми микронутриентами. В современных условиях особенности быта и питания детей старше 1 года часто не позволяют полностью удовлетворить их потребность во всех витаминах только за счет пищи; профилактика дефицита витаминов и микроэлементов проводится путем назначения полноценной, сбалансированной диеты, а также индивидуального приема специальных поливитаминных препаратов. С профилактической целью используют витаминные комплексы, содержание компонентов в которых соответствует суточной физиологической потребности человека. Рекомендуемые суточные дозы витаминов для детей представлены в табл. 1 [2, 12]. В этом случае витамины выступают не в качестве фармакологически активных веществ, а как необходимые эссенциальные элементы, обеспечивающие жизненно важные метаболические процессы в организме. О высокой эффективности профилактической витаминизации свидетельствует большой опыт использования поливитаминных препаратов и обогащенных витаминами продуктов как в нашей стране, так и за рубежом. Прием комплексов, содержащих витамины и микроэлементы в дозах, соответствующих пищевой суточной потребности, носит профилактический характер, позволяет предотвратить развитие целого ряда патологических состояний и может осуществляться пациентами без консультации врача [13].



Таблица 1. Рекомендуемые суточные дозы витаминов для детей разного возраста

Возраст детей, годы	Витамины, мг										
	A	D	E	K	C	Тиамин	Рибофлавин	Ниацин	B ₆	Фолиевая кислота	B ₁₂
0–0,5	375	7,5	3	5	30	0,3	0,4	5	0,3	25	0,3
0,5–1	375	10	4	10	35	0,4	0,5	6	0,6	35	0,5
1–3	400	10	6	15	40	0,7	0,8	9	1	50	0,7
4–6	500	10	7	20	45	0,9	1,1	12	1,1	75	1
11–14 (девочки)	800	10	8	45	50	1,1	1,3	15	1,4	150	2
11–14 (мальчики)	1000	10	10	45	50	1,3	1,5	17	1,7	150	2

Известно, что в последние десятилетия значительно участились аллергические заболевания у детей. Наличие аллергии приводит к вынужденному исключению из рациона ребенка многих продуктов, богатых витаминами и минералами. Для детей, страдающих аллергическими заболеваниями, одним из условий терапии является элиминационная гипоаллергенная диета. Однако любые элиминационные диеты, наряду с эндогенными факторами нарушения утилизации пищевых продуктов в результате хронического аллергического воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, возникающего при пищевой аллергии, неизбежно приводят к эндо- и экзогенной витаминной недостаточности. Кроме того, как уже было отмечено, основным источником ионов кальция и фосфора являются молочные продукты. Многие пациенты с атопическим дерматитом (АтД) длительное время находятся на безмолочной диете, что связано с высокой частотой сенсибилизации к белкам коровьего молока. Это, в свою очередь, приводит к субнормальной обеспеченности витаминами детей с АтД и аллергическими заболеваниями в целом.

Хотя субнормальная обеспеченность витаминами не сопровождается выраженными симптомами, тем не менее она значительно снижает устойчивость детей к различным инфекциям, физическую и умственную работоспособность, замедляет сроки выздоровления. Нехватка витаминов может сопровождаться раздражительностью, головной болью (при недостаточности тиамина, аскорбиновой кислоты, пиридоксина), кровоточивостью десен (при дефиците витамина С), сухостью кожи (при нехватке витаминов А и В₂).

Не секрет, что врачи-педиатры нередко отказываются от назначения витаминно-минеральных комплексов детям с аллергическими заболеваниями, опасаясь спровоцировать аллергическую реакцию. Однако дети сотягощенным аллергическим анамнезом не меньше (а зачастую даже больше) нуждаются в профилактике и лечении гиповитаминозов, чем их практически здоровые сверстники. К сожалению, обеспеченность большинства таких детей важнейшими микронутриентами недостаточна вследствие необходимости исключения из рациона ряда пищевых продуктов, являющихся облигатными и причинно-значимыми аллергенами (рыба, молоко, многие фрукты и овощи).

Очевидно, что назначать витаминно-минеральные комплексы детям с аллергической патологией действительно необ-

ходимо. При выборе конкретного витаминно-минерального комплекса для ребенка с аллергической патологией нужно учитывать не только характер течения и степень тяжести основного заболевания, но и состав препарата, его форму выпуска, наличие в нем красителей, а также опыт его клинического применения у данной категории пациентов. В этом отношении витаминно-минеральный комплекс Пиковит (КРКА, Словения) имеет преимущества и может быть препаратом выбора для профилактики и лечения витаминдефицитных состояний у детей с аллергическими заболеваниями. Так, в ходе открытого рандомизированного контролируемого исследования, выполненного на базе Научного центра здоровья детей РАМН, продемонстрированы его эффективность и высокий профиль безопасности у детей, страдающих легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой и поллинозом. В исследование были включены 60 детей с диагнозами: «бронхиальная астма, период ремиссии» и/или «поллиноз, период ремиссии». В основной группе (30 пациентов) дети в течение 1-го месяца принимали витаминно-минеральный комплекс Пиковит (пастилки) в возрастной дозировке. До начала наблюдения все дети прошли осмотр; у всех определяли содержание в сыворотке крови пяти наиболее важных витаминов (А, С, В₁, В₂, В₆). Отмечено, что изначально у всех пациентов с аллергией была недостаточность определяемых витаминов. Кроме того, зафиксировано снижение концентрации внимания по сравнению с показателем у здоровых детей. При повторном (по окончании приема препарата через 1 месяц) определении содержания витаминов в сыворотке крови у пациентов основной группы выявлено достоверное их повышение по сравнению с уровнем в контрольной группе. Важно также отметить, что прием витаминно-минерального комплекса не вызывал обострения основного заболевания, а при тестировании когнитивных функций отмечалось повышение концентрации внимания. Помимо клинического и лабораторного улучшения, при оценке данных анализов, показателей стандартизированных индивидуальных карт, качества жизни по визуальной аналоговой шкале и теста на концентрацию внимания отмечалось отсутствие при приеме витаминно-минерального препарата каких-либо побочных эффектов, в том числе и обусловленных фармакологическим взаимодействием с другими лекарственными средствами [14].

В другом исследовании, проведенном российскими учеными, была доказана безопасность назначения пастилок Пиковит детям с таким распространенным аллергическим

заболеванием, как атопический дерматит (АтД). Работа выполнена в 2007 г. на кафедре детских болезней Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург). В наблюдении участвовали 30 детей в возрасте от 4 до 12 лет: 15 обследованных принимали витаминно-минеральный комплекс в течение 1 месяца; другие 15 детей составили контрольную группу (без терапии любыми витаминными комплексами).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что после месячного курса лечения витаминно-минеральным комплексом сокращалась частота жалоб, указывающих на возможность субклинической витаминной недостаточности у детей с АтД. В целом по основной группе произошло статистически значимое снижение выраженности (в баллах) таких симптомов, как гиперемия и сухость кожи, уменьшилась распространенность кожного процесса. Исходно концентрация витаминов А и Е в крови соответствовала нижним границам возрастной нормы. После лечения у пациентов, получавших данный витаминно-минеральный комплекс, концентрация витаминов А и Е была выше, чем в контрольной группе. Таким образом, можно заключить, что витаминно-минеральный комплекс Пиковит (пастилки) является эффективным поливитаминным препаратом, который может быть использован в составе комплексного лечения детей с АтД.

Препарат уменьшал выраженность симптомов субклинической недостаточности витаминов, улучшал самочувствие детей, вероятно, за счет повышения содержания

витаминов в организме ребенка (в пределах возрастной нормы), что было доказано на примере содержания витаминов А и Е в крови. Особо следует отметить хорошую переносимость препарата детьми с АтД. Учитывая, что элиминационные диеты являются одним из основных методов лечения АтД, пациентам, безусловно, требуется назначение витаминов и таких минералов, как Са и Р, входящих в состав витаминно-минерального комплекса [15, 16].

Таким образом, препарат может служить примером качественного и высокоэффективного поливитаминного комплекса для детей. Существует несколько форм выпуска для разных возрастных групп:

- сироп — для детей в возрасте от 1 года и старше;
- жевательные таблетки со вкусом земляники для детей 3 лет;
- разноцветные, вкусные таблетки, покрытые оболочкой, с сахаром и без, для детей 4 лет;
- жевательные таблетки со вкусом банана, без сахара, для детей 5 лет и старше;
- таблетки для рассасывания мандаринового вкуса, без сахара, для детей 7 лет.

Для обеспечения максимальной биодоступности данной серии витаминных препаратов производителями подобран оптимальный баланс содержания витаминов и минералов. В зависимости от формы выпуска состав препарата, так же как и дозировка его компонентов, несколько изменяется (соответственно возрастной потребности ребенка, табл. 2).

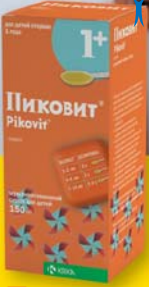
129

Пиковит®

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












Для каждого возраста своя форма и вкус.

Союз Педиатров России рекомендует

Препарат отпускается в аптеках без рецепта врача.
Пиковит сироп — лекарственный препарат — рег.уд. № П 013559/02 от 31.08.07
Пиковит Комплекс «БАД» — Отпускается в аптеках без рецепта врача. Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.X9999.11.08 от 27.11.2008
Пиковит таблетки, покрытые оболочкой — лекарственный препарат — рег.уд. № П 013559/01 от 05.09.07
Пиковит Д таблетки, покрытые оболочкой — лекарственный препарат — рег.уд. № П 013771/01 от 07.12.07
Пиковит плюс «БАД» — Отпускается в аптеках без рецепта врача. Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.25.3.X. 10955.12.08 от 19.12.08
Пиковит форте таблетки, покрытые оболочкой — лекарственный препарат — рег.уд. № П 013746/01 от 26.22.07
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

www.krka.ru



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

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5. Тел.: (495) 739 66 00. Факс: (495) 739 66 01. E-mail: info@krka.ru



Таблица 2. Содержание витаминов и минералов в препаратах серии Пиковит (с учетом возраста)

Компонент	Пиковит сироп (с 1 года)	Пиковит комплекс (с 3 лет)	Пиковит (с 4 лет)	Пиковит плюс (с 5 лет)	Пиковит форте (с 7 лет)
Витамин А, МЕ	900	666	600	400	5000
Витамин D ₃ , МЕ	100	100	80	2,5	400
Витамин С, мг	50	20	10	30	60
Витамин В ₁ , мг	1	0,35	0,25	0,7	1,5
Витамин В ₂ , мг	1	0,4	0,3	0,8	1,7
Витамин В ₆ , мг	0,6	0,5	0,3	1,0	2
Витамин В ₁₂ , мкг	1,0	0,35	0,2	0,5	6,0
Никотинамид (В ₃) — РР, мг	5	4,5	3	6	20
D-пантенол, мг	2	—	—	—	—
Кальция пантотенат (В ₅), мг	—	1,5	1,2	1,35	10
Фолиевая кислота (В ₉), мкг	—	25	0,04	70	400
Витамин Е, мг	—	3	—	5	15
Биотин (Н), мкг	—	—	—	25	—
Кальций, мг	—	62	12,5	100	—
Фосфор, мг	—	48	10	—	—
Магний, мг	—	8	—	—	—
Железо, мг	—	2	—	5	—
Цинк, мг	—	2	—	5	—
Йод, мкг	—	8	—	40	—
Селен, мкг	—	4	—	—	—
Медь, мг	—	0,14	—	—	—

Клинические данные, накопленные в последние годы при применении препаратов серии Пиковит у практически здоровых детей и у детей с различными сопутствующими заболеваниями, позволили экспертам Союза педиатров

России рекомендовать эти витаминно-минеральные комплексы для профилактики и лечения дефицита микронутриентов, в том числе и у детей с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунного статуса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Спиричев В.Б. О витаминной обеспеченности населения СССР и о мерах по ее улучшению. Здоровье и болезнь. — М., 1990: 198–199.
2. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Обычная Е.Г. Витамины и микроэлементы в практике врача-педиатра // Русский медицинский журнал. — 2004; 12 (1): 48–51.
3. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. Профилактика дефицита витаминов и микроэлементов у детей / Справочное пособие для врачей. — М., 2000. — 55 с.
4. Schwarz K.B. Vitamins in: Nutrition in pediatrics. — NY., 1997: 115–136.
5. Конь И.Я. Проблемы взаимодействия витамина А и ксенобиотиков // Вестник АМН СССР. — 1986; 12: 22–38.
6. McDonald A. et al. Complete book of vitamins and minerals. — NY., 1993. — 384 p.
7. Ziegler E., Filer L.J. Present knowledge in nutrition ILSI Press. — Wash., DC. — 1996: 109–236.
8. Конь И.Я., Покровский А.А. Значение витаминов в питании здоровых и больных людей: Справочник по диетологии. — М., 1992: 30–42.
9. Конь И.Я., Тоболева М.А., Димитриева С.А. Дефицит витаминов у детей: основные причины, формы и пути профилактики у детей раннего и дошкольного возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2002; 1 (2): 62–67.
10. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. — М.: Колос, 2002. — 423 с.
11. Macklin L. Handbook of vitamins. — NY.: Dekker, 1997. — 420 p.
12. Нетребенко О.К. Состояние здоровья и питание детей первых двух лет жизни в отдельных регионах России. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1997. — 27 с.
13. Ключников С.О., Болдырев В.Б. Витаминно-минеральные комплексы для детей. Назначено и что выбрано? // Поликлиника. — 2007; 1: 12–13.
14. Громов И.А., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М. и др. Обеспеченность витаминами и минеральными веществами детей с аллергическими заболеваниями в современных условиях // Педиатрическая фармакология. — 2008; 5 (3): 76–81.
15. Иванова Н.А. Целесообразность и безопасность применения поливитаминного комплекса Пиковит у детей с атопическим дерматитом // Русский медицинский журнал. — 2008; 16 (29): 1964–1967.
16. Ковалева К.А. Применение препарата Пиковит в практике врача-педиатра // Русский медицинский журнал. — 2008; 16 (18): 1204–1206.

И.В. Шахгильдян¹, М.И. Михайлов², О.Н. Ершова¹, П.А. Хухлович¹, И.Н. Лыткина³, Н.И. Шулакова³,
В.В. Романенко⁴, А.И. Юровских⁴, А.Н. Каира⁵, А.А. Ясинский⁶

¹ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Москва

² НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Москва

³ Управление Роспотребнадзора по Москве

⁴ Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области, Екатеринбург

⁵ Управление Роспотребнадзора по Московской области, Мытищи

⁶ Федеральный центр гигиены и эпидемиологии, Москва

Современные эпидемиологические особенности гепатита А и эффективность универсальной массовой вакцинопрофилактики среди детей

Контактная информация:

Шахгильдян Иосиф Васильевич, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий лабораторией эпидемиологии, профилактики и диагностики вирусных гепатитов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН

Адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 16, тел.: (495) 490-14-15

Статья поступила: 04.05.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

Рассмотрены современные эпидемиологические особенности гепатита А в России. Обосновывается целесообразность проведения массовой вакцинации против этой инфекции. Проанализированы итоги такой вакцинации у детей в отдельных регионах РФ после ее включения в региональные календари профилактических прививок.

Ключевые слова: дети, гепатит А, вакцинопрофилактика, поствакцинальный иммунитет.

131

Гепатит А (ГА) в Российской Федерации сохраняет важное социально-экономическое значение, оставаясь распространенным инфекционным заболеванием и стойко занимая в этиологической структуре острых вирусных гепатитов доминирующее положение (в 2006 г. — 55,2%; в 2009 г. — 55,3%). В последние годы в РФ прослеживается отчетливое снижение показателей заболеваемости ГА: в 2001 — 79,5 на 100 тыс. населения; в 2005 — 30,1; в 2006 — 15,6; в 2007 — 10,2; в 2008 — 8,1; в 2009 гг. — 7,3 случая, соответственно. Происходит также сокращение скрытой циркуляции в популяции возбудителя заболевания, обеспечивающей раннее формирование высокого уровня коллективного иммунитета у взрослого населения. Это связано не только с характерными для ГА циклическими колебаниями уровня заболеваемости или

с отчетливым улучшением коммунального хозяйства, а с действием ряда социальных факторов (заметным снижением рождаемости, уменьшением во многих регионах в 2–2,5 раза числа детей, посещающих детские дошкольные учреждения, значительное сокращение числа выезжающих в летние месяцы в южные регионы страны для отдыха в детских лагерях и др.).

Рост актуальности проблемы ГА в последние годы (когда, по мнению P. Van Damme, происходит «новая схватка с этой старой болезнью») [1] определяет появление большой когорты взрослого населения, не имеющего в крови антител к вирусу ГА. Кроме того, очевидно активное вовлечение в эпидемический процесс лиц в возрасте 15–29 лет, увеличение числа случаев ГА на фоне хронических гепатитов В и С (что отчетливо изменяет клинический

I.V. Shakhgil'dyan¹, M.I. Mikhaylov², O.N. Yershova¹, P.A. Khukhlovich¹, I.N. Lytkina³, N.I. Shulakova³,
V.V. Romanenko⁴, A.I. Yurovskikh⁴, A.N. Kaira⁵, A.A. Yasinskiy⁶

¹ D.I. Ivanovskiy Scientific Center of Virology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² M.P. Chumakov Scientific Center of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

³ Administration of Rospotrebnadzor in Moscow

⁴ Center of Hygiene and Epidemiology, Sverdlovsk Region, Yekaterinburg

⁵ Administration of Rospotrebnadzor in Moscow Region, Mytishchi

⁶ Federal Center of Hygiene and Epidemiology, Moscow

Modern epidemiological peculiarities of hepatitis A and efficacy of universal vaccination in children

Authors described modern epidemiological peculiarities of hepatitis A in Russia. They prove reasonability of mass vaccination implementation against this infection. Results of a vaccination in children after its inclusion in Regional Calendars of Prophylactic Immunization are analyzed.

Key words: children, hepatitis A, vaccinal prophylaxis, posvaccinal immunity.



облик этой инфекции, ведет к более тяжелому ее течению), частое заболевание ГА лиц, посещающих страны с низким санитарно-коммунальным благоустройством, наличие нередко возникающих в разных регионах РФ вспышек ГА (чаще всего водных). Так, в первом квартале 2010 г. в отдельных регионах был зарегистрирован рост заболеваемости ГА: в Москве число заболевших (828 человек) превысило цифры за весь предыдущий год (622 человека), в Саратове число заболевших выросло в 4 раза по сравнению с предыдущим годом этого периода, в Липецке — на 50%, в Красноярске — на 40%. Отмечен также и значительный экономический ущерб (в 2006 г. — 1 млрд 16 млн руб. в целом по России, в Москве в 2008 г. — 50 млн руб., в 2009 г. — 69 млн руб.) [2, 3].

Эпидемиологическая ситуация с ГА в Российской Федерации в 2009 г. была наиболее сложной в Южном Федеральном округе, где показатели заболеваемости значительно превышали таковые по стране (соответственно, 18,96 и 7,3 на 100 тыс. населения). В то же время в Дальневосточном и Уральском округах эти показатели были почти вдвое ниже общероссийских (соответственно, 3,82 и 3,91 на 100 тыс. населения).

Обращает на себя внимание сохранение в 2009 г. высоких показателей заболеваемости ГА в отдельных регионах РФ (в Карачаево-Черкесской Республике — 223,6; Чеченской Республике — 106,7 на 100 тыс. населения). В некоторых областях Центральной России эти показатели были почти в 3–5 раз выше, чем в среднем по стране (в Рязанской области — 38,6, Ивановской — 19,56 на 100 тыс. населения), хотя в других областях этого региона показатели оставались очень низкими (0,97 — в Орловской, 1,45 — в Белгородской и 1,89 на 100 тыс. населения — в Тамбовской областях). Следует иметь в виду, что приводимые показатели — результат регистрации только желтушных форм ГА, составляющих, как сегодня твердо установлено, лишь «видимую часть айсберга» (около 20%) [2, 3].

Характерными эпидемиологическими чертами ГА в настоящее время по-прежнему являются отчетливые циклические колебания (чаще всего с интервалом в 5–6 лет) и осенне-зимняя сезонность заболеваемости. В отличие от прошлых лет (70-е — начало 80-х годов прошлого века), когда дети составляли большинство заболевших ГА, в последние годы во многих регионах РФ отмечается активное вовлечение в эпидемический процесс лиц в возрасте 15–29 лет. В 2009 г. в России дети в возрасте до 14 лет составляли 39,3% заболевших ГА (в Москве в 2008 г. — 25,8, в 2009 г. — 20,6%, в то время как в начале 80-х годов — 70%). Однако на территориях с постоянно высокими показателями заболеваемости гепатитом А и в 2009 г. дети составляли большинство больных (в Республике Тыва, например, — 86%). Анализ возрастного состава больных ГА в Москве, как и во многих других регионах РФ, свидетельствует о преобладании среди них в последние годы лиц в возрасте 15–29 лет. В Москве в 2008 г. эта возрастная группа составляла 39,9% всех заболевших гепатитом А. Во многом этот факт может быть связан с отсутствием иммунитета к вирусу ГА, который ранее формировался уже в детском возрасте. Смещение заболеваемости ГА на возрастную группу 15–29-летних, которые также активно вовлечены с эпидемический процесс гепатитов В и С, нередко приводит к появлению гепатитов смешанной этиологии.

Источником ГА служат лишь пациенты с острой формой данной инфекции (сегодня общепризнано отсутствие хронических форм гепатита А), причем, главным образом те, у кого заболевание протекает без желтухи. По нашим данным, этот симптом выявлен только у 20% больных в очагах ГА — в детских учреждениях при динамическом обследовании детей (определение у них один раз в 2 нед в крови анти-ВГА IgM и активности аланинаминотрансфе-

разы, а в фекалиях еженедельно — антигена вируса ГА) [2]. Преобладающие по частоте больные с безжелтушной формой ГА — основной источник этой инфекции [2]. Было установлено, что антиген вируса ГА в фекалиях больных удавалось обнаружить методами иммуноферментного и радиоиммунного анализа уже в последние дни инкубационного периода (за 5–7, реже — за 10 дней до повышения активности аланинаминотрансферазы). Выделение этого антигена не было длительным (чаще всего завершалось уже в продромальном периоде). С появлением желтухи, как правило, обнаружить антиген вируса ГА в фекалиях больных не удавалось (лишь в единичных случаях его выявляли в первые дни желтушного периода). Только у 1-го ребенка с безжелтушной формой ГА антиген вируса ГА выделяли в течение 28 дней со дня повышения активности аланинаминотрансферазы [2, 3].

Отметим, что ГА диагностируют у больных, как правило, лишь с появлением желтухи (когда больной уже не опасен для окружающих), а безжелтушные формы этой инфекции выявляют далеко не полностью. Несомненно, существующие трудности в ранней диагностике гепатита А резко ограничивают эффективность воздействия на 1-е звено эпидемического процесса этой инфекции.

Гепатит А остается типичной инфекцией с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. В настоящее время многие авторы считают главным путем передачи вируса ГА водный, а остальные пути (контактно-бытовой, пищевой) — дополнительными. В России доля подобных путей передачи вируса ГА составляла, по данным В.В. Малышева и соавт., соответственно, 62,6; 33,0 и 4,4% [4]. Наиболее высокие показатели заболеваемости ГА закономерно регистрируют на территориях с серьезными постоянными проблемами в обеспечении населения доброкачественной питьевой водой. Реализацией водного фактора передачи возбудителя ГА были обусловлены в последние годы вспышки этой инфекции во многих российских регионах (в Серпухове Московской области, Ртищеве Саратовской области, в одном из районов Республики Якутия и др.). Крупная водная вспышка ГА произошла в Нижнем Новгороде, где осенью 2005 г. заболели около 3 тыс. человек. Г.Г. Онищенко и соавт. отметили, что вспышка ГА была обусловлена серьезными дефектами в состоянии городских водопроводных и канализационных сетей, их аварийностью и большой изношенностью [5]. Износ водопроводных сетей составлял 60%, большое число аварийных ситуаций, предшествующих возникновению вспышки ГА, возникало и в канализационных сетях. Существенные недостатки в обеспечении населения страны доброкачественной питьевой водой, не сокращавшиеся на протяжении последних лет, объясняют рост числа подобных вспышек ГА. Расшифровать причину многих из них помогли положительные результаты определения в воде антигена вируса ГА методом иммуноферментного анализа, а в последнее время — РНК этого вируса с помощью полимеразной цепной реакции [2, 5].

Пищевые вспышки ГА регистрируют нечасто, хотя некоторые из них, благодаря отечественным средствам массовой информации, стали широко известными. Одна из таких вспышек произошла весной 2005 г. в Санкт-Петербурге среди сотрудников 24 магазинов торговой компании «Пятерочка», расположенных в 6 районах города (заболели более 100 человек). Как и другие подобные вспышки, она была связана с употреблением в пищу продуктов, contaminated вирусом ГА и не подвергавшихся термической обработке [2].

Разумеется, работа по устранению имеющихся во многих регионах дефектов в санитарно-гигиенических условиях проживания населения проводится и должна непрерывно совершенствоваться. Но полностью устранить недостатки





ХавриксTM
Вакцина против Гепатита А

**Надежная защита
против гепатита А**



Инструкция по применению вакцины Хаврикс® (в сокращении)

ХАВРИКС® вакцина против гепатита А инактивированная

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П №013236/01

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

Хаврикс® - инактивированная вакцина, представляющая собой стерильную суспензию инактивированных формальдегидом вирионов гепатита А (штамм НМ175), выращенных в культуре диплоидных клеток человека МRC5, концентрированных и адсорбированных на алюминия гидроксиде.

Вспомогательные вещества: Алюминия гидроксид – 0,5 мг (сорбент), 2-феноксиэтанол – 5 мг (консервант), смесь аминокислот, формальдегид, натрия гидрофосфат, калия дигидрофосфат, полисорбат 20, калия хлорид, натрия хлорид, неомицина сульфат (следы), вода для инъекций. 1,0 мл вакцины содержит 1440 ИФА единиц антигена вируса гепатита А;

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Вакцина Хаврикс® обеспечивает защиту против гепатита А, формируя специфический иммунитет путем индукции выработки антител против вируса гепатита А (ВГА), а также активации клеточных механизмов иммунитета. У 99% вакцинированных через 30 дней после введения первой дозы достигается серопротекция (> 20 ММЕ/мл). При двукратном введении вакцины с интервалом 6-12 мес 97% привитых через 25 лет после проведения курса будут иметь защитный титр антител. После введения одной дозы вакцины у 79% вакцинированных серопротекция достигается на 13-й день, у 86,3% - на 15-й день, у 95,2% - на 17-й день, и у 99% - на 19-й день, т.е. эти временные интервалы короче, чем средний инкубационный период гепатита А. Эффективность вакцины была оценена во время вспышек, поразивших большие группы населения (Аляска, Словакия, США, Великобритания, Израиль, Италия), а также в семейных очагах и организованных детских коллективах. Вакцинация привела к прекращению вспышек.

Для обеспечения долговременной защиты следует вводить вторую (ревакцинирующую) дозу в период между 6 и 12 мес. после введения первой. Ревакцинация, проведенная в период до 12-60 мес, индуцирует выработку такого же уровня антител. Можно заключить, что лицам с неизменным иммунным статусом после проведения курса вакцинации, состоящего из двух доз, нет необходимости проводить дополнительную ревакцинацию.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика гепатита А с 12-месячного возраста.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины; симптомы гиперчувствительности на предыдущее введение вакцины Хаврикс®.

Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок; при нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях прививки проводят сразу после нормализации температуры.

Схемы вакцинации Разовая доза при первичной вакцинации для взрослых и подростков старше 16 лет составляет 1,0 мл, для детей и подростков до 16 лет – 0,5 мл.

Ревакцинация проводится через 6-12 месяцев после вакцинации. Ревакцинирующий эффект достигается при введении бустер-дозы и в период 12 – 60 месяцев после введения вакцинирующей дозы.

ПРОИЗВОДИТСЯ: GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgium / ГласкоСмитКляйн Байолоджикалз С.А., Бельгия. 89, Rue de l'Institut, 1330 Rixensart, Belgium / 89, Рю дель Институт 1330, Риксенсарт, Бельгия

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Профиль безопасности основан на данных, собранных в результате наблюдения более чем 5300 пациентов. Частота встречаемости нежелательных явлений определяется следующим образом:

очень часто:	≥ 10%	
часто:	≥ 1%	и < 10%
иногда:	≥ 0,1%	и < 1%
редко:	≥ 0,01%	и < 0,1%
очень редко:	< 0,01%	

Данные клинических исследований:

Инфекции и инвазии: иногда – инфекции верхних дыхательных путей, ринит.

Со стороны обмена веществ и питания: часто – потеря аппетита.

Неврологические и психические расстройства: очень часто – раздражительность, головная боль; часто – сонливость; иногда – головокружение; редко – снижение чувствительности, парестезии.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – желудочно-кишечные симптомы (такие как диарея, тошнота, рвота).

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: иногда – сыпь; редко – зуд.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: иногда – миалгия, скелетно-мышечное напряжение.

Общие и местные реакции: очень часто – боль и покраснение в месте введения, утомляемость; часто – недомогание, лихорадка (≥37,5°C), припухлость и уплотнение в месте введения; иногда – гриппоподобные симптомы; редко – озноб.

Пострегистрационные данные:

Со стороны иммунной системы: анафилаксия, аллергические реакции, включая анафилактические реакции и симптомы аллергического состояния, напоминающие таковые при сывороточной болезни.

Со стороны нервной системы: судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: васкулит.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: ангионевротический отек, крапивница, мультиформная эритема.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: артралгия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

В связи с отсутствием адекватных данных по применению вакцины в период беременности и лактации, вводить Хаврикс® беременным и кормящим женщинам не рекомендуется, несмотря на минимальный риск воздействия инактивированных вакцин на плод и ребенка. Хаврикс® при беременности и лактации следует применять только при наличии абсолютных показаний.

ФОРМА ВЫПУСКА

По 0,5 мл или 1 мл в шприц-дозе.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту врача.



Россия, 121614, Москва,
ул. Крылатская, д. 17, стр. 3.
Тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01
www.glaxosmithkline.ru

HAV_AdMA5_02032010



в короткие сроки и без серьезных финансовых затрат трудно. Следует согласиться с мнением В.К. Таточенко, считающего, что «в борьбе с гепатитом А в настоящее время именно применение вакцин является наиболее мощным методом борьбы с этой инфекционной патологией» [6].

Это особенно важно, так как в настоящее время регистрируется отчетливый рост среди взрослого населения многих регионов страны восприимчивых к вирусу ГА когорты лиц, с отсутствием иммунитета к нему [2, 7, 8]. В Москве антитела к вирусу ГА у лиц старше 30 лет определяли в последние годы вдвое реже, чем в начале 80-х годов прошлого века. В Нижнем Новгороде, по данным Т.Н. Быстровой и соавт., эти антитела выявляли лишь у 39,8% лиц в возрасте 18–39 лет [7]. Такая ситуация стала результатом снижения у детей интенсивности эпидемического процесса ГА и сокращения среди них скрытой циркуляции возбудителя данной инфекции. Во многом это связано со значительным сокращением рождаемости. В 90-е годы в России стало на 10 млн меньше детей дошкольного возраста, которые ранее в основном и болели гепатитом А, тем самым формировали популяционный иммунитет к вирусу ГА [2].

Создание в 1992 г. вакцин против ГА и их широкое применение в отдельных зарубежных странах и некоторых регионах России обеспечили значительный прогресс в борьбе с этой инфекцией. Разработка вакцин против ГА — большое достижение медицинской науки. В РФ зарегистрированы и нашли применение 4 вакцинных препарата: отечественная вакцина Геп-А-ин-ВАК, разработанная под руководством М.С. Балаяна и используемая с 1997 г. (в настоящее время выпущена с включением полиоксидония), Хаврикс — первая вакцина, созданная еще в 1992 г. компанией Смит Кляйн Бичем (с 2008 г. производится в России), вакцины Аваксим (Авентис Пастер) и Вакта (Мерк Шарп и Доум). Все эти вакцины содержат инактивированный формальдегидом вирус ГА, размноженный в результате длительного пассирования в определенной культуре тканей.

Российским Национальным календарем профилактических прививок 2001 г. предусмотрено проведение вакцинации против ГА по эпидемиологическим показаниям. Широкое использование вакцин приводило к успешному купированию вспышек ГА (что не удается достигнуть, применяя для этой цели иммуноглобулин). Раннее появление в ответ на однократное введение вакцины специфических антител в крови (уже через 12 сут у большинства привитых эти антитела определяются в защитной концентрации) и длительное их сохранение обеспечивают быструю серопротекцию лиц, у которых возможно был контакт с больным ГА, а также предотвращают развитие болезни у тех, кто был привит в первые дни инкубационного периода (его средняя продолжительность равна 3–4 нед).

Вместе с тем в настоящее время большинство стран признают, что эффективный контроль ГА возможен при проведении универсальной массовой вакцинации против этой инфекции. Осуществление в Израиле, начиная с июля 1999 г., иммунизации вакциной Хаврикс всех детей в возрасте 18 мес и повторно — в 24 мес позволило снизить показатели заболеваемости ГА с 50,4 (в среднем за 1990–1998 гг.) до 2,2 в 2002 г. и до 1,1 на 100 тыс. детского населения — в 2006 г. (предварительно было установлено, что наиболее высокие показатели ГА в этой стране отмечаются в группе детей в возрасте 5–9 лет, при этом случаи данной инфекции у детей в возрасте до 18 мес регистрировали редко). Было привито 90% детей, подлежащих иммунизации 1-й дозой вакцины, и 85% — 2-й. Важно отметить, что реализация в Израиле программы универсальной массовой вакцинации детей младшего возраста привела к снижению заболеваемости ГА и в более старших возрастных группах, а также к значительному уменьшению циркуляции вируса ГА.

В США первоначально (с 1996 г.) вакцинировали детей лишь в тех штатах, где уровень заболеваемости ГА вдвое превышал среднеамериканский (10 на 100 тыс. населения). Однако лишь с введением в 2006 г. иммунизации детей в возрасте 12 и 23 мес удалось добиться значительного повсеместного уменьшения числа заболевших этой инфекцией (снижение показателей до 1,0 на 100 тыс. населения). Заслуживает внимания, что, добившись низких показателей заболеваемости ГА, в США продолжали реализацию программы массовой вакцинопрофилактики этой инфекции среди детей. Причиной этому явились путешественники и туристы с хроническими заболеваниями печени, посещающие страны с высокой эндемичностью; американцы, усыновившие детей из других стран; лица, составляющие профессиональные группы риска; гомосексуалисты и наркоманы. В Российской Федерации наибольший опыт проведения плановой массовой вакцинопрофилактики ГА накоплен в Свердловской области. Следует отметить, что первоначально (с 1999 г.) в области вакцинировали против ГА лиц, входивших в декретированные контингенты, проводили специфическую профилактику этой инфекции по эпидемическим показаниям. В 2001–2002 гг. впервые в 2-х городах (Нижняя Тура и Каменск-Уральский) с высоким уровнем заболеваемости ГА была начата иммунизация против этой инфекции всех 6-летних жителей детской дозой вакцины Хаврикс. До начала иммунизации частота обнаружения антител к вирусу ГА у детей, проживающих в этих городах, была одной из наиболее низких в области. В результате иммунизации, на протяжении последующих 3-х лет не было зарегистрировано случаев ГА у привитых, значительно снизились показатели общей заболеваемости. В дальнейшем (2003–2008 гг.) была реализована иммунизация против ГА всех детей в возрасте 6 лет по всей территории области. Одновременно широко прививали серонегативных лиц из числа медицинских работников, сотрудников водопроводных и канализационных сетей, торговли, детских дошкольных учреждений, общественного питания. Наряду с вакциной Хаврикс использовали вакцины Аваксим, реже — Геп-А-ин-ВАК.

Показатели заболеваемости ГА в области снизились с 47,0 в 2003 г. и 37,9 в 2004 г. до 5,6 на 100 тыс. населения — в 2007 г. В ноябре 2008 г. в Свердловской области принят новый региональный календарь профилактических прививок, в котором предусмотрено с 2009 г. продолжить проведение вакцинации против ГА всех детей, но уже более младшего возраста (первоначально — в 20 мес и повторно — в 30 мес). Следует отметить, что показатель заболеваемости ГА в 2009 г. снизился до 2,8 на 100 тыс. населения. Всего по состоянию на 01.01.2010 г. вакцинировано против ГА большинство детей Свердловской области (в Екатеринбурге привито 89,4–93,4% детей в возрасте 6–10 лет и 15,7% населения города в целом). Одновременно в области были охвачены прививками против ГА 89,5% лиц, составляющих профессиональные группы риска. Финансирование плановой вакцинопрофилактики ГА осуществляли за счет средств областного и муниципальных бюджетов, а также из собственных средств граждан (чему во многом способствовала активная работа среди населения по пропаганде важности вакцинации против ГА).

Вакцинация против ГА в Москве также прошла определенные этапы. С 2000 г. специфическую профилактику ГА осуществляли среди лиц, имевших контакт с больными в очагах этой инфекции, а с 2005 г. — в группах риска (помимо имевших контакты с больными в очагах ГА, в них включали персонал и детей из учреждений закрытого типа, работников сферы обслуживания, лиц, выезжающих в районы и страны с высоким уровнем заболеваемости ГА). С января 2009 г. вакцинация против ГА была введена в регио-





нальный календарь профилактических прививок города. Было предусмотрено ее проведение среди детей в возрасте 3–6 лет, посещающих детские дошкольные учреждения. Всего в 2005–2009 гг. в Москве было иммунизировано против ГА 164 500 человек (привито 10% организованных дошкольников), что следует расценивать как первый шаг на пути широкого проведения вакцинопрофилактики. Показатели заболеваемости ГА уменьшились в городе с 33,0 в 2002 г. и 26,4 в 2004 г. до 5,9 на 100 тыс. населения в 2009 г. Отметим, что вакцинировать против ГА детей, посещающих дошкольные учреждения, начали в Краснодарском крае, Перми, Сургуте и других городах РФ.

Необходимо подчеркнуть, что все вакцины, применявшиеся для иммунизации против ГА, были слабо реактогенными (местные, быстро проходящие реакции отмечены у 1–3% привитых). Поствакцинальные осложнения не зарегистрированы.

В настоящее время признана целесообразность двукратного введения вакцины против ГА с интервалом 6–18 мес. Вместе с тем установлено длительное сохранение в крови специфических антител в защитной концентрации у однократно привитых лиц (у иммунизированных вакциной Хаврикс — в течение 5 лет и более). Это позволило в инструкции по применению вакцины 2007 г. увеличить интервал между 1-м и повторным ее введением до 60 мес (в настоящее время этот интервал варьирует от 6 до 60 мес). Введение в эти сроки вакцины обеспечивает защиту от инфекции, по данным компьютерного моделирования эпидемического процесса, на протяжении 25 лет. При проведении широкомасштабной вакцинопрофилактики ГА следует принять во внимание необходимость иммунизации против этой инфекции пациентов с хроническими заболеваниями печени (прежде всего хроническим гепатитом В и С). Наслоение ГА на предшествующий парентеральный вирусный гепатит (отмечено у 11–16,3% больных в Москве и Санкт-Петербурге) резко изменяет клинический облик ГА, течение и прогноз этой инфекции. Важно иметь в виду, что у 97,7% больных хроническим гепатитом В и 94,3% — хроническим ГС введение вакцины Хаврикс обуславливало появление специфических антител в защитной концентрации и не активизировало патологический процесс в печени [1].

Во всех регионах, где проводилась универсальная массовая вакцинация детей против ГА, достигнуто существенное снижение заболеваемости этой инфекцией. В результате резко сокращались расходы на обследование и лечение больных ГА, что давало значительную экономию финансовых средств. Полностью подтвердилось мнение F. Andre

и соавт., что «унция профилактики значит больше, чем фунт лечения» [1].

Масштабы вакцинации против ГА продолжают расти и сегодня. В 2007 г. в стране против этой инфекции было привито 421 852 человека, в 2008 г. — 503 256. По мнению академика А.А. Баранова, «это лучше чем было, но хуже чем надо».

Целесообразность дальнейшего расширения универсальной массовой вакцинопрофилактики ГА в стране, введение ее в Национальный календарь профилактических прививок находит все больше сторонников [9]. При этом может быть использован план 3-этапного проведения иммунизации против ГА в стране, предложенный в 1999 г. М.С. Балаяном, а также рекомендации более широкого применения комбинированных вакцин против гепатитов А и В (например, вакцины Твинрикс, зарегистрированной в России в 2006 г.). Несомненно, заслуживает внимания отмеченное еще в 1984 г. В.М. Ждановым сходство ситуаций гепатита А с полиомиелитом середины 50-х годов. «Активная массовая иммунизация против полиомиелита», — писал он в статье «Нерешенные вопросы вирусных гепатитов», — позволила в короткие сроки снизить заболеваемость этой инфекцией до спорадических случаев. Для того, чтобы достигнуть такого результата санитарно-гигиеническими методами, потребовались бы десятилетия. Аналогично и при гепатите А» [10].

Важность проведения широкомасштабной вакцинопрофилактики ГА в стране находит все большее понимание. По мнению Главного санитарного врача РФ Г.Г. Онищенко, «в настоящее время есть необходимость рассмотреть вопрос о переводе вакцинации против гепатита А из Календаря по эпидемическим показаниям в Национальный календарь» [11].

Таким образом, накопленный в России опыт проведения в отдельных регионах универсальной массовой вакцинации против гепатита А с включением ее в региональные календари профилактических прививок, свидетельствует о ее значительной эффективности. Снижение заболеваемости ГА до отдельных спорадических случаев — реальная задача при таком построении работы по специфической профилактике этой инфекции. С предложением включить в Календарь вакцинацию против гепатита А (наряду с проведением иммунизации против ряда других инфекционных заболеваний) в феврале 2010 г. к Минздравсоцразвитию РФ обратился своей резолюцией XIV-й Конгресс педиатров России.

*Статья подготовлена при финансовой поддержке
ГлаксСмитКляйн*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Andre F., Van Damme P., Safary A. et al. Infected hepatitis A vaccine: immunogenicity, efficacy, safety and review of official recommendations for use // Expert Rev. — 2002; 1 (1): 9–23.
2. Михайлов М.И., Шахильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ВУНМЦ, 2007. — 352 с.
3. Шахильдян И.В., Михайлов М.И., Попова О.Е. и др. Современные эпидемиологические закономерности и эффективность вакцинации против гепатита А в Российской Федерации // Инфекционные болезни. — 2006; 1: 20–27.
4. Малышев В.В., Шляхтенко Л.И., Мукомолов С.А. и др. Эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита А в Российской Федерации / Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции «Вирусные гепатиты — проблемы эпидемиологии, диагностики, профилактики и лечения». — М., 2005: 194–196.
5. Онищенко Г.Г., Шахильдян И.В., Петров Е.Ю. и др. Водная вспышка гепатита А в Нижнем Новгороде // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007; 3: 4–9.

6. Таточенко В.К. Гепатит А: В кн. Практика педиатра. — М., 2005: 4–6.
7. Быстрова Т.Н., Рахимов С.Г., Макарова Т.Г. и др. Сравнительная характеристика гепатитов А и Е на территориях с разной интенсивностью эпидемического процесса / Материалы VI Всероссийской научно-практ. конференции «Вирусные гепатиты — проблемы эпидемиологии, диагностики, профилактики и лечения». — М., 2005: 44–46.
8. Юровских А.И. Эпидемиологические особенности и вакцинопрофилактика гепатита А в крупном промышленном регионе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 26 с.
9. Шахильдян И.В., Михайлов М.И., Ершова О.Н. и др. Эффективность вакцинации против гепатита А для профилактики и купирования вспышек в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009; 2: 63–64.
10. Жданов В.М. Нерешенные вопросы вирусных гепатитов: В кн. Вирусные гепатиты. — Москва, 1984: 7–11.
11. Онищенко Г.Г. Жить по календарю // Российская газета. — 2009: 119.

О.И. Симонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Новая лекарственная форма в терапии бронхиальной астмы: фиксированная комбинация формотерола и беклометазона

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Статья поступила: 20.04.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

136

В статье рассмотрены преимущества применения нового комбинированного препарата Фостер — формотерол (6 мкг) + беклометазон (100 мкг) у больных бронхиальной астмой. Подчеркнуто, что в препарате использована оригинальная технология «Модулит», которая позволила создать аэрозольное устройство с экстрамелкодисперсными частицами. Это позволяет лекарственным веществам глубже и более равномерно проникать в дыхательные пути. Благодаря этому удалось снизить лекарственную дозу, необходимую для достижения клинического эффекта и при этом существенно снизить риск побочных эффектов.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, фиксированная комбинация, формотерол, беклометазон.

Бронхиальная астма (БА) остается на сегодняшний день одним из самых распространенных хронических заболеваний как у взрослых, так и у детей [1]. Более 42 млн человек в мире страдают этим заболеванием. В России, только по официальным данным, число таких пациентов составляет 4–8% от численности всего населения страны и продолжает расти. Среди детей этот показатель в нашей стране составляет 5–10% [2]. БА представляет собой хроническое воспалительное заболевание бронхолегочной системы, про-

является приступами кашля и удушья, которые возникают в результате спазма гладких мышц и отека слизистой оболочки бронхов. Задача терапии заболевания заключается в уменьшении воспаления и снятии бронхоспазма, т.е. в достижении и поддержании клинического контроля над астмой.

В основе механизма развития астмы лежит гиперчувствительность дыхательных путей как к специфическим, так и неспецифическим факторам. БА относится к наследственно обусловленным заболеваниям,

O.I. Simonova

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

New medicinal form in treatment of bronchial asthma: fixed combination of formoterol and beclometasone

The article describes advantages of new combined drug Foster — formoterol (6 µg) and beclometasone (100 µg) in treatment of patients with bronchial asthma. It was marked that the drug is based on original delivery technology «Modulite» allowing creation an aerosol with extra fine-dispersed particles. Due to this technology medication passes into airways deeper and evenly, resulting in decrease of dose of medication, necessary for achievement of clinical effect and significantly lessen the risk of adverse effects.

Key words: children, bronchial asthma, fixed combination, formoterol, beclometasone.

нередко у больных в анамнезе отмечаются и другие аллергические заболевания.

В результате воздействия какого-либо раздражающего фактора в бронхах развивается воспалительная реакция, возникает отек слизистой, происходит сокращение мускулатуры бронхов, образование густого секрета. Все эти патогенетические механизмы клинически реализуются затруднением дыхания, ночными приступами удушья. Иногда, особенно в начале заболевания, астма может проявляться лишь приступами кашля.

Современное лечение БА основано на максимальной элиминации провоцирующих факторов и прерывании каскада воспалительных реакций с помощью фармакологических средств [2, 3]. Современный подход к лечению БА заключается в терапевтическом воздействии на оба компонента патогенеза заболевания: воспаление и бронхоспазм. Выбор лекарственного средства и его доза, согласно «Глобальной стратегии по диагностике и лечению бронхиальной астмы» (GINA), определяются в зависимости от тяжести течения и периода заболевания [3].

Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) — самые мощные противовоспалительные препараты для лечения астмы. Общеизвестно, что они являются препаратами первой линии для поддержания контроля над астмой. Их действие неспецифично и реализуется через снижение синтеза медиаторов воспаления и ингибирования отсроченного ответа на аллергены. Так же ИКС являются наиболее привлекательными препаратами для профилактики астмы с точки зрения фармакоэкономики. В низких и умеренных дозах они переносятся хорошо. ИКС быстро всасываются, например, пик концентрации в крови после ингаляции будесонида достигается через 20 мин и удерживается в течение 1–2 ч. ИКС быстро подвергаются эффекту первого прохождения через печень, что приводит к почти полному разрушению кортикостероидов при первом пассаже через печень.

В 1998 г. в исследованиях L. Blais и соавт. было показано, что назначение ИКС сразу после постановки диагноза приводит к снижению риска госпитализации на 80% по сравнению с регулярным потреблением теофиллина. Применение ИКС в качестве препаратов первой линии приводит к уменьшению использования β_2 -агонистов короткого действия для контроля симптомов. Отмечено так же, что регулярное применение ИКС снижает скорость падения функциональных показателей вследствие развития фиброза из-за так называемого «нелеченного» воспаления. Основные сомнения по поводу использования данных препаратов связаны с возможностью развития системных побочных осложнений, а также отсутствием немедленного эффекта, характерного для β_2 -агонистов.

В качестве терапии второй линии используются агонисты β_2 -рецепторов длительного действия. Согласно рекомендациям GINA, в качестве базисной терапии БА эти препараты следует применять в сочетании с ИКС, что позволяет минимизировать дозы ИКС для достижения полного контроля над астмой [2]. Они рекомендуются для длительного регулярного употребления.

ФОСТЕР

Беклометазон+Формотерол

**Первая экстрамелкодисперсная
фиксированная комбинация
для эффективного контроля
бронхиальной астмы**

НОВЫЙ



реклама

- ▶ Достижение высокой легочной депозиции в центральных и периферических респираторных путях^{1,2}
- ▶ Эффективное улучшение ФВД* и контроля над симптомами бронхиальной астмы¹
- ▶ Более быстрое начало действия по сравнению с фиксированной комбинацией Салметерол/Флутиказон³

* ФВД — функция внешнего дыхания
1 Paggiaro et al. Expert Rev. Resp. Med. 2008; 2(2):161-166
2 Mariotti et al. Poster presented at APO 2007
3 Papi A, Paggiaro P, Nicolini G et al. Allergy 2007; 62 (10):1182-1188

Chiesi
Люди, идеи, инновации

ООО «Къези фармасьютикалс» 127055, Москва, Бутырский вал, д.68/70 стр. 1
тел. (495) 967-12-12, факс (495) 967-12-11, www.chiesi.ru



Этим рекомендациям предшествовали многочисленные исследования, доказавшие, что включение их в схему терапии вместе с ИКС приводит к эффекту, сопоставимому с эффектом от увеличения дозы кортикостероидов. β_2 -адреномиметики — наиболее часто используемая больными группа противоастматических препаратов. Они обеспечивают быстрое и эффективное купирование симптомов удушья. Препараты этой группы обладают сильным бронходилатирующим эффектом. Действие β_2 -агонистов на гладкую мускулатуру бронхов и тучные клетки обеспечивает их эффективность в качестве профилактических средств, используемых в случае невозможности избежать контакта с аллергеном или перед физической нагрузкой.

Формотерол — β_2 -агонист, является селективным и полным агонистом β_2 -адренорецепторов. В отличие от салметерола, бронхорасширяющее действие формотерола начинается быстро, через 3–5 мин после ингаляции; он обладает дозозависимым эффектом и продолжительностью действия до 12 ч, как и у салметерола. Механизм действия формотерола такой же, как и у других β_2 -агонистов [3]. Его эффективность и безопасность доказана у больных астмой.

Теofilлин и антагонисты лейкотриенов считаются препаратами второй линии. Теофиллин обладает сравнительно низкой бронходилатирующей активностью, что требует применения относительно больших доз препарата. В последние годы было выявлено противовоспалительное действие низких доз теофиллина, поэтому он по-прежнему рассматривается в качестве препарата 2-й линии терапии астмы. Преимуществами препарата является возможность его перорального приема и низкая стоимость. К недостаткам теофиллина можно отнести возможность многочисленных лекарственных взаимодействий и необходимость дорогостоящего мониторинга концентрации препарата в крови.

Еще одна группа препаратов, применяемых для контроля астмы — это кромоны. Препараты хорошо переносятся и не имеют побочных эффектов, но менее эффективны, чем ингаляционные кортикостероиды и β_2 -адреномиметики. Кромоны чаще применяются у пациентов с легкой атопической астмой, особенно у детей.

В настоящее время идет активная разработка новых классов препаратов для терапии астмы, таких как супрессоры воспалительного ответа, ингибиторы фосфодиэстеразы, моноклональные антитела к интерлейкинам, рецепторам IgE и др. В последнее десятилетие достигнут существенный прогресс, связанный с использованием комбинированных препаратов, в состав которых входят противовоспалительный и бронхорасширяющий компоненты.

Еще недавно таких комбинаций было всего две: флутиказона пропионат + салметерол (Серетид) и будесонид + формотерол (Симбикорт). Недавно в России был зарегистрирован еще один препарат в принципиально новой комбинации — Фостер — ФОрмотерол (6 мкг) + СТЕРоид (100 мкг беклометазона), компании Chiesi Farmaceutici S.P.A. (Италия). Препарат

представляет собой новую фиксированную комбинацию наиболее популярных противоастматических препаратов и наиболее популярную форму доставки в виде дозированного аэрозоля — ДАИ.

Дозированный аэрозольный ингалятор, используемый для доставки фиксированной комбинации формотерола и беклометазона, представляет собой настоящий технологический прорыв в лечении бронхиальной астмы. В нем использована оригинальная технология «Модулит», которая позволила итальянским специалистам создать аэрозольное устройство с экстрамелкодисперсными частицами [4]. Это позволяет лекарственным веществам глубже и более равномерно проникать в дыхательные пути. Благодаря этому удалось снизить лекарственную дозу, необходимую для достижения аналогичного клинического эффекта и существенно снизить риск побочных эффектов. Это стало возможным в результате уменьшения нереспирабельной фракции, большая часть которой оседает в орофарингеальной области.

Отличительным свойством комбинации формотерола и беклометазона в виде ДАИ является то, что технология «Модулит» создана на основе экологически безопасного пропеллента — гидрофторалкана, а не как в прежних лекарственных формах ДАИ — на основе фреона. Изначально данная технология была предложена для решения проблемы перехода на бесфреоновые ДАИ [5]. Именно гидрофторалкан позволяет сформировать аэрозольные частицы не только необходимого размера, но и оптимальной геометрии, скорости и плотности доставки. Технология «Модулит» дает пациенту еще несколько преимуществ:

- снижает скорость аэрозольного облака с одновременным увеличением времени его существования — в 2 раза;
- улучшает координацию действия «активация — вдох», поэтому препарат можно использовать напрямую, т.е. без спейсера, что, конечно, очень удобно и практично;
- увеличивает легочную депозицию действующего вещества;
- применение пропеллена гидрофторалкана, а не фреона, не требует перед употреблением встряхивания баллончика.

Хроническое воспаление в дыхательных путях при БА распространяется на всем протяжении бронхиального дерева: от крупных дыхательных путей до самых мелких — бронхиол. Поэтому при ингаляции лекарств очень важно, чтобы частицы препарата доставлялись во все отделы легких, где есть воспалительные изменения, особенно включая периферические дыхательные пути. При использовании комбинации формотерола и беклометазона создается аэрозоль с экстрамелкодисперсными частицами размером в 1,5 мкм для формотерола и в 1,4 мкм для беклометазона. За счет этого обеспечивается увеличение количества доставляемого в легкие лекарства и его более глубокое депонирование на слизистой стенке дыхательных путей. Экстрамелкодисперсная форма аэрозоля позволила увеличить легочную депозицию до 31%, причем достав-



ленная фракция в периферические респираторные пути составляет 34%, а в центральные 66% [4, 6].

Важным свойством препарата Фостер является то, что количество беклометазона в 1 ингаляции в 2,5 раза меньше, чем в стандартном варианте. Это значит, что экстрамелкодисперсная технология аэрозоля обеспечивает эквивалентную клиническую эффективность фиксированной комбинации всего при 100 мкг беклометазона, а не при 250 мкг стандартной формы. Стероидную нагрузку позволяет так же снизить экстрамелкодисперсный аэрозоль препарата без уменьшения его противовоспалительного эффекта, что является довольно значимым фактором, особенно в длительной терапии у детей. Частицы обычных ИКС слишком велики, чтобы проникать в бронхиолы [7, 8].

Лечение экстрамелкодисперсной комбинацией ИКС и длительно действующего β_2 -агониста приводит к меньшему подавлению функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что подтверждается более высоким уровнем кортизола в крови у этих больных. Терапия экстрамелкодисперсными лекарственными формами безопасна и меньше воздействует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, чем лечение традиционными ингаляторами [9].

С помощью метода индуцированной мокроты и компьютерной томографии легких было показано, что экстрамелкодисперсный аэрозоль уменьшает воспаление в дистальных отделах легких и «воздушные ловушки» в большей степени, чем неэкстрамелкодисперсные

ИКС. При сравнении неэкстрамелкодисперсных порошковых ингаляторов, например, будесонида и флутиказона с экстрамелкодисперсным гидрофторалкан-содержащим беклометазоном, у больных астмой определено, что функциональные и воспалительные изменения в дистальных отделах легких недостаточно контролировались неэкстрамелкодисперсными ингаляторами, несмотря на то, что сравнивали разные лекарственные формы и разные вещества [10–12].

Важная информация для педиатров: фиксированная комбинация формотерола и беклометазона разрешена к применению только у детей в возрасте старше 12 лет. Обычно препарат назначается в дозе 1–2 ингаляции два раза в день. Во флаконе содержится 120 доз, поэтому в среднем 1 флакон рассчитан на 1–2 мес приема.

Таким образом, на основании результатов многочисленных рандомизированных клинических исследований было доказано, что препарат Фостер безопасен и эффективен. Его целесообразно использовать при длительной базисной терапии для контроля над бронхиальной астмой. Препарат обладает важными преимуществами: легкость и удобство в применении, что особенно важно в педиатрии; глубокое проникновение во все отделы легких, в том числе мелкие дыхательные пути, и равномерное распределение; высокая клиническая эффективность при уменьшении дозы глюкокортикоида; быстрый бронхорасширяющий эффект и минимальная стероидная нагрузка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И. И. Бронхиальная астма у детей. — М., 2003. — 320 с.
2. Левина Ю. Г., Намазова Л. С. Современный взгляд на роль β_2 -агонистов длительного действия в терапии бронхиальной астмы у детей // Педиатрическая фармакология. — 2008; 5 (3): 85–89.
3. Цой А. Н., Архипов В. В., Гавришина Е. В. Какая модель базисной терапии бронхиальной астмы является оптимальной для российских больных? // Consilium Medicum (Пульмонология). — 2008; 8 (6): 80–84.
4. Княжеская Н. П. Фостер — новый комбинированный препарат для лечения бронхиальной астмы // Consilium Medicum. — 2009; 11 (3): 33–37.
5. Ненашева Н. М. Новая фиксированная комбинация (Фостер) для длительного и безопасного контроля бронхиальной астмы // Российский аллергологический журнал. — 2009; 6: 68–74.
6. Назарова Е. В., Ильина Н. И. Новая альтернатива в терапии астмы — фиксированная комбинация беклометазона дипропионата/формотерола // Справочник поликлинического врача. — 2009; 6: 29–33.

7. Ненашева Н. М. Современные подходы к диагностике и лечению бронхиальной астмы у взрослых: Учебное пособие. — М., 2010. — 39 с.
8. Цой А. Н. Что определяет эффективность и безопасность применения ингаляционных ГКС в поддержании контроля над симптомами астмы // Справочник поликлинического врача. — 2010; 2: 37–41.
9. Huchon G., Magnussen H., Chuchalin A. et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler // Respiratory Medicine. — 2008; 103 (1): 41–49.
10. Емельянов А. В., Сергеева Г. Р. Бронхиальная астма: как улучшить отдаленные результаты лечения? // Consilium Medicum. — 2009; 12 (3): 80–84.
11. Цой А. Н. Фиксированная комбинация будесонида и формотерола для эффективного и безопасного контроля бронхиальной астмы. — М.: Практика, 2010.
12. Contoli M., Bousquet J., Fabbri L. M. et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal // Allergy. — 2009; 65 (2): 141–151.

А.О. Лисицин, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Р.В. Денисова, Н.А. Карагулян, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Человеческие моноклональные антитела к ФНО α — препарат выбора для лечения тяжелого ювенильного ревматоидного артрита с увеитом

Контактная информация:

Лисицин Александр Олегович, научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 18.05.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

140

В статье представлен случай раннего дебюта и тяжелого течения ювенильного ревматоидного артрита с поражением глаз. Описано успешное применение человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли α — адалимумаба. Со 2 нед лечения у пациентки исчезла утренняя скованность, к 4 нед полностью купировались экссудативные изменения в пораженных суставах, значительно вырос объем движений в них. К 6 нед терапии нормализовались лабораторные показатели активности болезни: СОЭ и сывороточная концентрация С-реактивного белка. К 8 нед адалимумаб индуцировал развитие ремиссии двустороннего увеита.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, ревматоидный увеит, адалимумаб, лечение.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) является одним из наиболее частых ревматических заболеваний детей и характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1]. Одним из тяжелых внесуставных проявлений ювенильного артрита является поражение сосудистого тракта глаза — увеит [2]. Частота развития увеита при ЮРА достигает 20–30% [3].

Увеит при ЮРА может дебютировать за несколько лет до развития суставного синдрома и, как правило, протекает по типу подострого или хронического иридоциклита [4]. Ревматоидный увеит характеризуется вялым, почти бессимптомным течением, что приводит к дистрофии роговицы, формированию иридохрусталиковых спаек, деформации зрачка, развитию помутнения хрусталика — катаракты. Ревматоидный увеит может приводить к значительному снижению

A.O. Lisitsyn, Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova, N.A. Karagulyan, A.M. Chomachidze, K.B. Isayeva

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

Human monoclonal antibodies to TNF α — agent of choice in treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis with uveitis

The article presents a case report of an early debut and severe clinical course of juvenile rheumatoid arthritis with eyes' lesion. Authors describe successful administration of human monoclonal antibodies to tumor necrotizing factor (TNF) α — adalimumab. In 2 weeks of treatment the morning joint stiffness was stopped, in 4 weeks exudative alterations in affected joints were vanished, and the range of their motions increased. Results of laboratory tests: ESR and concentration of C-reactive protein in plasma were normalized in 6 weeks. Adalimumab initiated development of remission of bilateral uveitis in 8 weeks.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, rheumatoid uveitis, adalimumab, treatment.



остроты зрения, вплоть до развития полной слепоты. Пациенты с ревматоидным увеитом требуют пристального внимания ревматологов и офтальмологов с целью определения тактики терапии и предупреждения развития серьезных осложнений [4].

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в терапии ревматических заболеваний и глазной патологии, лечение ревматоидного увеита остается не до конца решенной задачей. С тех пор, как в 1964 г. D. Gordon впервые применил глюкокортикоиды для лечения воспаления глаз, они широко используются как в виде инстилляций и местных инъекций, так и в качестве системной терапии увеитов. В дальнейшем для лечения воспаления сосудистого тракта глаза стали применять капли, содержащие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), мидриатики короткого действия, препараты для лечения катаракты и улучшения трофики роговицы. С 1980-х годов для лечения рецидивирующих увеитов используют иммунодепрессанты (метотрексат, азатиоприн, циклоспорин А). Лечение этими препаратами позволяет добиться противовоспалительного эффекта и улучшить остроту зрения более чем у половины больных. Однако в ряде случаев местное лечение увеита, а также назначение циклоспорина и глюкокортикоидов для перорального приема не всегда предотвращает поражение органа зрения. В то же время не всегда эффективно лечение ЮРА глюкокортикоидами, метотрексатом и иммунодепрессантами. В этой связи актуальным является внедрение в детскую практику новых лекарственных препаратов для лечения ювенильного ревматоидного артрита и увеита. Это подтверждает настоящий клинический случай.

Больная Д., возраст 4 года, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с декабря 2009 г. Девочка родилась от первой беременности, протекавшей физиологически. Масса тела при рождении составила 3000 г, длина тела — 50 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Девочка была приложена к груди в первые сутки. На грудном вскармливании находилась до 3-месячного возраста, на смешанном — до 1 года. Реакций при введении прикорма не отмечалось. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. До 3-летнего возраста вакцинация проводилась согласно календарю профилактических прививок. Перенесенные заболевания — острые респираторные инфекции до 1–2 раз в год. Родители девочки практически здоровы. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Девочка заболела в июле 2009 г. в возрасте 3 лет 6 мес, когда на фоне полного здоровья родители заметили у нее припухлость коленных суставов, нарушение походки. В поликлинике по месту жительства была исключена хирургическая патология. Ребенку было рекомендовано местно на пораженные суставы применение мазей, содержащих НПВП. Эффекта от лечения не отмечалось, и в августе 2009 г. девочка была госпитализирована в кардиоревматологическое отделение одной из клиник г. Москвы. Состояние пациентки было расценено как среднетяжелое. Отмечались экссудативные изменения

в коленных суставах, болезненность и ограничение движения в них. В клиническом анализе крови были выявлены повышение числа лейкоцитов до $14 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 27 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — положительный С-реактивный белок (СРБ ++). С диагнозом «реактивная артропатия неуточненная» девочке была назначена терапия НПВП (диклофенаком), проведены внутрисуставные пункции с введением бетаметазона. На фоне указанного лечения уменьшилась припухлость пораженных суставов, улучшилась походка. Пациентка была выписана под наблюдение детского ревматолога с рекомендациями продолжить прием НПВП.

Через 3 нед после проведения внутрисуставных инъекций бетаметазона больная стала предъявлять жалобы на утреннюю скованность, появилось ограничение движений в шейном отделе позвоночника, выросли экссудативные изменения в коленных суставах. Девочка повторно госпитализирована в кардиоревматологическое отделение. После проведенного обследования был диагностирован «ювенильный ревматоидный артрит». Пациентке были проведены внутрисуставные введения бетаметазона; назначена терапия гидроксихлорохином, продолжен прием НПВП.

В сентябре 2009 г. у девочки развилось очередное обострение суставного синдрома. Несмотря на внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, полностью купировать суставной синдром не удалось. В октябре 2009 г. у больной был диагностирован ревматоидный увеит. На фоне назначения местной терапии (дексаметазон и диклофенак в каплях) проявления увеита не купировались. Гидроксихлорохин был отменен, назначена терапия сульфасалазином в комбинации с диклофенаком. От проведения повторных введений глюкокортикоидов родители пациентки отказались. В декабре 2009 г. девочка консультирована ревматологом Научного центра здоровья детей РАМН. Для определения тактики дальнейшего лечения была рекомендована госпитализация в ревматологическое отделение центра.

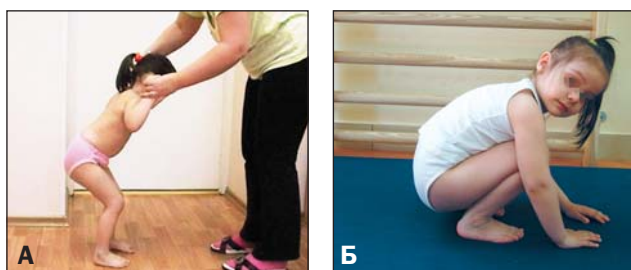
Состояние пациентки при поступлении в клинику было расценено как тяжелое. Ребенка беспокоила утренняя скованность продолжительностью до 120 минут. В связи с формированием сгибательных контрактур в коленных суставах и выраженным болевым синдромом девочка не могла самостоятельно ходить. Суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением шейного отдела позвоночника, височно-нижнечелюстных, коленных, правого голеностопного суставов, межфаланговых суставов пальцев кистей и стоп (рис. 1А, 2А, 3А, 4А). Движения в указанных суставах были ограничены и болезненны. При обследовании в клиническом анализе крови отмечались лейкоцитоз, тромбоцитоз, ускорение СОЭ; в иммунологическом анализе крови обращало на себя внимание повышение сывороточной концентрации СРБ (см. табл.). По данным компьютерной томографии коленных суставов были выявлены околосуставной остеопороз, единичные эрозии костной ткани. Больная была консультирована офтальмологом, диагностировано обострение двустороннего ревматоидного увеита



Рис. 1. Общий вид больной до (А) и через 8 нед лечения адалимумабом (Б)



Рис. 2. Функциональная активность коленных суставов до (А) и через 8 нед лечения адалимумабом (Б)



та: отмечались признаки воспалительных изменений переднего отдела глаз в виде конъюнктивальной инъектированности, смешанной инъекции, светобоязни; при биомикроскопии под щелевой лампой выявлены множественные преципитаты на роговице (рис. 5А), острота зрения правого глаза составила 0,6, левого — 0,7 Vis. На основании данных анамнеза, клинического осмотра и результатов инструментально-лабораторных методов исследования девочке был установлен диагноз: «ювенильный ревматоидный артрит с поражением глаз».

В связи с кратковременным и недостаточным клиническим эффектом от внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, от продолжения гормональной терапии было решено воздержаться. Пациентке также была отменена терапия сульфасалазином. При определении дальнейшей тактики ведения больной Д. рассматривались различные терапевтические стратегии.

Согласно существующим клиническим рекомендациям [5], препаратом первой линии для лечения больных ЮРА является метотрексат. В случае неэффективности местной терапии ревматоидного увеита рекомендовано назначение циклоспорина А. Таким образом, с одной стороны, больной Д. было показано назначение комбинированной терапии метотрексатом в сочетании с циклоспорином в течение минимум трех месяцев. С другой стороны, неуклонное прогрессирование сустав-

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии адалимумабом у больной Д.

Показатели	Декабрь 2009 г.	Январь 2010 г.	Февраль 2010 г.	Март 2010 г.	Апрель 2010 г.
	до назначения адалимумаба	через 2 нед	через 6 нед	через 10 нед	через 14 нед
Длительность утренней скованности, мин	120	0	0	0	0
Число суставов с активным артритом, абс.	13	4	0	0	0
Число суставов с ограничением функции, абс.	13	4	0	0	0
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	8	5	3	0	0
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	1,7	1,1	0,8	0,6	0,5
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,34	4,77	4,42	4,52	4,66
Гемоглобин, г/л	106	125	116	124	128
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	13,9	8,6	7,8	6,5	7,6
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	538	297	256	304	276
СОЭ, мм/ч	49	17	3	7	6
СРБ, мг/л (норма < 5 мг/л)	36	7,6	1	1	1

Примечание.
ВАШ — визуальная аналоговая шкала.



ного синдрома (быстрая трансформация олигоартрита в тяжелый полиартрит с формированием сгибательных контрактур), острое течение двустороннего увеита с риском снижения остроты зрения вплоть до полной слепоты, а также высокие лабораторные показатели активности заболевания, определяли необходимость более активной терапевтической тактики.

Быстрый терапевтический эффект, по данным мировой литературы [6–8], а также по нашим данным [9, 10], достигается при применении ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α . На тот период времени в нашем арсенале имелись 2 препарата: химерные и человеческие моноклональные антитела к ФНО α . Проанализировав ситуацию, приняв во внимание сочетанное поражение суставов и глаз, мировой и собственный опыт лечения данной патологии, было принято решение о назначении человеческих антител к ФНО α — адалимумаба (Хумира, «ЭББОТ»).

Адалимумаб является генно-инженерным моноклональным антителом к ключевому провоспалительному цитокину — ФНО α . Адалимумаб состоит из белка полностью идентичного человеческому. Препарат блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО α . В настоящее время адалимумаб зарегистрирован в США и странах Европы для лечения больных ЮРА. Эффективность и безопасность препарата адалимумаб прошли экспертизу в Институте доклинической и клинической экспертизы лекарственных средств ФГУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора от 27 апреля 2010 г. (№ 61771). По результатам экспертизы рекомендовано разрешить применение адалимумаба у больных ЮРА с возраста 13 лет.

В мире имеется большой положительный опыт применения адалимумаба для лечения воспалительных ревматических заболеваний на основании данных, полученных в результате рандомизированных многоцентровых плацебоконтролируемых испытаний. Опыт применения адалимумаба при ювенильном артрите насчитывает более 5 лет. В 2004 г. было начато многоцентровое открытое исследование эффективности адалимумаба у 177 больных ювенильным идиопатическим артритом в возрасте от 4 до 17 лет. Все дети были с полиартикулярным вариантом заболевания. Критериями включения больных в данное исследование была неэффективность терапии метотрексатом и нестероидными противовоспалительными препаратами. Через 16 нед от начала лечения адалимумабом 30% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) было достигнуто у 88% детей, получавших монотерапию препаратом, и у 95% пациентов, лечившихся адалимумабом в сочетании с метотрексатом; 70% улучшение было зарегистрировано у 70% больных, включенных в исследование [11].

Позже тем же коллективом авторов были представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого 48-недельного исследования, в котором оценивалась эффективность и безопасность лечения адалимумабом у больных ювенильным идиопатическим артритом [12]. В данное исследование вошли пациенты, участвовавшие в открытом испытании, у которых было достигнуто 30%

Рис. 3. Функциональная способность височно-нижнечелюстных суставов до (А) и через 8 нед лечения адалимумабом (Б)



Рис. 4. Функциональная способность кистей до (А) и через 8 нед лечения адалимумабом (Б)

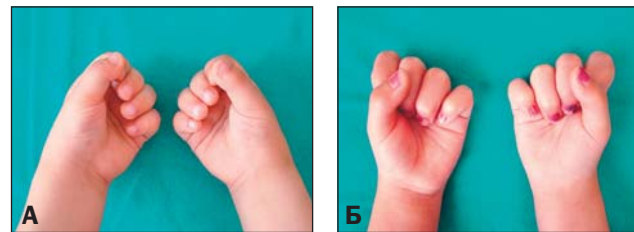
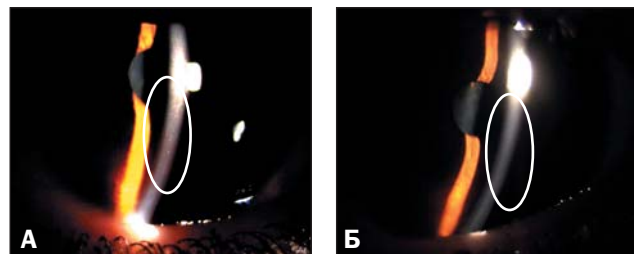


Рис. 5. Множественные преципитаты радужной оболочки правого глаза до начала лечения (А) и их исчезновение через 8 нед лечения адалимумабом (Б)



улучшение по педиатрическим критериям АКР. Во время двойной слепой фазы исследования больные были рандомизированы на две группы. Больные первой группы получали терапию адалимумабом, а больные второй группы — плацебо. Результаты исследования показали, что к концу 16-недельного периода открытой начальной фазы исследования ответы по педиатрическим критериям АКР были следующими: у 83% больных было зарегистрировано 30% улучшение, у 74% — 50% улучшение и у 52% — 70% улучшение. У пациентов, лечившихся адалимумабом, соответствие педиатрическим критериям АКР 30/50/70 на 48 нед (окончание двойной слепой фазы) было статистически значимо выше. Было показано, что независимо от сопутствующей терапии метотрексатом применение адалимумаба давало быстрое



и существенное улучшение состояния у детей с активным ювенильным артритом.

В июне 2006 г. были представлены результаты пилотного исследования эффективности адалимумаба у 21 пациента с ювенильным идиопатическим артритом и передним увеитом [13]. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 13,5 лет. Длительность заболевания колебалась от 2,5 до 14,6 лет, в среднем — 10,1 года. Заслуживает внимания тот факт, что 95% больных до начала терапии адалимумабом лечились другими блокаторами ФНО. На момент включения в исследование у одной трети пациентов наблюдалось обострение только увеита, у одной трети — только артрита, и у одной трети — увеита и артрита. У 18 детей из 21 (86%) был выявлен двусторонний увеит. Продолжительность терапии адалимумабом составила 17,5 мес. Результаты исследования показали, что снижение активности увеита было отмечено у 11 (53%) пациентов, у 4 (19%) детей не зарегистрировано никакой динамики, у 6 (28%) больных активность увеита выросла. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что адалимумаб может быть перспективным препаратом для лечения ювенильного артрита и увеита.

В том же году были опубликованы результаты 1,5-летнего применения адалимумаба при увеитах различной этиологии [14]. В исследование вошло 14 детей, из них — 11 девочек и 3 мальчика, средний возраст составил 11,5 лет (от 4 до 9 лет). У 5 пациентов был диагностирован идиопатический увеит, у 9 — ревматоидный. Более чем у половины больных определялись повышенные сывороточные уровни антинуклеарного фактора. Все дети плохо отвечали на стандартную терапию увеита. Эффективность лечения адалимумабом оценивалась по динамике воспаления сосудистой оболочки глаза, внутриглазного давления, зрительной активности. Результаты исследования показали, что у 81% больных клеточное воспаление в передней камере глаза уменьшилось. В 17 из 26 пораженных глаз (65%) терапия адалимумабом привела к снижению воспалительной активности. У 4 пациентов (15%) не было отмечено никаких изменений. Лишь у 1 ребенка воспаление усилилось. У 8 больных адалимумаб индуцировал развитие полную ремиссию увеита. Улучшение зрительной активности было отмечено в 10 (7 пациентов) из 26 глаз,

острота зрения оставалась без изменений в 9 глазах. Лишь у 1 ребенка зрительная функция ухудшилась. У 11 из 14 детей (79%) удалось уменьшить дозу топических стероидов. Полностью отказались от местной терапии 4 из 14 больных (29%). Кортикостероиды для перорального приема были отменены двум из 3 детей, у одного ребенка доза глюкокортикоидов была снижена.

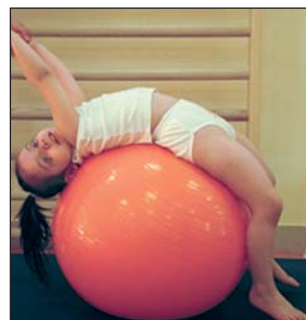
В дальнейшем в ряде исследований была также показана высокая эффективность адалимумаба у детей с ювенильным артритом и увеитом, рефрактерным к стандартной противоревматической терапии [15, 16].

Российский опыт применения адалимумаба в детской ревматологической практике наряду с клиническими примерами [17–19] представлен исследованием эффективности и безопасности препарата в терапии 16 пациентов с различными вариантами ювенильного артрита, рефрактерного к стандартной иммуносупрессивной терапии и инфликсимабу [20]. Оценка эффективности лечения адалимумабом по педиатрическим критериям АКР показала, что через 4 нед терапии 70% улучшение было зарегистрировано у 4 из 16, а 50% улучшение — у 9 из 16 больных. После 12 нед терапии критериям 70% улучшения соответствовали уже 8 из 16 больных. У 6 из 7 пациентов, получавших терапию адалимумабом в течение 24 нед, отмечалась лекарственная ремиссия болезни. Лечение адалимумабом также обеспечило снижение активности увеита, улучшение зрительной функции, уменьшение частоты применения топических стероидов у большинства больных, включенных в исследование.

Адалимумаб больной Д. был назначен в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно. Назначение препарата было одобрено Ученым советом, локальным Этическим и Формулярным комитетами Научного центра здоровья детей РАМН. Ученый совет разрешил применение препарата адалимумаб у детей с ЮРА в ревматологическом отделении центра. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. С целью исключения туберкулеза перед назначением адалимумаба больной была проведена компьютерная томография органов грудной клетки: по данным исследования, очаговых и инфильтративных изменений в легких выявлено не было. После исключения туберкулеза была начата анти-ФНО терапия.

Анализ темпов развития терапевтического эффекта адалимумаба показал, что уже после первого введения препарата девочка стала более активной, через 2 нед лечения исчезла утренняя скованность (см. табл.), к 4 нед полностью купировались экссудативные изменения в пораженных суставах, значительно вырос объем движений в них (рис. 1Б, 2Б, 3Б, 4Б); через 6 нед нормализовались лабораторные показатели активности заболевания (см. табл.); через 8 нед при контрольном офтальмологическом исследовании была установлена ремиссия двустороннего увеита: исчезла конъюнктивальная инъектированность и светобоязнь, преципитаты на роговице не определялись (рис. 5Б). Лечение адалимумабом также оказало позитивное влияние на качество жизни больной, улучшило физическую активность и эмоциональное состояние (рис. 6).

Рис. 6. На фоне терапии адалимумабом значительно улучшился эмоциональный фон и качество жизни больной Д.



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

Наша миссия — помочь нашим детям
вернуться к счастливому детству



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

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



Девочка продолжает лечиться адалимумабом в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели в сочетании с метотрексатом в дозе 10 мг/м² поверхности тела в неделю в поликлинических условиях по месту жительства. Полностью отменена местная терапия топическими стероидами и НПВП. В настоящее время проведено 8 введений адалимумаба в дозе 40 мг. Единственным нежелательным явлением терапии является жжение в месте инъекции в течение нескольких минут после введения препарата. На фоне лечения адалимумабом состояние ребенка может быть расценено как неактивная болезнь.

Таким образом, анализ представленного клинического случая демонстрирует тяжелое быстро прогрессирующее течение ювенильного ревматоидного артрита с пора-

жением глаз, характеризующееся полиартикулярным поражением суставов, развитием двустороннего увеита, быстрой инвалидизацией и низким качеством жизни. Назначение биологического агента — адалимумаба индуцировало у ребенка полное восстановление функции во всех группах суставов, снижение лабораторных показателей активности болезни, ремиссию увеита и повышение качества жизни в короткие сроки. Необходимо отметить отсутствие серьезных нежелательных явлений на введение препарата. Полученные результаты свидетельствуют том, что выбор препарата был правильным и еще раз подтверждают высокую эффективность адалимумаба для лечения ЮРА и такого тяжелого, часто некурабельного проявления болезни как увеит, приводящего ребенка к слепоте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M. et al. Textbook of Pediatric Rheumatology 5th ed. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2005.
2. BenEzra D., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents // British J. Ophthalmology. — 2006; 89: 444–8.
3. Foster C.S. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis // Current Opin. Ophthalmol. — 2003; 14: 395–8.
4. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. — М.: ООО Триада, 2004. — 100 с.
5. Педиатрия / под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 432 с.
6. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study // Ann. Rheum. Dis. — 2003; 62: 245–7.
7. Corona F., Scarazatti M., Dell'erra L. et al. Active refractory juvenile idiopathic arthritis: treatment with infliximab. Efficacy and safety // Ital. J. Pediatr. — 2004; 30: 165–168.
8. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study // Ann. Rheum. Dis. — 2003; 62: 245–247.
9. Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И. и др. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (4): 42–50.
10. Alexeeva E.I., Lomakina O., Denisova R. et al. Safety and efficacy of adalimumab therapy for refractory juvenile idiopathic arthritis — associated chronic uveitis / Abstract in the 4rd Europaediatrics Congress — Moscow, Russia — 3–6 July 2009: 365 [R325].
11. Daniel J.L., Nicola R., Steven G. et al. Preliminary Data from the Study of Adalimumab in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Abstract presented at Pediatric American College of Rheumatology 2004; Presentation Number: 1096.
12. Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S. et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. — 2008; 359 (8): 810–20.
13. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis // Rheumatology. — 2008; 47: 339–344.
14. Vazquez-Cobian L.B., Flynn T., Lehman T.J.A. Adalimumab therapy for childhood uveitis // J. Pediatr. — 2006; 149: 572–575.
15. Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood // Br. J. Ophthalmol. — 2007; 91 (3): 319–24.
16. Diaz-Llopis M., Garcia-Delpech S., Salom D. et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study // J. Ocul. Pharmacol. Ther. — 2008; 24 (3): 351–61.
17. Лисицин А.О., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения адалимумаба у больной юношеским полиартритом с поражением глаз // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (5): 115–120.
18. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения адалимумаба у больного юношеским анкилозирующим спондилитом с поражением глаз // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (1): 135–141.
19. Лисицин А.О., Алексеева Е.И., Валиева С.И. и др. Опыт применения человеческих моноклональных антител к ФНО α у больной ювенильным ревматоидным артритом с увеитом // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (6): 151–157.
20. Алексеева Е.И., Лисицин А.О., Карагулян Н.А. и др. Адалимумаб: новые возможности лечения ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии — 2009; 8 (3): 88–94.

В.А. Кельцев, Л.И. Гребенкина

Самарский государственный медицинский университет

Эффективность циклоспорина при системном варианте ювенильного идиопатического артрита

Контактная информация:

Кельцев Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии Самарского государственного медицинского университета

Адрес: 443090, Самара, ул. Аэродромная, д. 43, тел.: (846) 373-70-95, e-mail: keltsev@mail.ru

Статья поступила: 30.11.2009 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

Представлено наблюдение тяжелого течения ювенильного идиопатического артрита у ребенка, обусловленного как основным заболеванием, так и неадекватной гормональной терапией. Лечение циклоспорином способствовало развитию клинико-лабораторной ремиссии заболевания, торможению процесса анатомической деструкции и активации репарации головки бедренной кости, костной ткани в ацетабулярной области подвздошной и седалищной костей.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, циклоспорин, лечение.

147

Одной из актуальных проблем современной ревматологии остается ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). Это обусловлено ростом распространенности указанного заболевания, выраженным ухудшением качества жизни больного при нем, высоким уровнем инвалидизации и социально-экономическими потерями для общества. В настоящее время в связи с отсутствием этиотропного лечения ювенильного идиопатического артрита сложной и нерешенной проблемой в детской ревматологии является выбор оптимального лечения для каждого пациента с ЮИА при учете возможных факторов, определяющих пути развития заболевания у данного ребенка. Многочисленные исследования ЮИА показали, что уже на ранних стадиях болезни в суставах возникают эрозивные изменения, в последующем непрерывно прогрессирующие. Современные методы обследования позволяют определить эрозивную деструкцию костей еще до появления изменений, обнаруживаемых с помощью обычной рентгенографии. Так, магнитно-резонансное исследование может выявить «костный отек» уже на 4-й неделе

после появления первых клинических признаков заболевания, что расценивается как ранний предвестник формирующихся эрозий костной ткани.

В терапии ЮИА используется широкий спектр противоревматических средств: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, хинолиновые производные, препараты золота, сульфасалазин, цитостатики, моноклональные антитела и др. Однако результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что ни один из применяющихся в настоящее время противоревматических препаратов I и II ряда не способен эффективно контролировать течение заболевания. Последнее подразумевает обеспечение препаратом максимального восстановления функции суставов, снижения активности воспалительного синовиита, а также замедления или существенного снижения скорости прогрессирования деструктивных изменений в суставах [1–4]. Замедление процесса костно-хрящевой деструкции в ряде случаев сочетается со снижением клинической активности заболевания и лабораторных показателей, например, при

V.A. Kel'tsev, L.I. Grebyonkina

Samara State Medical University

Effectiveness of cyclosporine in systemic type of juvenile idiopathic arthritis

This is a case report of severe juvenile idiopathic arthritis in child, conditioned as by main disease as by inadequate hormonal treatment. Therapy with cyclosporine furthered development of clinical and laboratory remission of disease, inhibition of process of anatomical destruction and activation of reparation of femoral head, bone tissue in acetabular region of iliac and sciatic bones.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, cyclosporine, treatment.



использовании метотрексата. При применении циклоспорина (Сандиммун Неорал, Новартис Фарма АГ, Швейцария) торможение деструктивного процесса в суставах чаще не коррелирует с активностью лабораторных показателей. Циклоспорин является циклическим полипептидом естественного происхождения, изолированным из мицелия 2 видов грибов, и относится к иммуносупрессантам селективного действия, избирательно угнетающим пролиферацию и функцию Т лимфоцитов, особенно хелперов. Циклоспорин проникает в клетку путем диффузии, связывается с цитоплазматическим белком циклофиллином, который рассматривается как внутриклеточный рецептор циклоспорина. Этот комплекс нарушает функцию ряда внутриклеточных регуляторных белков, особенно фосфатазы, что приводит к нарушению экспрессии генов, кодирующих синтез цитокинов. При этом происходит снижение продукции Т лимфоцитами и макрофагами интерлейкинов (ИЛ) 1, 2, 3, 4, 6, фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерферона γ . При назначении препарата наблюдается выраженный иммуносупрессивный эффект при отсутствии общего цитотоксического действия, в том числе — угнетения кроветворения. Циклоспорин не подавляет гемопоэз и не воздействует на функции фагоцитов, что обуславливает значительно меньшую, чем при использовании других иммуносупрессантов, частоту инфекционных осложнений. Циклоспорин оказывает ингибирующее влияние на иммунные клетки — хондроциты, остеокласты, остеобласты, которые способны самостоятельно продуцировать цитокины, стимулирующие процессы резорбции кости [5]. Он подавляет развитие экспериментального коллагенового артрита, стимулирует репарацию и нормализует процессы роста хряща и кости [6]. Назначение циклоспорина показано больным с полиартикулярным и системным вариантами ЮИА. Доза препарата — от 2,5 до 5 мг/кг в сутки в 2 приема. Циклоспорин оказывает отчетливое базисное действие, сопоставимое с таковым у солей золота и метотрексата. Благодаря своеобразию механизма действия препарат весьма эффективен у пациентов, резистентных к другим методам терапии.

К положительным качествам препарата следует отнести относительно быстрое развитие клинического эффекта (через 4–6 нед), низкую частоту цитопении и инфекционных осложнений, что, по-видимому, является отражением селективности иммуносупрессии, вызываемой препаратом.

Селективный иммуносупрессивный эффект циклоспорина, его влияние на деструктивные процессы при лечении ЮИА послужили основанием для публикации следующего клинического наблюдения.

Больной К., 17 лет. Клинический диагноз: ЮИА, системный вариант. Миокардит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия. Быстро прогрессирующее течение, серонегативный, активность II–III степени, рентгенологическая стадия III, функциональный класс III.

Ребенок от первой, нормально протекавшей беременности, роды срочные. Масса тела при рождении — 3500 г, длина — 51 см. Родители здоровы. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, частые острые респираторные инфекции (ОРИ). Аллергия не выявлена. Профилактические прививки — по возрасту.

Анамнез заболевания: В октябре 1994 г. У ребенка была травма левого голеностопного сустава. Через 2 мес на фоне ОРИ при аускультации выслушивается шум в сердце. При рентгенографии грудной клетки выявлен врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки?). Наблюдался амбулаторно кардиоревматологом в течение 6 мес. Состояние ребенка ухудшалось, нарастали слабость, недомогание, отмечены субфебрильная температура, артралгии. В 1995 г. направлен на стационарное лечение в детское отделение г. Шахтинска

(Казахстан), где был поставлен диагноз: «Ревматизм I, активная фаза II–III степени, эндомиокардит, недостаточность митрального клапана. Полиартрит. Недостаточность кровообращения 0 ст. Хронический декомпенсированный тонзиллит». Проведена антиревматическая терапия. Ребенок выписан из стационара, продолжал получать 20 мг преднизолона, рекомендовано ежемесячное введение Бициллина-5. На фоне гормональной терапии состояние ребенка стабилизировалось. Однако через 5 мес родители самостоятельно отменили прием преднизолона, после чего состояние больного резко ухудшилось, суставной синдром рецидивировал, появились мелкопятнистая сыпь, фебрильная температура, слабость, недомогание, гепатоспленомегалия. Ребенок направлен в детское отделение стационара г. Караганды (Казахстан), где исключался острый лейкоз. При выписке из стационара поставлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, суставно-висцеральная форма. Недостаточность митрального клапана. Полиартрит. Гепатоспленомегалия. Лимфаденопатия. Активность III степени. ФНС I ст.». Амбулаторно назначен преднизолон в дозе 20 мг. Со слов родителей, преднизолон ребенок получал нерегулярно, так как они боялись осложнений гормональной терапии. Лабораторные показатели свидетельствовали о высокой активности воспалительного процесса; суставной синдром нарастал.

Родители переехали на постоянное место жительства в Самару в октябре 1999 г. Впервые ребенок поступил на обследование и лечение в детское кардиоревматологическое отделение Самарского областного клинического кардиологического диспансера в ноябре 2000 г. Состояние при поступлении тяжелое: поражены все суставы верхних и нижних конечностей, шеи, челюсти, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, мелкопятнистая сыпь, фебрильная температура. Лабораторные показатели: СОЭ — 65 мм/ч, анемия, гиперлейкоцитоз, острофазовые показатели дезорганизации соединительной ткани превышали нормативные в 3–4 раза. В связи с тяжелым состоянием пациенту назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут, метотрексат — 10 мг 1 раз в неделю, диклофенак натрия, пульс-терапия по 500 мг метилпреднизолона + 10 мг метотрексата № 5; внутрисуставно вводили бетаметазон, проводилась симптоматическая терапия. Ребенок был выписан; удовлетворительное состояние обеспечивал прием 10 мг метотрексата 1 раз в неделю и 20 мг преднизолона. В 2001 г. при попытке родителей самостоятельно прекратить прием преднизолона у ребенка развился «синдром отмены». При поступлении состояние тяжелое, практически все суставы поражены, резкие боли в правом тазобедренном суставе (больной не мог передвигаться без костылей), гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, пневмонит, кандидоз, гипохромная анемия, СОЭ — 65 мм/ч, гиперлейкоцитоз, гипертромбоцитемия, метаболический алкалоз, гипокалиемия, повышение уровня мочевины, креатинина, ЛДГ, КФК, миоглобина в крови. При рентгенографии тазобедренных суставов выявлен асептический некроз головки правой бедренной кости. Проведена комплексная терапия: пульс-терапия метилпреднизолоном + 10 мг метотрексата, преднизолон в дозе 30 мг/сут перорально. Однако в связи с непереносимостью и побочными эффектами от метотрексата был назначен сульфасалазин в возрастной дозировке, из НПВП получал диклофенак натрия внутримышечно, затем переведен на селективный препарат — нимесулид (2 раза в сутки). Переведен в местный санаторий «Волжские зори» для детей с патологией костно-суставной системы, где находился в течение 3 мес. В ноябре 2002 г. поступил в стационар в тяжелом состоянии (после перенесенной ОРИ и самостоятельной отмены преднизолона родителями ребенка) с явлениями полиартрита, контрактурами в мелких суставах кистей рук, стоп,



Сандиммун® Неорал® – рациональный выбор для базисной терапии ревматоидного артрита



Раннее начало
лечения



Активное
динамическое
наблюдение



Комбинированная
терапия



Сандиммун®
Неорал®

ССАНДИММУН® НЕОРАЛ® (SANDIMMUN® NEORAL®)
САНДИММУН® (SANDIMMUN®)

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Циклоспорин, Сандиммун Неорал®, Капсулы мягкие 10 мг; 25 мг; 50 мг и 100 мг. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл, Сандиммун®, Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл (содержит полиоксизтилированное касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; профилактика отторжения аллотрансплантатов solidных органов: почек, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы; профилактика и лечения болезни «трансплантат против хозяина» (БТХ); для Сандиммуна Неорала — лечение отторжения трансплантата у больных, ранее получавших другие иммунодепрессанты. Для Сандиммуна Неорала — лечение эндогенных увеитов; нефротического синдрома, тяжелой формы активного ревматоидного артрита; тяжелой формы псориаза; тяжелой формы атопического дерматита. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от показаний и пути введения. См. инструкцию по применению препарата. **ПЕРЕХОД ОТ САНДИММУНА К САНДИММУНУ НЕОРАЛУ.** Рекомендуемое соотношение доз составляет 1:1. См. инструкцию по применению препарата для соблюдения специальных мер по обеспечению безопасности применения в трансплантологии и при аутоиммунных заболеваниях. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспорино или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксизтилированному касторовому маслу (например, Кремофор® ЕЛ). **ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ.** Сандиммун Неорал должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, концентрацию липидов в крови, концентрацию циклоспорина в крови. Следует избегать избыточной иммуносупрессии, поскольку это может привести к развитию лимфопролиферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, а также повысить риск развития инфекционных заболеваний. Реактивация полиомавирусной инфекции из латентного состояния может приводить к развитию полиомавирусной нефропатии (особенно ассоциированной с ВК-вирусом) или мультифокальной лейкоэнцефалопатии, обусловленной JC вирусом. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и избегать повышенной инсоляции. Не следует использовать калийсберегающие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать потребления с пищей большого количества калия. Рекомендуется мониторирование концентрации калия и магния в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при лечении больных с гиперурикемией, в случаях вакцинации (следует избегать применения живых аттенуированных вакцин), при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий; при одновременном назначении с лекардилином. Опыт применения у детей ограничен. Для Сандиммуна Неорала при показаниях, не связанных с трансплантацией: соблюдать осторожность при нарушениях функции почек (для нефротического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, пациентов пожилого возраста. Не следует

применять при беременности за исключением случаев крайней необходимости. При лечении Сандиммуном и Сандиммуном Неоралом следует отказаться от грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Аминогликозиды, амфотерицин В, цитрофлюксацин, ванкомицин, мепфалац, триметоприм (+сульфаметоксазол), НПВП, блокаторы гистаминовых H2-рецепторов, такролимус, нифидипин, перкардин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колхицин, дигоксин, этопозид, зверолimus, сиролimus, репаглинид, производные фибровой кислоты, кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, эритромицин, азитромицин, кларитромицин, пероральные контрацептивы, дилтиазем, нифедипин, верапамил, метоклопрамид, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амидарон, холиевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз, иматиниб, нефазодон, барбитураты, карбамазепин, окскарбазепин, фенитон, рифампицин, нафиллин, сульфадимидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, зверобой продырявленный, тиклопидин, сульфенипризон, тербинафин, бозентан, калийсберегающие препараты или препараты калия, метотрексат. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушения функции почек, повышение артериального давления, тремор, головная боль, гиперлипидемия. Часто: нарушение функции печени, гипертрихоз, гипертрофия десен, парестезия, чувство усталости, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипонатриемия, мышечные судороги, миалгия. Иногда: признаки энцефалопатии, такие как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, ажитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мочежелезная атаксия, увеличение массы тела, отеки, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Редко: панкреатит, нарушение менструального цикла, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, моторная полинейропатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия. Очень редко: отек зрительного нерва, включая диск зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии. При внутривенном введении Сандиммуна в отдельных случаях отмечались анафилактические реакции. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** Сандиммун, Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл в ампулах по 1 мл по 10 шт. в упаковке, Сандиммун Неорал, Капсулы 10 мг по 60 шт. в упаковке, Капсулы 25 мг по 50 шт. в упаковке, Капсулы 50 мг по 50 шт. в упаковке, Капсулы 100 мг по 50 шт. в упаковке. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 50 мл во флаконе по 1 шт. в упаковке. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

САНДИММУН®

Новartis Фарма АГ, Швейцария

САНДИММУН® НЕОРАЛ®

Раствор для приема внутрь

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма С.А.С., Франция

Капсулы

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия

Упаковано Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия или ЗАО «Скопинский фармацевтический завод», Россия

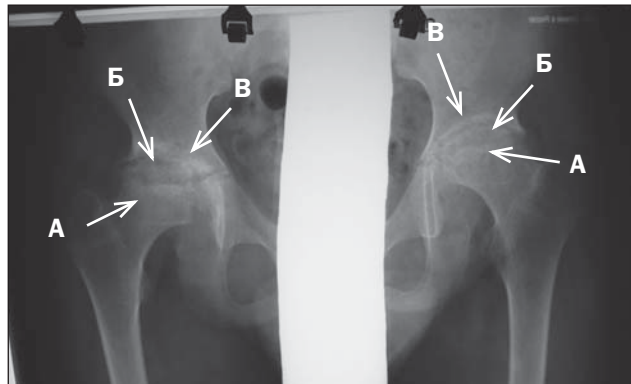
NOVARTIS
INFECTIOUS DISEASES,
TRANSPLANTATION
& IMMUNOLOGY

ООО «Новartis Фарма»
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел. (495) 967-1270, факс (495) 967-1268.
<http://www.novartis.ru>

Неорал
ЦИКЛОСПОРИН



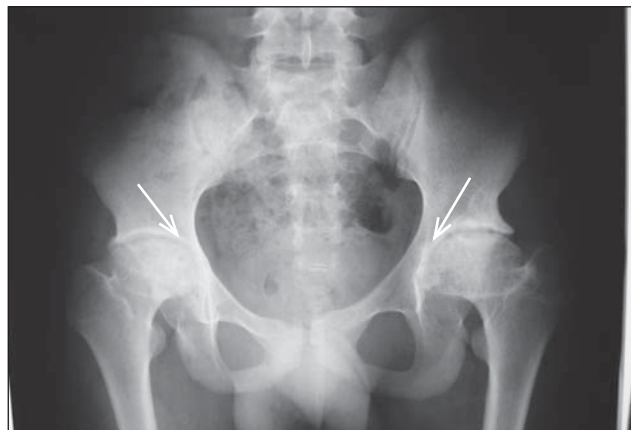
Рис. 1. Рентгенограмма области тазобедренных суставов (ноябрь 2002 г.)



Примечание.

Стрелками отмечены неоднородность костной структуры костей сустава (А), неровность и прерывистость контура головки (Б), нарушение конгруэнтности сустава (В).

Рис. 2. Рентгенограмма тазобедренной области (ноябрь 2006 г.)



Примечание.

Стрелками указаны контрактуры тазобедренного сустава.

лучезапястных и голеностопных, резкими болями в обоих тазобедренных суставах. Больной был неспособен самостоятельно передвигаться, отмечались гепатоспленомегалия, фебрильная температура, миокардит. Лабораторные показатели подтвердили высокую степень активности воспалительного процесса: СОЭ — 72 мм/ч, гиперлейкоцитоз, гипертромбоцитемия, повышение острофазовых показателей крови. Иммунологические показатели крови высокие: CD4+ — 66% (норма — 35%), CD8+ — 11% (норма — 22,5%), CD4+/CD8+ — 6,0 (норма — 1,7), CD95+ — 78%

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия: Аутоиммунные болезни. — М., 2002. — С. 127.
2. Кельцев В.А. Ювенильный идиопатический артрит. — Самара: Содружество, 2005. — 214 с.
3. 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

(норма — 27,5%); ИЛ 1 β — 148 пг/мл (норма — 47 пг/мл), ИЛ 6—65 пг/мл (норма — 7,5 пг/мл), ФНО α — 127 пг/мл (норма — 43 пг/мл). На рентгенограмме тазобедренных суставов — уплотнение крыши вертлужных впадин с краевыми остеофитами, сужение суставных щелей. Головка правого тазобедренного сустава деформирована, имела множественные сливные очаги кистозной перестройки костной ткани, образующие в краевых отделах глубокие узур. Этим обусловлены неоднородность костной структуры, неровность и прерывистость контура головки, нарушение конгруэнтности сустава (рис. 1). Ребенку было проведено интенсивное лечение, включавшее пульс-терапию метилпреднизолоном, НПВП, внутрисуставные инъекции бетаметазона, симптоматические средства; начат прием циклоспорина из расчета 5 мг/кг в сутки, преднизолон — по 15 мг/сут. После проведенного лечения состояние больного улучшилось. В дальнейшем пациент получал лечение только циклоспорином, преднизолон в течение 1 года был отменен.

В отделение пациент поступал для коррекции лечения 2 раза в год в состоянии медикаментозной клинико-лабораторной ремиссии. При очередной госпитализации в ноябре 2006 г. состояние относительно удовлетворительное, но отмечалась задержка физического развития: масса тела — 39,5 кг, рост — 151 см. Контрактуры в суставах сохранялись (рис. 2). Жалобы на боли в области тазобедренных суставов отсутствовали, костылями не пользовался. При рентгенологическом обследовании тазобедренных суставов отмечена выраженная (по сравнению с предыдущей рентгенограммой) положительная динамика в виде восстановления костно-хрящевой структуры ткани головки правой бедренной кости. Контур ее стали более ровные, четкие, прослеживаются по всей поверхности. Структура костной ткани более однородная.

Таким образом, тяжесть состояния ребенка была обусловлена как основным заболеванием, так и неадекватным отношением родителей к гормональной терапии, что приводило к обострению заболевания и ухудшению его прогноза. Циклоспорин назначен ребенку на поздних сроках заболевания (оно длилось уже 8 лет). Тем не менее, лечение циклоспорином способствовало развитию клинико-лабораторной ремиссии системного варианта ЮИА, торможению прогрессирования анатомической деструкции и активации репарации головки бедренной кости, костной ткани в ацетабулярной области подвздошной и седалищной костей, отсутствию признаков прогрессирования контрактур в суставах кистей рук, локтевых и голеностопных суставов. Полученные данные свидетельствуют о контролирующем влиянии циклоспорина (Сандиммун Неорал) на течение ЮИА у данного больного. За весь период наблюдения побочных эффектов при лечении циклоспорином не отмечено. С учетом результатов данного клинического наблюдения, по-видимому, циклоспорин следует назначать на ранних стадиях заболевания. Это позволит в более ранние сроки индуцировать клинико-лабораторную ремиссию ЮИА и предупредить развитие его осложнений.

том // Вопросы современной педиатрии (Приложение). — 2006; 5 (2): 19–27.

4. Edmonds J., Scott D., Furst D. et al. Antirheumatic drugs: A proposed new classification // Arthritis Rheum. — 1993; 36: 336–339.
5. Russell R. Bone Cell Biology. The role of cytokines and other mediators // Osteoporosis / Ed. R. Smith. London: Royal College of Physicians. — 1990. — P. 9.
6. Del Pozo E., Elford P., Perrelet R. et al. Prevention of adjuvant arthritis by cyclosporine in rats // Sem. Arthr. Rheum. — 1992; 21 (3): 23.

Ю.Л. Солдатский¹, В.В. Володькина¹, С.А. Клочков², И.А. Строганов², Е.К. Онуфриева²

¹ Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

² Детская городская клиническая больница св. Владимира, Москва

Агенезия трахеи

Контактная информация:

Солдатский Юрий Львович, доктор медицинских наук, профессор кафедры болезней уха, горла и носа ММА им. И.М. Сеченова

Адрес: 107014, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3, тел.: (499) 268-84-81, e-mail: ysoldatsky@mail333.com

Статья поступила: 30.01.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

В статье приведены основные данные литературы, посвященные редкой, потенциально несовместимой с жизнью аномалии строения дыхательных путей — агенезии трахеи. Представлены два клинических наблюдения новорожденных с этой патологией.

Ключевые слова: агенезия трахеи, трахеопищеводный свищ.

Агенезия трахеи — редкая аномалия строения дыхательных путей, в преобладающем большинстве случаев с летальным исходом, основным анатомическим признаком которой является полное или частичное отсутствие проксимального отдела трахеи в сочетании с различными нарушениями взаиморасположения трахеобронхиального дерева и пищевода, а также наличием трахеопищеводного или бронхопищеводного свища [1, 2]. Известно, что те или иные пороки развития органов дыхания встречаются у 1 ребенка из 1000. Частота возникновения агенезии трахеи составляет 1:50000 новорожденных [3], хотя эти данные представляются несколько завышенными, так как в мировой литературе описано всего около 150 наблюдений родившихся живыми детей с указанной патологией [4]. В связи с крайней редкостью аномалии, ее основные симптомы (выраженная дыхательная недостаточность вплоть до асфиксии и афония с рождения) редко соотносят с агенезией трахеи; зачастую диагноз устанавливают только на аутопсии.

Впервые агенезия трахеи описана W.A. Payne в 1900 г. (цит. по [5]). Эта аномалия крайне редко бывает изолированной; сопутствующие пороки развития других органов и систем обнаруживают у 90% больных. Обычно выявляют пороки развития сердечно-сосудистой системы (врожденные пороки и гипоплазию сердца, аномалии магистральных сосудов и др.), позвоночника, желудочно-кишечного тракта (атрезия двенадцатиперстной кишки и ануса и др.), мочевыводящей системы

(аномалии строения почек и мочеточников, агенезия одной или обеих почек и др.) и т.д. [6, 7]. Полагают, что агенезия трахеи может сочетаться с VATER или VACTERL-синдромом, которые включают дефекты позвоночника, пороки сердца, атрезию ануса, трахеопищеводный свищ, атрезию пищевода, аномалии строения почек и лучевой кости [5, 8, 9]. Наиболее часто агенезии трахеи сопутствует трахеопищеводный свищ; заболевания без трахеопищеводного или бронхопищеводного свища единичны [10, 11]. У 1/3 больных обнаруживают также различные аномалии строения гортани [6]. Описан случай рождения ребенка с сочетанием агенезии трахеи, атрезии пищевода и наличием проксимального и дистального бронхопищеводных свищей [1].

Этиология заболевания изучена недостаточно. Пороки развития дыхательной и пищеварительной систем, а именно агенезия трахеи, пищевода, трахеопищеводный свищ, задняя гортанно-трахеопищеводная расщелина, по-видимому, имеют общую природу. Нижние дыхательные пути (гортань, трахея, бронхи) и легкие формируются на 3-й нед гестации и представляют собой срединную гортанно-трахеальную щель на каудальном конце вентральной стенки примитивной глотки. На 4-й нед эмбриогенеза эта щель образует выпячивание на наружной поверхности примитивной глотки, которое в процессе роста в вентрокаудальном направлении приобретает форму трубки (гортанно-трахеальный вырост), расположенной в передней части туловищной кишки. Гортань и трахея возникают из передневерхней

151

Yu.L. Soldatskiy¹, V.V. Volod'kina¹, S.A. Klochkov², I.A. Stroganov², Ye.K. Onufriyeva²

¹ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

² St. Vladimir Children's Clinical Hospital, Moscow

Agnesia of trachea

The article presents basic literature data on rare, potentially incompatible to life malformation of airways — agnesia or trachea. Two clinical descriptions of newborns with this pathology are presented.

Key words: agnesia of trachea, tracheoesophageal fistula.



части энтодермальной трубки, которая на 4-й нед внутриутробной жизни разделяется на 2 цилиндра: из вентрального формируются гортань и трахея, из каудального — пищевод. Это происходит путем продольного выбухания эпителия, по мере разрастания которого формируется эпителиальная трахеопищеводная перегородка; из нее позднее образуется разделительная стенка между гортанью, трахеей и пищеводом. Деление энтодермальной трубки на гортань, трахею и пищевод завершается на 33 сутки гестации. В норме ларинготрахеальная трубка растет быстрее, чем пищевод, и в ее нижнем отделе на 4–5 нед гестации формируются зачатки легких [12, 13]. Наиболее интенсивный рост дыхательной трубки происходит на 3–4 нед гестационного периода. По-видимому, мутагенные факторы, воздействующие на плод на 3–6 нед гестации, приводят к возникновению этой аномалии развития. Возможно, редкость агенезии трахеи связана с тем, что воздействие повреждающего фактора или возникновение генных мутаций на этих сроках гестации приводят к развитию грубых аномалий других органов и систем и внутриутробной гибели плода [3]. Общепринятой является классификация агенезии трахеи, предложенная J. Floyd и соавт. [14]. На основании взаиморасположения трахеобронхиального дерева и пищевода выделены 3 анатомических типа порока. При 1-м типе отсутствует проксимальный отдел трахеи, а короткий участок дистальной ее части сообщается с пищеводом посредством свища. При 2-м типе имеются нормально сформированные главные бронхи, бифуркация трахеи; трахеопищеводный свищ располагается в области бифуркации трахеи. При 3-м типе трахея полностью отсутствует, а главные бронхи по отдельности сообщаются с пищеводом. Приблизительно у половины больных встречается агенезия трахеи 2-го типа [6], хотя наблюдались случаи агенезии трахеи без сообщения ее с пищеводом [10]. Пренатальная диагностика заболевания вызывает значительные трудности. Практическое отсутствие пренатальной симптоматики и специфических визуальных признаков, которые можно было бы дифференцировать при обследовании беременной женщины, являются причиной отсутствия верного диагноза и принятия своевременных мер по предотвращению необратимого развития гипоксии головного мозга [1]. К диагностическим методам агенезии трахеи у новорожденного следует отнести эндоскопическое, рентгенологическое, ультразвуковое обследование, компьютерную томографию и аутопсию [15]. Новорожденный с агенезией трахеи с первых минут жизни требует специализированного ухода в связи с недоношенностью, гипоксией, наличием сердечнолегочной недостаточности, сочетанием множественных пороков развития дыхательной, пищеварительной, мочеполовой систем, незрелостью структур и функции головного мозга. Единственным возможным способом интубации таких детей является введение трубки через пищевод, что сопряжено с определенными трудностями. Хирургическое лечение агенезии трахеи в большинстве случаев невозможно даже теоретически и вопрос о потенциальной возможности хирургического лечения крайне сложен и дискуссионен, хотя в литературе описан случай длительного выживания ребенка с агенезией трахеи при использовании эзофагеального стента, предотвращающего коллапс пищевода. Ребенок был выписан из клиники с самостоятельным дыханием в возрасте 10 мес, что позволило авторам рекомендовать этот метод как потенциально возможный для длительного поддержания стабильности функции дыхательных путей у больных с агенезией трахеи [2].

В связи с крайней редкостью патологии представляем 2 собственных наблюдения новорожденных с агенезией трахеи.

Мальчик П., родился 24.08.2001 г. Ребенок от 4-й беременности, протекавшей с прогрессирующим многоводием в III триместре, 2-х плановых преждевременных оперативных родов (гестационный возраст 35–36 нед). При рождении состояние очень тяжелое, оценка по шкале Апгар — IV балла; масса тела — 2200 г, длина — 41 см; при рождении крика не было; интубирован с трудом; проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ); атрезия ануса, крипторхизм. На 1-е сутки жизни переведен в отделение реанимации ДГКБ св. Владимира (Москва). При поступлении состояние очень тяжелое. Кома. Брадикардия — до 100 сердечных сокращений в минуту. При ИВЛ экскурсии грудной клетки симметричны, удовлетворительные. Аускультативно дыхание прослушивалось во всех отделах легких с большим количеством проводных хрипов. Из интубационной трубки аспирировалось большое количество отделяемого. Показатели кислотно-основного состояния (КОС) свидетельствовали об их субкомпенсированных сдвигах.

При прямой ларингоскопии: интубационная трубка в пищеводе. Наружное кольцо гортани, вестибулярные и голосовые складки не изменены, голосовые складки подвижны. В подскладковом отделе — атрезия просвета. Попытки интубации трахеи безуспешны. Пальпаторно трахея не определяется. Учитывая невозможность интубации трахеи, решено продолжать ИВЛ через трахеопищеводный свищ.

По жизненным показаниям под наркозом произведены лапаротомия, наложение гастростомы и колостомы. В послеоперационном периоде состояние крайне тяжелое, с его отрицательной динамикой. Кома, зрачки широкие, гипотермия до 34,2°C. Цианоз на фоне ИВЛ нарастает до тотального. Брадикардия — до 40 сердечных сокращений в минуту. Над всей поверхностью легких проводные хрипы, при аспирации — большое количество отделяемого. По данным КОС — некомпенсированный газовый ацидоз (рН 6,505; рСО₂ — 153,5 мм рт. ст.; рО₂ — 33,0 мм рт. ст.). 26.08.2001 г. — остановка сердца. Реанимационные мероприятия эффекта не дали. Зафиксирована смерть ребенка в возрасте 1 сут 23 ч жизни.

На аутопсии: труп ребенка мужского пола с атрезией ануса. Яички в малом тазу. При исследовании органов дыхания выявлено, что верхний и средний отделы гортани сформированы правильно. На расстоянии 0,5 см ниже голосовых складок гортань слепо заканчивается. Трахеи нет. Правый и левый главные бронхи сообщаются между собой на уровне предполагаемой бифуркации трахеи. В правом главном бронхе свищ диаметром 0,25 см, сообщающийся с пищеводом. Легкие сформированы правильно, плотноватой консистенции, на разрезе желтоватосерые, с поверхности разреза стекает мутная жидкость. Аномалий развития других органов не выявлено.

Заключительный патолого-анатомический диагноз: множественные врожденные пороки развития: агенезия трахеи (2-й тип). Атрезия гортани. Бронхопищеводный свищ. Атрезия ануса. Крипторхизм. Смерть ребенка наступила от двусторонней абсцедирующей аспирационной пневмонии.

Девочка Н., родилась 23.06.2009 г. Ребенок от 2-й беременности, самостоятельных родов (гестационный возраст — 36 нед). В отделение реанимации ДГКБ св. Владимира доставлена на 3-м часу жизни на ИВЛ. При поступлении состояние очень тяжелое. При попытке самостоятельных вдохов — западение всех уступчивых





мест грудной клетки. Интубационная трубка в пищеводе. Установлен желудочный зонд. При самостоятельном дыхании через естественные пути выраженная инспираторная одышка. Из интубационной трубки аспирируется большое количество слизистой мокроты с геморрагическим компонентом.

Данные прямой ларингоскопии: вход в гортань сформирован правильно, видны голосовые складки, гортань заканчивается слепо.

При рентгенографии с контрастированием и использованием эндоскопической техники контрастное вещество выполняет слепо заканчивающуюся гортань. Дистальный конец определяется на уровне позвонка С4. Пищевод в среднем отделе расширен до 1,5 см. На уровне Th5–6 отмечается наличие бронхиального дерева: выявляется верхний главный бронх. Ниже Th6 данная трубка сообщается с желудком. Контрастное вещество поступает по ходу петель кишечника. При попытке введения контрастного вещества в трахею заполняется лишь ее дистальный отдел. Заключение: рентгенографическая картина агенезии трахеи.

При спиральной компьютерной томографии отмечаются признаки агенезии трахеи (рис.).

УЗИ головного мозга: признаки незрелости структур мозга, перивентрикулярного отека, перивентрикулярного кровоизлияния I степени справа в стадии тромба. УЗИ сердца: Эхо-признаки дефекта межпредсердной перегородки, мышечного дефекта межжелудочковой перегородки.

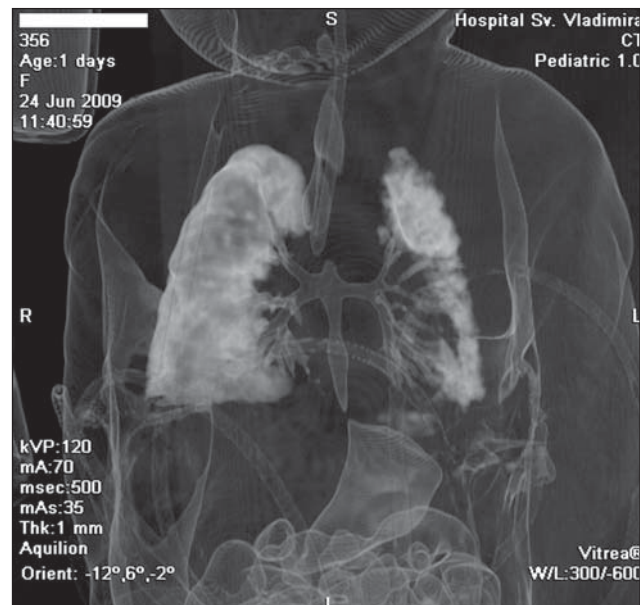
Учитывая полученные данные, хирургическая коррекция выявленных дефектов трахеи и пищевода невозможна. Больная признана инкурабельной. Смерть ребенка зафиксирована на 4-е сутки жизни.

Заключительный патолого-анатомический диагноз: Множественные врожденные пороки развития: агенезия трахеи (1-й тип); атрезия гортани; трахеопищеводный свищ; дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородок. Короткий кишечник (толстая кишка 32 см, тонкая — 92 см). Геморрагический синдром, массивное кровоизлияние в дыхательные отделы легких и в боковые желудочки головного мозга, отек головного мозга. Недоношенность. Гипотрофия. Смерть ребенка наступила от легочно-сердечной недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Demircan M., Aksoy T., Ceran C., Kafkasli A. Tracheal agenesis and esophageal atresia with proximal and distal bronchoesophageal fistulas // J. Pediatr. Surg. — 2008; 43 (8): 1–3.
2. Watanabe T., Okuyama H., Kubota A. et al. A case of tracheal agenesis surviving without mechanical ventilation after external esophageal stenting // J. Pediatr. Surg. — 2008; 43 (10): 1906–1908.
3. Felix J.F., van Looij M.A., Puijsten R.V. et al. Agenesis of the trachea: Phenotypic expression of a rare cause of fatal neonatal respiratory insufficiency in six patients // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 2006; 70 (2): 365–370.
4. Heimann K., Bartz C., Naami A. et al. Three new cases of congenital agenesis of the trachea // Eur. J. Pediatr. — 2007; 166 (1): 79–82.
5. Hill S.A., Milam M., Manaligod J.M. Tracheal agenesis: diagnosis and management // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 2001; 59 (1): 63–68.
6. van Veenendaal M.B., Liem K.D., Marres H.A. Congenital absence of the trachea // Eur. J. Pediatr. — 2000; 159 (1–2): 8–13.
7. Hirt-Armon K., Pober B.R., Holmes L.B. Type III tracheal agenesis with familial tetralogy of Fallot and absent pulmonary valve syndrome // Am. J. Med. Genet. — 1996; 65 (4): 266–268.

Рис. Спиральная КТ грудной клетки (3D реконструкция)

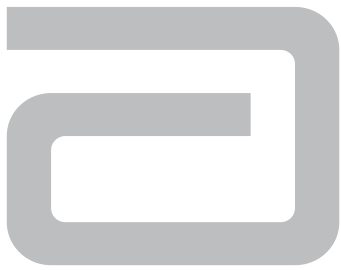


Примечание.

Определяются слепо заканчивающаяся гортань, интубационная трубка в просвете пищевода, бифуркация трахеи.

Таким образом, ввиду крайне редкого выявления агенезии трахеи, сведения, касающиеся этиологии, классификации, клинических особенностей, диагностики, осложнений заболевания, носят фрагментарный характер и, безусловно, нуждаются в дополнительном изучении. Анализ результатов собственных клинических наблюдений 2-х больных с агенезией трахеи позволяет нам, как и большинству авторов, столкнувшихся с этой проблемой, констатировать тяжесть патологии, обычно сочетающуюся с другими пороками развития, и выраженные практические трудности лечения и ведения детей с описанной аномалией.

8. Wei J.L., Rodeberg D., Thompson D.M. Tracheal agenesis with anomalies found in both VACTERL and TACRD associations // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 2003; 67 (9): 1013–1017.
9. Kanu A., Tegay D., Scriven R. Bronchial anomalies in VACTERL association // Pediatr. Pulmonol. — 2008; 43 (9): 930–932.
10. De Luca D., De Carolis M.P., Capelli A. et al. Tracheal agenesis without esophageal fistula: genetic, resuscitative, and pathological issues // J. Pediatr. Surg. — 2008; 43 (1): 29–32.
11. Mar S., Essex C. Type 2 tracheal agenesis without tracheoesophageal fistula // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 1997; 39 (2): 159–161.
12. Henick D.H., Holinger L.D. Laryngeal development // Pediatric Laryngology and bronchoesophagology. — Philadelphia — NY: Lippincott-Raven, 1997: 1–17.
13. Holzman R.S. Anatomy and embryology of the pediatric airway // Anestes. Clin. North. Am. — 1998; 16 (4): 707–727.
14. Floyd J., Campbell D.C., Dominy D.E. Agenesis of the trachea // Am. Rev. Respir. Dis. — 1962; 62 (7): 557–560.
15. Davidson M.G., Coutts J., Bell G. Flexible bronchoscopy in pediatric intensive care // Pediatr. Pulmonol. — 2008; 43 (12): 1188–1192.



У недоношенных детей особые потребности

Забота о недоношенном малыше – это сложная задача, требующая значительных усилий. При ее решении необходимо уделять большое внимание индивидуальным потребностям каждого ребенка в питании.



Теперь есть питание, которое им отвечает

Компания Abbott Nutrition представляет инновационную двухэтапную систему вскармливания недоношенных детей для применения в родильных домах и стационарах, а также после выписки в течение первого года жизни.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

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

1. O'Connor DL, et al. Pediatrics. 2001; 108:350-371; 2. TPAN – Total Potentially Available Nucleosides; 3. Leach J.L., et al., Am J Clin Nutr 1995; 61:1224-30; 4. Schaller J.P., et al. Pediatr Res 56:883-890, 2004; 5. Koo W.W.K., et al. Pediatrics v. 111 no 5 p. 1017-1023; 6. Robbins ST, Beker LT. Infant feedings: Guidelines for Preparation of Formulas and Breastmilk in Health Care Facilities. http://www.eatright.org/cps/rde/xchg/ada/hs.xml/nutrition_1562_ENU_HTML.htm; 7. Centers for Disease Control and Prevention. 2001. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5114a1.htm>. Accessed 6/16/09; 8. US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Nutritional Products, Labeling and Dietary Supplements. <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/Product-SpecificInformation/InfantFormula/AlertsSafetyInformation/ucm111299.htm>. Accessed 10/20/09; 9. Carver et al., Pediatrics. 2001; 683-689; 10. Aggett P.J., et al., JPN 42:596-603, 2006
Similac Special Care произведен в Канаде. Свидетельство о гос. регистрации: № 77.99.19.5.У.2376.4.10 от 16.04.2010 г.
Similac NeoSure произведен в Испании. Свидетельство о гос. регистрации: № 77.99.19.4.У.8819.9.09 от 16.09.2009 г.



Инновационная двухэтапная система вскармливания недоношенных детей

Новинка!

Similac Special Care – новый уникальный продукт для использования **в родильных домах и стационарах**, отвечающий особым потребностям недоношенных детей:

- Имеет оптимальную калорийность и витаминно-минеральный состав
- Содержит систему **IQ** – уникальную комбинацию длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот
- Способствует развитию головного мозга и зрения¹
- Содержит комплекс нуклеотидов **TPAN**^{2,3} для развития иммунной системы ребенка⁴
- Содержит специально разработанную смесь растительных жиров без добавления пальмового масла, способствующую оптимальному усвоению кальция и жирных кислот⁵

! Эффективность и безопасность применения **Similac Special Care** подтверждена более чем в 55 клинических исследованиях

! **Similac Special Care** соответствует рекомендациям FDA, ADA и CDC по замене сухих смесей для кормления недоношенных детей в ОИТ на жидкие смеси⁶⁻⁸

Similac NeoSure – новый продукт, специально разработанный для питания недоношенных детей **после выписки** из родильного дома в течение первого года жизни:

- Способствует интенсивному росту⁹
- Содержит систему **IQ** (уникальная комбинация арахидоновой (AA) и докозагексаеновой (DHA) кислот), способствующую развитию головного мозга и зрения
- Способствует минерализации костной ткани⁵
- Содержит больше белков, витаминов и минеральных веществ, чем обычные смеси для здоровых детей
- Содержит комплекс нуклеотидов для укрепления иммунной системы ребенка⁴
- Содержит уникальную смесь растительных жиров без содержания пальмового масла, способствующую оптимальному усвоению кальция и жирных кислот⁵

! Недоношенные дети после выписки из стационара должны получать специализированную смесь в течение первого года жизни (ESPGHAN Committee on Nutrition)¹⁰



Abbott
Nutrition

О.А. Рычкова, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова, А.А. Бельтикова

Тюменская государственная медицинская академия

Диспансерное наблюдение детей, перенесших менингококковую инфекцию

Контактная информация:

Рычкова Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами детских инфекций, иммунологии и аллергологии Тюменской государственной медицинской академии

Адрес: 625002, Тюмень, ул. Одесская, д. 52, тел.: (3452) 50-83-02, e-mail: richkovaoa@mail.ru

Статья поступила: 29.04.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

156

Устранение иммуногенных сдвигов у детей, развившихся вследствие перенесенных инфекционных заболеваний, существенно отстает от клинического выздоровления, причем, чем тяжелее заболевание, тем длительнее этот процесс. Иммунологическая дисфункция у реконвалесцентов является патогенетической основой неблагоприятного течения периода реабилитации [1–3].

Целью настоящего исследования явилось обоснование системы диспансерного наблюдения за детьми, перенесшими генерализованные формы менингококковой инфекции.

Проведено катамнестическое наблюдение за 128 пациентами в возрасте от 1 до 18 лет, болевшими генерализованными формами менингококковой инфекции, из них мальчиков было 72 (56%), девочек — 56 (44%). В возрасте до 1 года было 36 (28%), от 1 до 3 лет жизни — 28 (22%), от 4 до 10 лет — 24 (19%), от 11 до 18 лет — 40 (31%) детей. Наблюдение проводилось в течение 3 лет после начала болезни, для анализа использовались данные анкет родителей и карты диспансерного наблюдения. В контрольную группу были включены дети, не болевшие острыми инфекционными заболеваниями в течение 6 мес до начала исследования, не имеющие в анамнезе рецидивирующие и/или хрониче-

ские воспалительные процессы и/или аллергические болезни. Всего в контрольную группу вошли 69 детей, из них детей раннего возраста (до 3 лет включительно) было 24 (35%), в возрасте 4–10 — 24 (35%), 11–18-летних — 21 (30%); мальчиков было 38 (55%), девочек — 31 (45%).

Иммунологическое обследование проводилось в динамике: в период реконвалесценции (на 19–21 сутки заболевания) и в периоде диспансерного наблюдения (через 1 год после клинического выздоровления). Концентрация сывороточных иммуноглобулинов (Ig) класса М определялась методом радиальной диффузии в геле (по Манчини); уровень среднемолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — по величине оптической плотности (далее — ед. опт. пл.) образца после осаждения белков 5%-м раствором полиэтиленгликоля (по методу Осипова С.Т., 1977). Исследование выполнено на базе лабораторно-диагностического отделения ГЛПУ ТО «Перинатальный центр» г. Тюмени. Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью пакета программ, интегрированных в Microsoft Office XP, и пакета программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического

O.A. Rychkova, E.A. Kashuba, T.G. Drozdova, A.A. Bel'tikova

Tyumen State Medical Academy

Observation of children experienced meningococcal infection



значения $\pm$ стандартное отклонение. Проверка гипотезы о равенстве средних проводилась с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия качественных показателей оценивались с помощью критерия Пирсона χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Исследование иммунного статуса у детей раннего возраста (до 3-х лет) на 19–21 день заболевания выявило повышение уровня IgM (255 ± 27 мг/% по сравнению со 100 ± 3 мг/% у детей контрольной группы сопоставимого возраста; $p < 0,001$) и концентрации среднемолекулярных ЦИК ($29,8 \pm 3,2$ ед. опт. пл. по сравнению с $7,6 \pm 0,9$ ед. опт. пл. в контрольной возрастной группе; $p < 0,001$). На 19–21 день менингококковой инфекции показатели IgM у детей в возрасте 4–10 лет (191 ± 17 мг/%) и у пациентов 11–18 лет (317 ± 26 мг/%) были выше, чем у лиц контрольной группы сопоставимого возраста (у детей 4–10 лет — 121 ± 6 мг/%, у 11–18-летних — 121 ± 8 мг/%; $p < 0,05$). У пациентов в возрасте 4–10 и 11–18 лет в период реконвалесценции менингококковой инфекции выше был и уровень среднемолекулярных ЦИК ($17,1 \pm 1,6$ и $54,3 \pm 4,2$ ед. опт. пл. по сравнению с $12,0 \pm 0,5$ ед. опт. пл. у детей контрольной группы). Сохраняющиеся иммунологические изменения в виде повышенного уровня IgM и среднемолекулярных ЦИК в периоде реконвалесценции могут свидетельствовать о пролонгировании иммунологической активности. В последующем эта избыточная активация иммунной системы может явиться патогенетической основой для формирования иммунной патологии, что может потребовать проведения длительной диспансеризации больных, перенесших менингококковую инфекцию.

В ходе диспансерного наблюдения (в течение 1 года) у 54 (42%) детей, перенесших менингококковую инфекцию, выявлены: повторные острые респираторные инфекции (ОРИ — более 6 случаев в год) зарегистрированы у 23 (41%) детей, сочетание повторных ОРИ с рецидивирующими бронхитами и бронхообструктивным синдромом — у 13 (24%), с патологией ЛОР-органов — у 9 (17%) пациентов. Рецидивирующие заболевания кожи и слизистых были выявлены в 9 (17%) случаях, генерализованная инфекция (гнойный бактериальный менингит) развилась у 1 (1,8%) ребенка. Среди реконвалесцентов менингококковой инфекции с проявлениями иммунодефицита детей в возрасте до 1 года было 18 (33%), 1–3 лет —

16 (30%), 4–10 лет — 8 (15%), 11–18 лет — 12 (22%) пациентов. Повторные ОРИ выявлены у 31 из 64 детей раннего возраста, рецидивирующие ячмени, фурункулы только у детей старше 4 лет.

В стационаре, к моменту выписки ребенка важно выработать рациональную программу диспансеризации с обеспечением преемственности на последующих этапах. С этой целью необходимо иммунологическое обследование больного с менингококковой инфекцией перед выпиской. В качестве основных критериев целесообразно использовать показатели IgM и среднемолекулярных ЦИК, что позволяет определить диагностическую тактику ведения пациента в амбулаторно-поликлинических условиях. При наличии гиперпродукции IgM и ЦИК на 19–21 сутки болезни рекомендуется повторение исследования через 6 мес. Интерпретацию результатов определения IgM и ЦИК необходимо проводить с учетом возраста больных. При отсутствии клинических проявлений иммунодефицита у больных в течение 1 года проведение иммунокоррекции не требуется. В случае нормализации иммунологических показателей (уровень IgM и среднемолекулярных ЦИК) на 19–21 день от начала заболевания больной выписывается для дальнейшего диспансерного наблюдения у педиатра-инфекциониста. При сохранении существенных изменений показателей иммунограммы необходимо направлять ребенка на консультацию к клиническому иммунологу для решения вопроса о иммунореабилитации. Мониторинг иммунологических показателей осуществляется 1 раз в 6 мес на втором году и 1 раз в год на третьем году наблюдения.

Таким образом, учитывая угрозу формирования постинфекционной иммунной патологии у детей, перенесших менингококковую инфекцию, схема проведения диспансерного наблюдения должна включать: на 1-м этапе — иммунологическое обследование перед выпиской из стационара (19–21 сут) с определением уровня IgM и среднемолекулярных ЦИК; на 2-м этапе (через 6 мес) — осмотр педиатра с определением клинических признаков иммунной патологии (частые ОРИ, рецидивирующие бронхиты и заболевания ЛОР-органов, рецидивирующие гнойные процессы). При их наличии и выявлении отклонений в иммунологических показателях показано дальнейшее диспансерное наблюдение с участием врача-иммунолога и проведение индивидуальной иммунологической реабилитации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Щеплягина Л.А., Чернов В.М., Круглова И.В., Деягин В.М. Возрастные особенности иммунитета у детей: Лекция для врачей. — М.: Анита-пресс, 2008. — 36 с.
2. Голубева Л.Г., Доскин В.А., Макарова З.С. Диспансеризация, лечение и реабилитация детей раннего и дошкольного возраста:

Руководство для врачей детских поликлиник. — М.: Владос-пресс, 2008. — 492 с.

3. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.

К 65-й годовщине Победы в Великой Отечественной войне

Г.Л. Микиртичан

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Характеристика патологии и организация питания детей в Ленинграде в годы Великой Отечественной войны

Контактная информация:

Микиртичан Галина Львовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гуманитарных дисциплин и биоэтики
Санкт-Петербургской Государственной педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 542-55-65, e-mail: glm306@yandex.ru

Статья поступила: 31.03.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

158

С первых дней Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.) Ленинград оказался в исключительно тяжелых условиях. Все тяготы, сопровождающие войну такого масштаба, усугублялись блокадой города. Ленинградцы пережили страшный голод, холод, нервный стресс, причем наиболее важным фактором, определившим судьбу жителей, стал именно голод, а не бомбежки, артобстрелы и сражения [1]. В городе осталось около 400 тыс. детей, из них более 12 тыс. в возрасте до 3 лет.

Полномасштабный острый голод охватил Ленинград зимой 1941–1942 гг. Продовольственный паек не мог покрыть даже самые минимальные потребности организма. Огромные трудности были связаны с питанием детей. Со 2 сентября дети получали по 300 г хлеба; с 12 сентября норма выдачи хлеба была снижена для всех групп населения, при этом без изменения оставлена только детям — 300 г. Уже в октябре–ноябре норма постепенно снизилась до 125 г. С 25 декабря 1941 г. началась прибавка выдачи хлеба, и норма для детей

стала составлять 200 г; с 24 января 1942 г. — 250 г; с 11 февраля — 300 г; с 22 февраля — 400 г [2].

В период блокады все дети независимо от возраста прикреплялись к молочной кухне при детской поликлинике для получения питания. Недостаток топлива, воды, электроэнергии, посуды создавал дополнительные трудности. Сотрудники молочных кухонь по возможности старались наладить бесперебойную работу. Все смеси отпускались только кипячеными. В 1942 г. 23 молочные кухни отпускали около 60 тыс. порций в день.

С началом действия «дороги жизни» через Ладожское озеро, позволившей пополнить запасы продовольствия в городе, по решению горкома партии стали организовываться столовые различного профиля. Одними из первых создавались столовые для школьников. 19 января 1942 г. было открыто 30 столовых для 30 тыс. школьников в возрасте 8–12 лет.

В стационары города стали поступать дети, состояние которых часто было очень тяжелым. О характере патологии ленинградских детей в наиболее тяжелый период

G.L. Mikirtichan

St.-Petersburg State Pediatric Medical Academy

**Characteristics of pathologies and nutrition organization
in Leningrad during Great Patriotic War**



блокады можно судить хотя бы по тому, что целый ряд болезней стал большой редкостью, например, дети в это время почти не болели крупозной пневмонией, ревматизмом, ангинами, скарлатиной. С другой стороны, значительные изменения отмечались в самом течении некоторых заболеваний: если одни болезни приняли более доброкачественный характер (например, скарлатина), то другие протекали весьма тяжело. Одно из первых мест среди заболеваний этого периода занял туберкулез.

Ведущую роль в организации помощи детям и изучении детской патологии сыграл Ленинградский педиатрический медицинский институт (ЛПМИ, ныне — Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия), не прекращавший ни на один день педагогической, научной, лечебной и организационной деятельности. Директором института была талантливая организатор здравоохранения — профессор Ю.А. Менделева.

Количественное и качественное недоедание, длительное переохлаждение, физическое переутомление и нервное перенапряжение отрицательно сказывались на здоровье детей. Такие показатели здоровья детей, как физическое развитие (в том числе и новорожденных), мертворождаемость, заболеваемость изучались действительным членом АМН СССР С.А. Новосельским, профессорами А.Н. Антоновым, М.Я. Слуцким и др.

В этот период резко снизилась рождаемость: если в 1940 г. она составляла 25,1 на 1000 населения, то в 1941 г. — 22,7, а в 1942 г. — всего 6,4 [3]. Дети, родившиеся в конце 1941 — начале 1942 гг. от сильно истощенных матерей, были маловесными и отличались крайне низкой жизнеспособностью; регистрировалось большое количество преждевременных родов. Средняя масса новорожденных понизилась более чем на 600 г, средний рост — на 2 см. У матерей, как правило, было очень скудное количество молока, поэтому новорожденных уже в первые дни приходилось докармливать искусственными смесями, приготовленными из коровьего молока или его суррогатов (сгущенное коровье молоко, сухое молоко и т.д.). В совокупности с крайне неблагоприятными условиями для ухода за новорожденными это обуславливало высокую смертность младенцев в 1941–1942 гг. Значительная часть детей погибла от таких заболеваний, как склерома, склередема, пневмония.

Резко пониженное питание наблюдалось и у детей дошкольного возраста. У 50–60% детей в детских садах имелись признаки дистрофии II–III степени. По данным медицинских осмотров, в некоторых школах до 96% детей страдали дистрофией и рахитом. Тенденция к улучшению показателей физического развития началась с 1943 г. По данным детских поликлиник, в 1945 г. уже 83–93% детей имели нормальное физическое развитие. Самым неблагоприятным по детской смертности был 1942 г., когда уровень ее (по сравнению с 1940 г.) возрос более чем втрое, но уже в 1945 г. показатель детской смертности был ниже довоенного уровня [3].

Патология ленинградских детей периода Великой Отечественной войны резко отличается от патологии, регистрировавшейся в довоенный период. Остро

наступившее и надолго затянувшееся количественное и качественное голодание, холод, физическое и нервное переутомление не могли не оказывать непосредственного или косвенного (через мать) влияния на ребенка. Отрицательные последствия этих воздействий были максимальными в первую военную зиму и весной 1941–1942 гг.; уже во второй половине 1942 г. они значительно ослабели; а 1943–1944 гг. могут быть названы годами ликвидации этих влияний и быстрого восстановления здоровья ленинградских детей [4].

Основную массу поступающих в стационары города составляли дети с явлениями алиментарной дистрофии, гипо- и авитаминозами. Высоким был показатель летальности. Так, в 1942 г. из числа тяжелобольных детей умерли 63,3%, с состоянием средней тяжести — 27,5%. Но постепенно, с улучшением больничного рациона питания и отработкой методики ведения таких больных, показатель летальности стал снижаться. Если в январе 1942 г. энергическая ценность больничного рациона составляла 1139 ккал, то в апреле — 2139, в июне — 2398, в июле — 2402, в декабре — 2781 ккал [5].

С дистрофией на почве недостаточного питания педиатры встречались и раньше, в 1918–1920 гг., когда наблюдали голодающих детей Петрограда и детей Поволжья. Кроме того, алиментарная дистрофия под названием «хронические расстройства питания» составляла важнейшую главу учения о больном ребенке раннего возраста. Но условия блокады, резкое ограничение и перебои с продовольствием в течение длительного времени внесли свои поправки. Ученые города основное внимание уделили клинической симптоматике алиментарной дистрофии, описанию изменений всех органов и систем, в том числе и биохимических показателей [6].

В связи с важностью этой проблемы при Ленинградском городском отделе здравоохранения создается Комиссия по изучению алиментарной дистрофии и авитаминозов, членом которой является А. Ф. Тур, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии ЛПМИ.

Голодание грубо нарушало все функции организма ребенка. Дети были лишены одного из основных факторов, обеспечивающего нормальный процесс роста, физическое и психическое развитие, — полноценного питания. Главное внимание педиатров в связи с этим было сосредоточено на детальном изучении клинической картины, лечении и профилактике дистрофии и авитаминозов.

А.Б. Воловик, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней ЛПМИ, отмечал, что «прежде всего, бросаются в глаза характерные изменения внешнего облика ребенка. Если в относительно легких вариантах дело идет лишь о более или менее значительном исхудании в связи с потерей некоторого количества подкожного жира, то в тяжелых случаях развивается глубокое истощение вплоть до настоящей кахексии» [7].

Наряду с кахексией, у детей с дистрофией отмечались и отеки — периферические (лица, кистей, стоп), полостные, а иногда те и другие одновременно; они оказывались очень упорными, не поддавались терапии. В зависимости от тяжести дистрофии наблюдались значительные изменения кожных покровов: бледная кожа, особенно у детей с отеками, являлась не только отра-



жением имеющейся анемии, но в еще большей мере — следствием вазомоторных расстройств. В ряде случаев наблюдалось мелкое, а иногда и крупнопластинчатое шелушение эпидермиса. Это было связано с сопутствующими гиповитаминозами, главным образом, связанными с недостатком/дефицитом витаминов группы В, доказательством чему служила эффективность соответствующей витаминотерапии. Нарушалась деятельность кожных, сальных и потовых желез, сильно уменьшалось потоотделение. Понижались резистентность и реактивность кожи, отсюда — большая частота отморожений зимой 1941–1942 гг., наблюдаемая у госпитализированных детей, а также крайне медленное заживление подвергшихся некрозу участков.

Ярко проявлялись симптомы вовлечения в процесс центральной нервной системы, что отражалось прежде всего на поведении ребенка. В большинстве случаев развивалось депрессивное состояние различной выраженности — от вялости и заторможенности до полной прострации. У некоторых детей появлялось более или менее выраженное возбуждение, иногда с тенденцией к явно агрессивным действиям и переходом в острый психоз.

Глубокая депрессия являлась одним из характернейших признаков тяжелой алиментарной дистрофии. Такие больные неподвижно лежали в постели, закрывшись с головой одеялом. Это не было связано с повышенной зябкостью, так как наблюдалось и в теплое время года.

Иногда при тяжелой дистрофии развивался своеобразный нервный симптомокомплекс, напоминающий кому или приступ эclamпсической уремии. Дети жаловались на сильную головную боль, повторную рвоту; затем появлялись тонические и клонические судороги с потерей сознания, которые повторялись несколько раз в день. Менингеальные симптомы были слабо выражены или отсутствовали, сухожильные рефлексы — обычно повышены, дермографизм смешанный и выражен слабо, со стороны других систем особых изменений не выявлялось. Указанный симптомокомплекс возникал как при сухой, так и при отеочной форме алиментарной дистрофии; общая его продолжительность колебалась от 2 до 4 дней. Терапия заключалась в проведении люмбальных пункций, ежедневных повторных внутривенных вливаний глюкозы с аскорбиновой кислотой и витамином В, клизм с хлоралгидратом. В 1-й половине 1942 г. многие дети погибали; на секции выявлялся выраженный отек мозга. Во 2-й половине 1942 г., как и в 1943 г., подобные случаи наблюдались гораздо реже, причем все больные выживали.

До войны педиатрам не приходилось встречаться с выраженными формами детского скорбута, они были мало знакомы с особенностями его клинического течения, особенно у детей раннего возраста (известна как болезнь Меллера–Барлоу). В течение 1942 г., например, в клинике факультетской педиатрии ЛПМИ болезнь Меллера–Барлоу была диагностирована у 190 детей из 500 с признаками скорбута. Самому юному пациенту было 3,5 мес, а самому старшему — 5 лет. Клинические симптомы этой формы заболевания не представляли каких-либо отличий в зависимости от возраста: за некоторое время до появления характерной припухлости в области той или иной

кости возникала болезненность, ограничение движений, ребенок терял аппетит, становился вялым, бледным, беспокойным.

Несомненно, большое значение при лечении дистрофий и авитаминозов имела диетотерапия, которая могла бы значительно сократить применение различных медикаментозных препаратов, трансфузий крови и т.д. Однако в период блокады выполнить это условие лечения детей оказалось наиболее сложно. Э.И. Фридман, возглавлявший в те годы кафедру факультетской педиатрии ЛПМИ, писал: «В первую очередь приходилось заботиться о достаточном калораже пищи, который покрывался главным образом углеводами. Пища по возможности обогащалась жирами и белками (консервированное молоко, казеин, соевый творог, яичный порошок и, в меньшей степени, мясо), а недостаток минеральных веществ в ней покрывался в известной мере костной мукой, препаратами кальция, фосфора, железа» [7].

Врачи и медсестры находили в себе силы проявлять любовь к детям. А.Ф. Тур писал: «Дети с явлениями алиментарной дистрофии нуждаются в особенно чутком, любовном и внимательном к себе отношении со стороны всего медицинского персонала; только при этом условии сравнительно легко удается добиться их доверия и повысить эмоциональный тонус, что тоже является одним из необходимых условий успешного лечения истощенного ребенка».

С осени 1942 г. возможности диетотерапии в клиниках ЛПМИ значительно расширились с новым урожаем овощей с огородов подсобного хозяйства, заготовкой витаминных соков и получением свежего коровьего молока для детей. Эта работа проводилась в сотрудничестве с Всесоюзным научно-исследовательским витаминным институтом (директор — проф. А.А. Шмидт), при консультировании проф. С.М. Рысса, что позволило обеспечить детей необходимыми лечебными витаминными препаратами.

Большая нагрузка была у сотрудников хирургической клиники ЛПМИ (Н.Э. Берг, Н.Е. Сурин, В.А. Штурм и др.), где оказывалась широкая хирургическая и ортопедическая помощь детям Ленинграда. Многие дети поступали с травмами, ожогами, ранениями, полученными при артобстрелах и бомбежках города. Менялся профиль офтальмологической патологии и ЛОР-болезней, появились дети с глазными и оториноларингологическими травмами.

Большинство детей, принятых в клинику детского туберкулеза ЛПМИ, наряду с туберкулезом страдали алиментарной дистрофией и скорбутом: это и обусловило особенности в течении детского туберкулеза, наблюдавшиеся во время блокады. Течение болезни усугубляли условия подвального помещения с исключением столь важного лечебного фактора, как свежий воздух, неполноценное питание детей, мало отвечавшее требованиям диеты туберкулезного больного (пища содержала мало жиров, белков и витаминов). Нацеленность врачей на алиментарную дистрофию и скорбут обуславливали отсутствие в диагнозе указаний на туберкулез, поэтому дети поступали в соматические отделения института, и только там у них обнаруживали туберкулезный процесс.



Сотрудники клиники туберкулеза детского возраста А.Э. Певзнер, С.Б. Адельберг, Ц.Л. Бибилова отмечали, что по сравнению с довоенным временем в 2,5 раза уменьшился процент локальных форм легочного туберкулеза; в то же время несколько увеличилась частота диссеминированного поражения легких и особенно тяжелых форм туберкулеза органов брюшной полости. Во всех возрастных группах повысилась летальность от туберкулеза, главным образом, среди детей дошкольного и школьного возраста.

Сложной в Ленинграде в период всей войны была эпидемиологическая обстановка. В первые месяцы войны в связи с быстрым продвижением фашистов первые эвакуированные из Ленинграда в Ленинградскую область были вынуждены вернуться в город [1]. Вместе с ними увеличился поток беженцев, численность населения возросла, что и привело к вспышке инфекционных заболеваний. Положение усугублялось тем, что при воздушных тревогах население укрывалось в бомбоубежищах (детские учреждения нередко полностью переходили на жизнь в бомбоубежищах). Скученность способствовала развитию эпидемий.

Вместе с тем особая обстановка Ленинграда блокадного периода создавала условия, тормозившие развитие инфекций: снижение рождаемости, сокращение и прекращение миграции населения, перевод детей почти полностью на интернатный быт, разрозненность детских контингентов и ограниченность встреч между ними.

Уровень заболеваемости различными капельными инфекциями был неодинаков. В октябре–ноябре 1941 г. наблюдалась вспышка кори, которая утихла в декабре, и на протяжении всего 1942 г. показатели заболеваемости оставались низкими [8].

По-иному можно характеризовать заболеваемость коклюшем в Ленинграде. Эта инфекция регистрировалась на протяжении всей войны; значительный подъем заболеваемости наблюдался в начале войны, еще более высокий — во второй половине 1942 г., а затем начался медленный спад, и во 2-й половине 1942 г. заболеваемость коклюшем оказалась ниже довоенной [9].

В период блокады отмечалась высокая заболеваемость дифтерией, которая в 1942 г. отличалась исключительно тяжелым течением [10].

Дизентерия (ведущий возбудитель — шигелла Флекснера) характеризовалась почти полным отсутствием инициальной токсемии, слабой выраженностью колитного синдрома, но склонностью к длительному, затяжному течению. Летальность была высокой, при этом ведущей причиной смерти были дистрофия в сочетании с авитаминозами (86% всех умерших).

Скарлатина блокадного периода протекала в основном в легкой форме при низких показателях заболеваемости. В.Н. Офицеров, доцент кафедры детских инфекционных заболеваний ЛПМИ, объяснял столь резкое изменение характера течения скарлатины качественным изменением питания населения по сравнению с довоенным уровнем. Питание с ограничением животных белков, по его мнению, не создавало склонности к проявлению реакций аллергической природы, оказывая как бы десенсибилизирующее влияние на инфекционные про-

цессы, в частности стрептококковой этиологии. С другой стороны, не исключалась возможность частичной потери вирулентности микробов в условиях значительно измененного состояния организма. Всех инфекционных больных в годы блокады обязательно госпитализировали.

Институт чутко реагировал на изменение обстановки в городе, разрабатывая необходимые в данный момент мероприятия. Так, в связи со случаями брюшного тифа у детей раннего возраста в 1942 г. была создана специальная прививочная комиссия во главе с А.Ф. Туром, в задачи которой входил контроль за проводившимися впервые в стране прививками против брюшного тифа детям с 2-летнего возраста.

С проблемой дистрофии, авитаминозов и вообще всей патологией детского возраста теснейшим образом связана проблема питания. Большая заслуга сотрудников института состояла в том, что эта проблема ни на час не уходила из поля их зрения. Для координирования вопросов, связанных с рациональным питанием детей в июне 1942 г., под председательством Ю.А. Менделевой и А.Ф. Тура при горздравотделе начал действовать Совет детского питания.

ЛПМИ также взял на себя разработку режима питания детей, введение новых блюд из различных заменителей и веществ, ранее не применявшихся для целей массового, особенно детского, питания. Функционировала молочно — пищевая станция, общее руководство которой осуществляли профессор А.Ф. Тур — заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и профессор кафедры М.Н. Небытова-Лукьянчикова — видный специалист по молоковедению. Работы вели С.И. Полякова, Н.В. Балинская, возглавлявшая отдел питания, В.Б. Киселева и другие сотрудники. Станция не прекращала своей деятельности и, невзирая на возникшие в связи с блокадой трудности в работе (перерывы в подаче воды; нарушение нормальной работы котельного и парового хозяйства; неполный, необычный ассортимент сырья; затруднения с транспортом), все прикрепленные к станции точки и контингенты детей удовлетворялись полностью всеми видами смесей. В эти годы было разработано 18 рецептов заменителей молока из сои, солода и других продуктов, что спасло жизнь многим детям [7]. В рацион питания были введены пищевое масло, выделенное из натуральной олифы, и витамин С из хвои, полученные на кафедре неорганической химии начальником химической лаборатории МПВО М.М. Котоном (в последующем член-корреспондент АН СССР, директор Ленинградского института высокомолекулярных соединений АН СССР).

Масштаб работы молочной станции в период войны характеризуют следующие цифры: если в довоенное время смеси № 3 готовили 90–100 л в сутки, то во время войны — 1500 л; каш готовили в довоенное время 30–40 л, во время войны — до 500 л.

Свой опыт молочная станция ЛПМИ немедленно передавала практическим учреждениям города и, наряду с чисто производственной работой, выполняла в период блокады весьма важные функции по повышению квалификации и подготовке кадров инструкторов и диетлаборантов.

В поэме Веры Инбер «Пулковский меридиан» есть строки, написанные после посещения ЛПМИ:



*Но встречный в одеяльце голубом,
Мальчишечка грудной, само здоровье,
Хотя не женским, даже не коровьим,
А соевым он вскормлен молоком.*

А. И. Микоян и А. Н. Косыгин, ознакомившись с материалами доклада проф. Ю. А. Менделевой «О дистрофии и ее последствиях для детей», сделанного в Москве на Ученом совете НКЗ РСФСР, подготовили специальное распоряжение (08.09.1943 г.), в соответствии с которым, для обеспечения свежим молоком малолетних детей и больных, пригородным совхозам Ленинграда было выделено 1000 голов молочного скота из Вологды и Ярославля. После прорыва блокады Ленинграда в январе 1943 г. его военное и экономическое положение начало меняться к лучшему. Приток людей из эвакуации носил еще ограниченный характер, и число детей Ленинграда на протяжении всего этого года увеличилось в основном за счет повышения рождаемости. По существу Ленинград продолжал оставаться замкнутым городом, это наложило отпечаток на характер заболеваемости детского населения, которая довольно существенно отличалась от таковой в 1942 г. Главным, без сомнения, было резкое уменьшение частоты алиментарной дистрофии у детей. По сравнению с 1942 г. летальность от тяжелой дистрофии снизилась почти в 10 раз и в последнем квартале 1943 г. дошла до нуля. Быстрее шло и выздоровление больных. Другой важной особенностью можно считать большое снижение частоты различных авитаминозов, особенно их выраженных и тяжелых форм. Из других соматических заболеваний следует отметить сокращение частоты бронхопневмоний у детей дошкольного и школьного возраста и некоторое учащение у них крупозной пневмонии. Чаще, чем в 1942 г., встречались эпидеми-

ческий цереброспинальный менингит у маленьких детей, а также стрептококковые инфекции, такие как ангина, отит, рожа, флегмона, стрептодермия.

Большие изменения претерпел в 1943 г. и туберкулез. Он стал приобретать «черты» довоенного времени. Уменьшилась частота тяжелых форм (казеозная пневмония, бурно текущий генерализованный и милиарный туберкулез). В связи с улучшением эпидемиологического благополучия города среди детского населения наблюдались низкая заболеваемость скарлатиной, отсутствие кори, резкое снижение заболеваемости дизентерией, уменьшение частоты коклюша и, наконец, падение показателя летальности от дифтерии. Это было достигнуто настойчивым проведением общих противоэпидемических мероприятий, широким охватом детей прививками против дифтерии, тифопаратифозной группы и дизентерии, изменением типа некоторых возбудителей болезни (например, дизентерии), повышением сопротивляемости организма. Одним из основных факторов стало улучшение питания. Хотя по качественному составу и ассортименту получаемое детьми питание еще отставало от норм довоенного времени, оно оказалось все же достаточным для того, чтобы изжить алиментарную дистрофию, особенно в ее выраженной и тяжелой форме. Повысился общий объем питания и удельный вес белкового компонента пищи, а также ее обогащение витаминами.

Работая в тяжелейших условиях, испытывая все тяготы блокады, врачи, медсестры, санитарки работали с полной самоотдачей, героически выполняли поставленную еще в начале войны задачу — не только сохранить жизнь и здоровье детей, но и добиться, насколько это возможно, их нормального физического и психомоторного развития.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жизнь и смерть в блокированном Ленинграде. Историко-медицинский аспект / под ред. Дж. Д. Барбер, А. Р. Дзенискевич. — СПб, 2001. — 265 с.
2. Павлов Д. В. Ленинград в блокаде. — М., 1969. — 84 с.
3. Новосельский С. А. Выживаемость и смертность детей до 1 года в Ленинграде в послеблокадном периоде. В сб.: Демография и статистика. — М., 1978. — С. 254.
4. Тур А. Ф. Алиментарная дистрофия у детей Ленинграда в 1941–1944 гг. / Вопросы педиатрии в дни блокады Ленинграда. — Сб. П.-Л., ЛГПМИ, 1946. — С. 5.
5. Гладких П. Ф. Здравоохранение блокадного Ленинграда. Изд. 2-е, перераб. и доп. — Л.: Медицина, 1985. — С. 87–88.
6. Хромов Б. М., Свешников А. В. Здравоохранение Ленинграда. — Л., 1969. — С. 90.
7. Вопросы педиатрии в дни блокады Ленинграда. Сборник № 1. Алиментарные дистрофии и авитаминозы у детей. — Л., ЛГПМИ, 1944. — С. 31–37, 48–53, 54–66.
8. Каушанская Б. Е. Угасание кори в период блокады Ленинграда и ее возникновение после снятия блокады / Труды Ленинградского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. — Л., 1948; 10: 340–368.
9. Каушанская Б. Е. Материалы по эпидемиологической характеристике коклюша в Ленинграде и меры борьбы с ним / Труды Ленинградского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. — Л., 1948; 10: 210–238.
10. Аншелес И. М. Эпидемиологическая характеристика Ленинграда за 40 лет Советской власти. Вопросы эпидемиологии и инфекционной патологии / Труды института эпидемиологии, микробиологии и гигиены им. Пастера. — Л., 1958; 18: 7–23.

А.В. Кузнецова

Казанская государственная медицинская академия

Неонатологические аспекты деятельности кафедры педиатрии и перинатологии Казанской государственной медицинской академии: история и современность

Контактная информация:

Кузнецова Алевтина Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии

Адрес: 420012, Казань, ул. Муштары, д. 11, тел.: (843) 562-52-66, e-mail: kuznetsova65@rambler.ru

Статья поступила: 26.04.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

Рост неонатальной заболеваемости, неоправданные потери жизнеспособных новорожденных детей и ранняя их инвалидизация требуют поиска новых форм организации пери- и неонатальной помощи, оптимизации качества профессиональной подготовки врачей по специальности «неонатология», изучения причин наиболее распространенной и управляемой патологии новорожденных, внедрения новых технологий в доклинической ее диагностике, профилактике, лечении и минимизации осложнений.

С 1990 г. на кафедре педиатрии № 2 (с 2009 г. — кафедра педиатрии и неонатологии) Казанского ГИДУВа (ныне ГОУ ДПО Казанская медицинская академия) был организован коллектив сотрудников (проф. А. В. Кузнецова, доцент Э. М. Шакирова и доцент, акушер-гинеколог Л. И. Мальцева), которому предстояло начать преподавание перинатальной медицины. Кроме раздела педиатрии кафедра готовила специалистов по актуальным направлениям перинатальной медицины и неонатологии с применением элементов модульного обучения. Научная программа включала разработку и внедрение в неонатальную практику новых методов диагностики и лечения наиболее распространенных и жизнеугрожаемых патологий новорожденных.

Первым этапом работы кафедры в этих направлениях стала подготовка сотрудников по перинатальной медицине в Ленинграде, Москве, США (Университет штата Мериленд 1992 и 1994 гг. — проф. А. В. Кузнецова), Германии (доцент Э. М. Шакирова) и привлечение к рабо-

чей группе преподавателей по неонатологии — выпускников ординатуры и соискателей кафедры (И. М. Абдуллин, Н. Л. Рыбкина) с последующей их стажировкой в перинатальном центре Университета штата Мериленд и в Зальцбурге на постоянно действующих семинарах по интенсивной терапии новорожденных. В это же время по инициативе кафедры из числа практических неонатологов, владеющих основами детской неврологии, была подготовлена в Москве специалист по ультразвуковой диагностике — Г. З. Юсупова, которая впервые в Казани стала проводить нейровизуализацию и скрининг органов брюшной полости у новорожденных детей и передавать свой опыт работы будущим специалистам в этой области, в том числе ассистенту кафедры, к. м. н. О. А. Степановой. Многолетние контакты сотрудников кафедры с учеными США и их безвозмездная спонсорская помощь (библиотека, в том числе учебники по реанимации новорожденных, обучающие манекены и муляжи, компьютеры и оргтехника, видеофильмы) способствовали оптимизации подготовки специалистов по неонатологии (сертификационный цикл) и перинатальной медицине в Казанской государственной медицинской академии (проведено 4 совместных обучающих семинара для акушеров-гинекологов, реаниматологов и неонатологов в Казани и других городах республики по интенсивной терапии новорожденных); уже в 1993–1994 гг. был внедрен протокол по реанимации новорожденных в родильном зале (принят в США и соответствует рекомендациям ВОЗ), в роддомах Казани и в Татарстане в целом (выезд-

163

A.V. Kuznetsova

Kazan State Medical Academy

Neonatalogical aspects of activity of Chair of Pediatrics and Neonatology, Kazan State Medical Academy: history and present



ные семинары сотрудников кафедры во все крупные города — Бугульму, Набережные Челны, Нижнекамск, Лениногорск). Весомый вклад в реальное становление перинатальной службы в Республике Татарстан внесли американские ученые — проф. I. Gewolb (неонатолог) и проф. D. Nagey (акушер) — они участвовали в закладке строительства перинатального центра на территории Республиканской клинической больницы (август, 1994), поддержали инициативу кафедры по открытию реанимационного отделения новорожденных в 1-й детской больнице г. Казани, являющейся клинической базой кафедры.

В осуществлении всей этой деятельности кафедра неизменно получала действенную поддержку ректора академии проф. М.К. Михайлова и министерства здравоохранения Республики Татарстан в лице министра К.Ш. Зыятдинова и заместителя министра Л.А. Никольской; кроме того, циклы по перинатальной медицине (как стационарные, так и выездные) проводились при участии сотрудников акушерских кафедр КГМА (доценты А.А. Хасанов, Л.М. Тухватуллина).

После открытия в 2001 г. отделения реанимации новорожденных в базовой больнице, имеющей и отделение патологии новорожденных на 60 коек, кафедра получила новые возможности для совершенствования учебного процесса: в программе аттестационных циклов для неонатологов (стационарных и выездных) был расширен модуль по реанимации новорожденных детей. Для этого были привлечены сотрудники кафедры анестезиологии и реаниматологии Казанской государственной медицинской академии (заведующий — д.м.н. проф. В.М. Белопухов), ассистенты — к.м.н. И.М. Абдуллин, занимавший в то же время должность зав. отделением реанимации новорожденных ДРКБ, затем С.А. Любин — зав. отделением реанимации новорожденных 1-й детской больницы г. Казани. Реанимационный модуль по неонатологии включал основные направления интенсивной терапии новорожденных по 2 составляющим — лекционный курс, семинары и практику в отделениях реанимации и патологии новорожденных и базовых родильных домах. Основными темами модуля были и остаются респираторная поддержка, инфузионная терапия и парентеральное питание, метаболические нарушения, мониторинг, шок, синдромная терапия, то есть те, что относятся к разделу «критической» неонатологии.

В последние годы в связи с требованиями времени и по предложению ВОЗ после обучения сотрудников отделения реанимации и автора этой статьи на семинарах по интенсивной терапии недоношенных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в Санкт-Петербурге (2006–2007 гг.) в реанимационный модуль преподавания на кафедре были введены новые темы — выхаживание недоношенных новорожденных с ЭНМТ, вопросы инфекционного контроля, аудита и этики в неонатологии. Кроме реанимационного модуля, циклы по неонатологии включают темы из разделов неонатальной пульмонологии, неврологии, кардиологии, нефрологии, лучевой диагностики, иммунологии, гематологии, фармакотерапии и детской хирургии, в том числе неонатальной кардиохирургии (заведующий — д.м.н., проф. Л.М. Миролюбов). В цикл первичной переподготовки по неонатологии включен расширенный раздел неонатальной неврологии с привлечением сотрудников кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии (заведующий — д.м.н. В.Ф. Прусаков), а также акушерский модуль, включающий ante- и интранатальные вопросы обеспечения профилактики патологии плода с участием сотрудников кафедры акушерства и гинекологии № 2 КГМА (заведующий — д.м.н. О.В. Чечулина).

В процессе сертификационного цикла на 1-м информационном семинаре проводится интервьюирование врачей-слушателей; после ознакомления с унифицированной программой выясняются темы, которые могут быть дополнительно обсуждены в ходе занятий. После лекций и семинаров слушатели цикла вместе с прикрепленным ассистентом курируют больных, участвуют в клинических конференциях и разборах, реферируют литературу и защищают конкретный реферат, трижды проходят тестирование (входной контроль, текущий и заключительный с собеседованием по окончании цикла).

Циклы по неонатологии (стационарные и выездные), проводимые кафедрой, всегда были востребованы; иногда из-за невозможности принять всех желающих врачей приходилось проводить внеплановые стационарные циклы. Кроме врачей Татарстана, на кафедру приезжают неонатологи из разных регионов России, в ординатуре обучаются и иностранные специалисты.

В последние годы по заявкам практического здравоохранения кафедра проводит 2-недельные (72 ч) циклы по неонатологии для участковых педиатров. Планируется проведение нового цикла для участковых педиатров — «Актуальные вопросы неонатологии, здоровый новорожденный ребенок». Кафедра располагает определенными возможностями для самообразования и самостоятельного обучения как сотрудников кафедры и базовой больницы, так и врачей циклов усовершенствования: выход в интернет; учебно-методические рекомендации Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины; учебники по реанимации новорожденных, изданные в США на русском языке; манекен и муляж головы новорожденного для освоения практических навыков реанимации (в том числе интубации трахеи); мультимедийное оснащение, видеофильмы по реанимации новорожденных; несколько тестовых компьютерных программ, включающих вопросы неотложной и реанимационной помощи новорожденным детям; а также руководства по неонатологии зарубежных авторов, проф. Н.П. Шабалова и других известных неонатологов России, Национальное руководство по неонатологии (под ред. акад. Н.Н. Володина, 2007 г.), другая специальная литература и современные педиатрические журналы. Это своеобразный учебно-методический и консультативный центр, куда обращаются неонатологи Казани и Республики Татарстан не только для пополнения своих знаний, но и с вопросами по разбору историй болезни, с отчетами о своей работе для представления на подтверждение или присвоение квалификационной категории по неонатологии, для рецензирования, которое проводится сотрудниками кафедры, с разбором положений и выводов отчета в присутствии его автора. Обсуждается вопрос о введении практики самоотчетов неонатологов с анализом своих ошибок в ведении новорожденных в роддоме, отделениях патологии и реанимации новорожденных детских больниц, что, несомненно, повысит профессиональную грамотность врачей и приблизит оценку квалификации специалистов в этой области к западным стандартам.

Кафедра является инициатором проведения секции неонатологов Татарстанского филиала Союза педиатров России. Она проводится 2–3 раза в год: непременно после ежегодных конгрессов педиатров России и Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, а также при необходимости; на секции обсуждаются новые материалы съездов и конгрессов, рекомендации по неонатологии или насущные вопросы местного плана. Секция имеет возможность распространения новых печатных изданий по разделам неонатологии, что также является одной из форм повышения квалификации врачей по данной специальности.





Научная направленность работы кафедры согласуется с требованиями современной неонатологии и имеет непосредственный выход в практику здравоохранения. В 90-е годы это касалось проблем профилактики врожденной патологии и заболеваемости новорожденных, матери которых были заняты на химическом производстве «Нижнекамскнефтехим» (аспирант И. В. Назарова), а также наиболее тяжелой и плохо управляемой в те годы патологии новорожденных в нашей стране — с респираторным дистресс-синдромом. Была предложена антенатальная профилактика дексаметазоном в сроки 28–30 нед гестации, обоснованная мониторингом гормональных параметров (уровень кортизола, тиреотропного гормона, T_3 , T_4) у беременных с угрозой прерывания (Н. Л. Рыбкина). В последующие годы был создан алгоритм лучевой диагностики поражений ЦНС у новорожденных с респираторными расстройствами (О. А. Степанова, Г. З. Юсупова и др.); разрабатывались и внедрялись в клиническую практику доклинические критерии диагностики некротизирующего энтероколита по показателям нейтрофильного фагоцитоза (И. М. Абдуллин) и ферментному спектру микрофлоры кишечника (А. А. Бабинцева); доклиническая диагностика пневмонии и ее осложнений при синдроме аспирации по состоянию эндотоксинемии в системе мать-ребенок (Л. А. Большакова) и клиническая диагностика бактериальной инфекции по тесту РСТ — прокальцитонин (С. А. Любин, А. А. Бабинцева, Л. А. Большакова и др.); шел поиск путей оптимизации интенсивной терапии (адекватная иммунозаместительная — иммуноглобулинами последних поколений для внутривенного введения) недоношенных детей при критических состояниях на фоне бактериальной инфекции. В настоящее время проводится исследование цитокинового статуса у новорожденных от матерей с хронической уроплазменной инфекцией в плане прогнозирования ее у ребенка и профилактики без использования антибиотиков в раннем неонатальном периоде (Т. Г. Фетисова). По материалам исследований опубликовано более 80 работ в отечественной и зарубежной печати. Сотрудники кафедры активно участвуют в работе ежегодной научно-практической межрегиональной конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском округе», проводимой КГМА и КГМУ (куратор, модератор и сопредседатель неонатальных секций в течение 6 лет — автор этой статьи).

Большая лечебно-консультативная и методическая работа сотрудников кафедры в отделениях патологии и реанимации новорожденных базовой больницы и роддомах Казани, постоянно совершенствующаяся подготовка кадров по неонатологии, внедрение новых научных разработок, аудита и элементов высокотехнологичной медицинской помощи в клиническую неонатальную практику способствовали снижению летальности новорожденных в отделениях реанимации 1-й детской больницы и младенческой смертности в Казани в 3 раза за последние 3 года за счет снижения неонатальной смертности.

В последние годы в поле зрения сотрудников кафедры находится проблема организации и оптимизации выживания недоношенных новорожденных детей с ЭНМТ на региональном уровне, создания в Казани единой службы последующего наблюдения (раннего сопровождения и катамнеза) и реабилитации детей с выявленной в неонатальном периоде патологией в целях минимизации дальнейших осложнений, профилактики ранней инвалидизации и медицинского обеспечения достойного качества жизни таких детей. В плане оптимизации преподавания неонатологии рассматривается возможность использования накопленного на кафедре опыта по применению интерактивного обучения врачей и телемедицины.

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

на правах рекламы

Открыта первая в России комната радости!

20 мая в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН общественная организация «Возрождение» совместно с Сергеем и Ириной Безруковыми в преддверии Международного дня защиты детей открыли первую в России комнату радости.

Открыл праздник **Александр Александрович Баранов** — главный педиатр РФ, академик, директор Научного центра здоровья детей РАМН, глава Попечительского совета общества «Возрождение», который поблагодарил всех, кто помог организовать этот праздник за доброе отношение к детям, проходящим лечение в центре.

Затем выступила директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения — профессор **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**. Она от всей души пожелала ребятам: «Когда вы станете взрослыми и выздоровеете, а я уверена, что так и будет, то обязательно вспоминайте этот день и ту радость, которую вам подарили другие люди. Постарайтесь сохранить в себе эту частичку счастья, чтобы однажды поделиться этим счастьем с тем, кто в этом будет очень нуждаться...».

В своем выступлении профессор **Екатерина Иосифовна Алексеева**, заведующая ревматологическим отделением, отметила, что Научный центр здоровья детей окажет достойную медицинскую помощь маленьким пациентам, но ускорить их выздоровление поможет любовь и радость, которую дарят детям окружающие люди.

Мэр города Москвы **Юрий Лужков** прислал личное поздравительное обращение, которое было зачитано по его поручению.

А потом начался творческий конкурс «Парад звезд» с участием маленьких пациентов Научного центра здоровья детей. В роли жюри выступили:

- известный актер театра и кино, народный артист РФ **Сергей Безруков**;
- актриса театра и кино **Ирина Безрукова**;
- чемпионка мира по художественной гимнастике **Ляйсан Утяшева**;
- ведущий специалист-эксперт отдела координации деятельности территориальных управлений и приоритетных национальных проектов Росздравнадзора **Виктор Фисенко**;

- депутат Московской городской Думы **Кирилл Щитов**;
- креативный директор института La Colonne **Павел Ваан**.

Вели концерт телеведущий **Арчи** и диджей **Сергей Армишев**.

Кому-то может показаться, что детский концерт — дело обычное, ведь дети всегда любят выступать на публике — петь песни, читать стихи. Но пациенты НЦЗД — это ребята с очень тяжелым заболеванием, а потому для них выйти на сцену перед полным залом, звездным жюри и журналистами — большое испытание. И надо отметить, что выступления детей прошло на столь высоком уровне, что как потом признались члены жюри — «мы все ладошки отбили, аплодируя конкурсантам».

Семь номинаций присудило звездное жюри, в том числе за «Артистичность», «Креативность», «Жизнерадостность». Свои поздравления детям приготовил центр творчества «Эколь», но особенно запомнилось ребятам выступление знаменитой гимнастки **Ляйсан Утяшевой**.

Ляйсан, как никто другой знает, что такое, когда так хочется бегать и прыгать, а ты не можешь. У нее позади одно неудачное падение во время тренировки и восемь долгих месяцев на костылях с ногами, закованными в гипсе. Все думали, что Ляйсан всю оставшуюся жизнь проведет без движения, но наша гостья не только вновь встала на ноги, но и смогла вернуться в большой спорт — через боль, через «не могу». И вернула себе былую славу, став чемпионкой Европы и победительницей самых престижных международных турниров.

После концерта состоялось долгожданное открытие **Комнаты радости**. Это своего рода игровая комната в отделении ревматологии НЦЗД, красочно оформленная известными дизайнерами в духе детских сказок и оборудованная таким образом, чтобы дети, которые приезжают сюда на лечение из разных уголков России, смогли



Торжественное открытие Комнаты радости в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей. На фото слева направо: Кирилл Щитов, Екатерина Иосифовна Алексеева, Ирина Безрукова, Павел Ваан, Мария Радькова и Сергей Безруков



Ирина Безрукова с пациентами ревматологического отделения НЦЗД



Открытие праздничного концерта, посвященного Международному дню защиты детей, в актовом зале Научного центра здоровья детей РАМН.
На фото — Сергей и Ирина Безруковы



Выступление артистов детского центра творчества «Эколь»

отвлечься от своих не детских проблем и больше времени находились в позитивном настроении. Это своего рода «островок» радости и счастья, чтобы дети хоть на какое-то время могли ощутить себя героями волшебных сказок, где нет ничего невозможного и где добро всегда побеждает зло.

Почему такое название — комната радости? Актер Сергей Безруков объяснил: «В этом названии есть сочетание двух очень важных слов: слова «комната», как символ, как частица дома, и слова «радость», как нечто, делающее людей счастливыми... Планируя создание комнаты радости, мы очень хотели, чтобы у детей, которые вынуждены проводить в центре долгое время, появилось место с приятной домашней обстановкой, где они могли бы вместе играть, читать, рисовать. Помню, когда я учился в младших классах, мне очень нравилась наша школьная игровая комната, где мы с ребятами собирались все вместе: кто-то рисовал, кто-то читал. Это незабываемые ощущения...».

Комната радости получилась не такой, как все обычные игровые комнаты, а более яркой и стильной. На столе красуется великолепный подсвечник в виде павлина (подаренный вместе с другими игрушками Правительством Москвы), на стене висит новый телевизор с DVD проигрывателем, на полках шкафа аккуратно расставлены книги, развивающие игры, карандаши и краски, а по углам стоят манекены в костюмах сказочных принцесс.

— Жаль, Ивана-царевича не хватает, — заметил Сергей Безруков, — я очень люблю русские сказки, и мне хочется, чтобы в этой комнате детям почаще их рассказывали. Именно рассказывали, потому что сказки лучше всего слушать, — тогда ты лучше поймешь все то доброе и полезное, что они в себе несут.

Все, что находится в этой комнате — книжки, разнообразные игры, целая коллекция дисков с мультфильмами, краски, альбомы, пластилин — все это было передано многочисленными дарителями. Многие журналисты из печатных изданий, радио- и телеканалов также передали в «фонд» комнаты радости книги, игры и красочные журналы.

Так что мечта ребят осуществилась. А если появится другая, то всегда можно последовать совету Ирины Безруковой: взять воздушный шарик, загадать желание и выпустить шарик в небо — тогда любое, самое заветное желание обязательно сбудется...

Мероприятие было организовано по инициативе Общественной организации «Возрождение», Сергея и Ирины Безруковых, а также при поддержке Правительства города Москвы, Департамента семейной политики РФ, Комитета по телекоммуникациям и СМИ РФ, депутата Московской Городской Думы К. В. Щитова, Молодежного совета при префекте ЦАО г. Москвы, а также компаний «Шеринг Плау», «Ф. Хоффманн — Ля Рош», «Новартис», «Эбботт Лабораториз», «Файзер» и «Бристол-Майерс Сквибб».

Подарки детям предоставлены компаниями «Лабиринт», «Комус», «Детский Мир».

Справка

- В Российской Федерации **ежегодно впервые регистрируется до 22 тыс. случаев** ревматических болезней у детей в возрасте до 17 лет. Треть детей заболевают ревматическими болезнями в возрасте от 9 месяцев до 1,5 лет.
- **Ревматические болезни**, причины возникновения которых медициной до сих пор не установлены, приводят к разрушению суставов, поражению всех внутренних органов, их недостаточности, остеопорозу, переломам позвоночника. Ревматические болезни являются причиной развития инвалидности, а также отставания в физическом и половом развитии детей. Тяжелая инвалидность приводит таких детей к психологической, социальной и профессиональной дезориентации. Наиболее инвалидизирующим является юношеский артрит. У 50% детей с юношеским артритом инвалидность развивается в течение первых 10 лет болезни, у 20% детей с поражением глаз развивается слепота.
- **Международный день защиты детей** — это день мобилизации мирового общественного мнения за сохранение здоровья детей, за осуществление их воспитания, образования и гармоничного развития. Официально отмечается с 1950 года, поэтому в 2010 году праздник 1 июня стал юбилейным — 60-м по счету.
- Контактная информация **Межрегиональной общественной организации детей-инвалидов, страдающих ревматическими болезнями, «Возрождение»**: www.childhope.ru, e-mail: info@childhope.ru, тел. 8 (495) 783-74-42.

К 70-летнему юбилею Алевтины Васильевны Кузнецовой

Алевтина Васильевна Кузнецова родилась 14 июля 1940 г. в семье служащих. Казанский медицинский институт (педиатрический факультет) окончила в 1964 г. Два года работала районным педиатром в селе Даровском Кировской области. Клиническую аспирантуру закончила на кафедре госпитальной педиатрии Казанского медицинского института в 1969 г., досрочно защитив кандидатскую диссертацию.

С 1969–1989 гг. Алевтина Васильевна — ассистент кафедры госпитальной педиатрии, куратор Бугульминского района; в эти же годы в течение 10 лет — главный внештатный пульмонолог Минздрава Республики Татарстан, организатор становления неонатальной медицинской помощи в Детской республиканской клинической больнице МЗ РТ и цикла лекций по неонатологии для субординаторов кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского института.

В 1989 г. после защиты докторской диссертации на тему «Критерии ранней диагностики и лечения пневмонии у новорожденных с аллергическим диатезом» приглашена для работы в Казанский ГИДУВ на кафедру педиатрии № 2, которая в 1990 году была преобразована в кафедру педиатрии и перинатологии. Алевтина Васильевна Кузнецова возглавляла ее в течение 20 лет. Ею была подготовлена команда неонатологов в ведущих клиниках России и за рубежом (США, Австрия, Германия, Голландия), которая совместно с профессорами Университета штата Мериленд (Балтимор) и учеными ведущих акушерских кафедр Казани проводила учебные циклы для вра-

чей по перинатологии, внедряя ВОЗовские протоколы реанимации и интенсивной терапии в перинатальную службу Республики Татарстан.

Алевтина Васильевна стояла у истоков организации не только перинатальной службы, но и становления преподавания неоперинатологии в Казанском ГИДУВе: от закладки первого камня в фундамент республиканского перинатального центра при РКБ МЗ РТ в 1994 г. до проведения многочисленных циклов для неонатологов и акушеров с применением модульного, мультимедийного и интерактивного обучения и высоких технологий выхаживания новорожденных больных детей, что способствует неуклонному снижению младенческой смертности в г. Казани и Республике Татарстан за счет снижения ранней неонатальной смертности.

Вот уже 10 лет Алевтина Васильевна Кузнецова — бессменный главный внештатный неонатолог МЗ РТ, руководитель секции неонатологов Татарстанского филиала Союза педиатров России, экзаменатор Республиканской аттестационной комиссии, член диссертационных Советов, а с момента организации в 1994 г. Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины — активный член ассоциации и проводник всех ее решений в Республике Татарстан.

В настоящее время доктор медицинских наук, заслуженный врач Республики Татарстан Алевтина Васильевна Кузнецова — профессор кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии, эксперт-неонатолог клинко-экспертного отдела Республиканской клинической больницы МЗ РТ.

Глубокоуважаемая Алевтина Васильевна!

Сердечно поздравляем Вас с юбилеем! Зная Вас со студенческих лет, мы всегда восхищались и восхищаемся Вашими блестящими научными достижениями, успехами в клинической и педагогической деятельности и Вашей неиссякаемой энергией! Подвижническое служение делу охраны здоровья младенцев, весомый вклад в отечественную неонатологию завоевали Вам, Алевтина Васильевна, высокий авторитет далеко за пределами Татарстана! Желаем творческого долголетия, здоровья и счастья!

*Председатель Союза педиатров России
академик РАМН А. А. Баранов
профессор В. Ю. Альбицкий*

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. Наложением платежом: 592 руб. По предоплате: 546 руб.

Лечебное питание детей первого года жизни

Под общей редакцией: А.А. Баранова, В.А. Тутельяна, Т.Э. Боровик. Обложка, 160 с., 2010 г.

Результаты научных исследований, проведенных в последние годы, показывают, что питание ребенка оказывает влияние не только на его рост, развитие и состояние здоровья. Стало очевидным, что питание на первом году жизни «программирует» метаболизм. Таким образом, те или иные нарушения питания могут увеличить риск развития целого ряда заболеваний, таких как аллергические болезни, ожирение, метаболический синдром, остеопороз и некоторые другие. В 2009 году на XVI Съезде педиатров России утверждена «Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации». Целью Программы является улучшение состояния здоровья и повышение качества жизни детского населения Российской Федерации за счет обеспечения здоровых и больных детей адекватным питанием. Учитывая большой интерес практических врачей-педиатров, проявленный к основным разделам Национальной программы, коллективом авторов были подготовлены настоящие «Клинические рекомендации». В них приводятся современные взгляды на роль питания в профилактике и лечении наиболее распространенных заболеваний детей первого года жизни.

Цена без учета доставки: 325 руб. Наложением платежом: 423 руб. По предоплате: 390 руб.

Серия «Амбулаторная педиатрия»

Амбулаторная нефрология. Том 1

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Т.В. Сергеевой. Обложка, 156 с., 2009 г.

Книга содержит основы этиологии, патогенеза, диагностики, дифференциального диагноза, клинических проявлений и лечения болезней органов мочевой системы у детей. Отдельная глава посвящена наиболее актуальному в настоящее время вопросу — вакцинации детей с патологией почек. Книга предназначена нефрологам, научным сотрудникам, участковым врачам-педиатрам, врачам общей практики; врачам-специалистам, оказывающим первичную медицинскую помощь детям; врачам дошкольных и общеобразовательных учреждений, студентам медицинских вузов, ординаторам и аспирантам педиатрических кафедр.

Цена без учета доставки: 325 руб. Наложением платежом: 423 руб. По предоплате: 390 руб.

Атласы, монографии, исторические очерки

Детская ревматология. Атлас

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. Переплет, 248 с., 2009 г.

Атлас «Детская ревматология» посвящен одной из актуальных проблем педиатрии — ревматическим болезням у детей, распространенность которых неуклонно растет. Атлас является первым в мире изданием по детской ревматологии. В нем представлено более 600 качественных цветных иллюстраций.

В атласе «Детская ревматология» представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении ревматических болезней у детей. Издание предназначено педиатрам, врачам общей практики, терапевтам. Атлас также будет полезен преподавателям и слушателям системы послевузовского профессионального образования.

Цена без учета доставки: 2600 руб. Наложением платежом: 3380 руб. По предоплате: 3120 руб.

Главный детский доктор. Г.Н. Сперанскому посвящается...

Автор: А. Овчинников. Переплет, 280 с., 2009 г.

Книга посвящена основоположнику отечественной неонатологии, одному из инициаторов и активных строителей советской системы охраны материнства и младенчества, организатору и руководителю первого отечественного научно-исследовательского учреждения в области педиатрии Георгию Несторовичу Сперанскому. Внук Г.Н. Сперанского, профессор-медик А.А. Овчинников описывает личную и бытовую жизнь выдающегося ученого и клинициста, соприкосновение ее с трагическими коллизиями в истории России. Не только ученые-медики, врачи-педиатры, но и широкий круг читателей, интересующихся историей нашей страны, получит удовольствие от зарисовок труда и быта талантливого детского врача в 20–50-х годах прошлого столетия.

Цена без учета доставки: 650 руб. Наложением платежом: 780 руб. По предоплате: 845 руб.

4th Europaediatrics 2009. Специальное издание на 4-х дисках

Год издания: 2010.

Сборник материалов Конгресса: презентации, стенограммы, видеофильмы, фотографии. Свыше 160 презентаций всех лекций. Более 800 фотографий всех событий научной и культурной жизни. Эксклюзивные видеоматериалы (в том числе — церемония открытия, приветствие Президента РФ Д.А. Медведева).

Цена без учета доставки: 1000 руб. Наложением платежом: 1200 руб. По предоплате: 1100 руб.



КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Серия «Социальная педиатрия»



Государственная политика в области охраны здоровья детей: вопросы теории и практика

Авторы: А.А. Баранов, Ю.Е. Лапин
Обложка, 188 с., 2009 г.

Цена: 130 руб.
Наложенным платежом: 169 руб.
По предоплате: 156 руб.



Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения). 3-е издание

Авторы: А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий
Обложка, 380 с., 2009 г.

Цена: 260 руб.
Наложенным платежом: 338 руб.
По предоплате: 312 руб.



Изучение качества жизни в педиатрии

Авторы: А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, И.В. Винярская. Обложка, 272 с., 2010 г.

Монография является результатом научной работы лаборатории проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения Научного центра здоровья детей РАМН, некоторых клинических подразделений Центра, а также ряда исследований, проведенных в различных регионах России. Книга предназначена ученым, решившим изучать качество жизни детей, организаторам здравоохранения и практическим педиатрам.

Цена: 250 руб. Наложенным платежом: 338 руб. По предоплате: 312 руб.

СКОРО В ПРОДАЖЕ!

Аллергия у детей: от теории — к практике (серия «Современная педиатрия: от теории — к практике»).

Под редакцией: Л.С. Намазовой-Барановой

Лихорадка у детей. Антибактериальная терапия (серия «Клинические рекомендации для педиатров»).

Под общей редакцией: А.А. Баранова, В.К. Таточенко

Детская ревматология (серия «Клинические рекомендации для педиатров»). **Под общей редакцией:** А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой

Биологическая терапия в детской ревматологии. **Под общей редакцией:** А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой, П.Ф. Литвицкого

Атлас нестандартных ситуаций в детской хирургии. **Под общей редакцией:** И.В. Киргизова

Императорский московский воспитательный дом. Выпуск 2. **Под общей редакцией:** В.Ю. Альбицкого, А.А. Баранова, С.А. Шер

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): _____	

Полную информацию о книгах и журналах Союза педиатров России Вы можете найти на сайтах: www.spr-journal.ru www.pediatr-russia.ru



Правила оформления публикаций

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В редакцию по электронной почте направляется рукопись вместе с отсканированным направляющим письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала.

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИХ ПРАВИЛ:

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Запрещается использование автоматических переносов. Внизу справа ставится нумерация страниц.

2. В текст статьи не включаются иллюстрации (таблицы и рисунки) или кадровые рамки для указания места их размещения в тексте.

3. Титульная страница: *название статьи* (не допускается употребление сокращений, а также торговых названий препаратов, продуктов питания и биодобавок); *инициалы и фамилия(и) автора(ов)*; *полное официальное название учреждения, на базе которых выполнено исследование, город, страна* (если учреждение находится за пределами РФ); *принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению* указывается цифрами, надстрочным индексом в порядке упоминания; *аннотация статьи* (не более 150 слов) имеет следующую структуру: краткое вступление, отражающее актуальность проблемы, материалы и методы исследования, результаты исследования и выводы; *перечень ключевых слов статьи*; *данные «Для корреспонденции»* одного из авторов статьи (фамилия, имя и отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание, а также рабочий адрес с почтовым индексом, номерами контактных телефонов, факса, e-mail). Статью обязательно подписывают все авторы.

4. Объем статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для лекции или обзора литературы, 7 — для описания клинического наблюдения. Оригинальная статья должна иметь следующие разделы: введение, пациенты и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение). При описании клинического наблюдения приводятся результаты только тех исследований, которые имеют дифференциально-диагностическую и диагностическую ценность для описываемого случая.

5. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения. Употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках.

6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Использование в тексте статьи торгового наименования одного препарата должно встречаться не чаще трех раз. В остальных случаях используется МНН. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и биодобавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальным предписаниям. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по уходу за детьми должны

обязательно включать информацию о регистрации и разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на ее использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое названия, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название.

10. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм.

11. Список использованной в статье литературы прилагается в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии. — М., Союз педиатров России, 2010. — 272 с.
2. Godlee F., Jefferson T. Peer Review in Health Sciences. London: BMJ Books; 1999.
3. Yank V., Rennie D. Disclosure of researcher contributions: a study of original research articles in The Lancet // Ann Intern Med. 1999; 130(8): 661–70.
4. Федосеев М.В., Намазова-Баранова Л.С. Пневмококковая инфекция: реальная угроза для детей. Как от нее защититься? // Педиатрическая фармакология. — 2010; 1: 114–117.

Статьи присылать по адресу:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62
тел.: (499) 132-72-04
тел./факс: (499) 132-30-43
e-mail: vsp@nczd.ru

**Союз
педиатров
России**

**Союз
педиатров
России**



ISSN 1077-1247(2007)

Российское фармакологическое общество
Фармакология

Педиатрическая
фармакология

2007

Send the request to:
www.pedpharmacology.ru

ISSN 2073-4411

русское общество
педиатрической
диагностики

Научно-образовательный журнал для специалистов Российской Федерации

Вопросы диагностики в педиатрии

2009 / том 1 / № 1

Выходит ежеквартально

**Новый журнал Союза педиатров России.
Издается с 2009 г.**

Извещение	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. нужно отметить)	
Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.	
Информация о плательщике:	

(ФИО, индекс, адрес, телефон)	

Плательщик (подпись) _____	
Извещение	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. нужно отметить)	
Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.	
Информация о плательщике:	

(ФИО, индекс, адрес, телефон)	

Плательщик (подпись) _____	
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. нужно отметить)	
Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.	
Информация о плательщике:	

(ФИО, индекс, адрес, телефон)	

Плательщик (подпись) _____	

Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 900 рублей;
год (6 номеров) — 1800 рублей

Доставка журналов включена в стоимость подписки.