

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

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., к.м.н.

Дизайн

Архутин А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

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

Адрес редакции

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

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.
Геппе Н.А., 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.
Коновалов С.Р., д.м.н., проф.
Конь И.Я., д.м.н., проф.
Коровина Н.А., д.м.н., проф.
Короткий Н.Г., д.м.н., проф.
Корсунский А.А., д.м.н., проф.
Кучма В.Р., д.м.н., проф.
Лев Н.С., к.м.н.
Лильин Е.Т., д.м.н., проф.
Лукина О.Ф., д.м.н., проф.
Лысина Г.А., д.м.н., проф.
Лыткина И.Н., к.м.н.
Маслова О.И., д.м.н., проф.
Микиртичан Г.Л., д.м.н., проф.
Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л., д.м.н., проф.
Новик Г.А., д.м.н., проф.
Орел В.И., д.м.н., проф.
Петеркова В.А., д.м.н., проф.
Полунина Н.В., д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Потапов А.С., д.м.н., проф.
Римарчук Г.В., д.м.н., проф.
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.
Шарапова О.В., д.м.н., проф.
Шахгильдян И.В., д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Шиляев Р.Р., д.м.н., проф.
Школьников М.А., д.м.н., проф.
Щербаков П.Л., д.м.н., проф.
Эрдес С.И., д.м.н., проф.
Юрьев В.К., д.м.н., проф.
Яковлева Т.В., д.м.н.
Яцык Г.В., д.м.н., проф.

Редакционный совет

Аккерблум Х. (Хельсинки, Финляндия)
Аксенова В.А. (Москва)
Баликин В.Ф. (Иваново)
Баранов К.Н. (Москва)
Белобородова Н.В. (Москва)
Богомильский М.Р. (Москва)
Ботвиньев О.К. (Москва)
Бочков Н.П. (Москва)
Брански Д. (Иерусалим, Израиль)
Валиулина С.А. (Москва)
Ветров В.П. (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)
Кац М. (Беэр-Шева, Израиль)

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)
Михельсон В.А. (Москва)
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)
Степанов Э.А. (Москва)
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 ООО «ДЕПО», 119146, Москва, 2-я Фрунзенская ул., д. 8, стр. 1. Тел.: (499) 501-34-79. Тираж 7000 экземпляров.

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

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2009/ ТОМ 8/ № 3

СОДЕРЖАНИЕ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Л.В. Эрман, А.А. Баранов, А.С. Симаходский, Н.П. Шабалов
5 ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ КАЧЕСТВЕННОЙ ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ ПЕДИАТРОВ
Н.Б. Мирская, А.Н. Коломенская
10 ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ СОВРЕМЕННЫХ ШКОЛЬНИКОВ: ПОДХОДЫ, ТЕРМИНОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ
В.И. Орел, Н.Д. Джангавадзе, В.М. Силецкая
14 НАБЛЮДЕНИЕ ЗА СОСТОЯНИЕМ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ КОНТАКТОМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ ДОМЕ РЕБЕНКА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Р.В. Денисова, Е.И. Алексеева, В.Ю. Альбицкий, И.В. Винярская, С.И. Валиева
18 КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ В УСЛОВИЯХ ЛЕЧЕНИЯ ХИМЕРНЫМИ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ К ФНО α
Т.В. Подклетнова, Е.И. Алексеева, Л.М. Кузенкова, Е.В. Увакина
27 ОСОБЕННОСТИ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ
- ### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
- И.С. Тарасова, В.М. Чернов, А.Г. Румянцев
35 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ
Л.В. Левчук, О.В. Стенникова
42 ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ
О.В. Стенникова, А.Е. Боборыкина, Л.В. Левчук
48 РОЛЬ ЙОДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО И СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

ЛЕКЦИИ

- П.Ф. Литвицкий, Т.Г. Синельникова
54 ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ: МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ. ЧАСТЬ 3
М.А. Масчан, Г.А. Новицкова
66 ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ
А.Б. Сугак, Е.И. Алексеева
76 ПЕРИКАРДИТЫ: ЭТИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ. ЧАСТЬ 2
С.В. Сидоренко
82 ПНЕВМОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ СНОВА В ЦЕНТРЕ ВНИМАНИЯ
- ### ОБМЕН ОПЫТОМ
- Е.И. Алексеева, А.О. Лисицин, Н.А. Карагулян, О.Л. Ломакина, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Р.В. Денисова, Е.Ю. Гудкова, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева
88 АДАЛИМУМАБ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА
Е.В. Носуля, И.А. Ким
95 ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТРОФИИ ГЛОТОЧНОЙ МИНДАЛИНЫ У ДЕТЕЙ
Т.Э. Боровик, В.А. Скворцова, С.Г. Макарова, О.К. Нетребенко, О.Л. Лукоянова, Ю.С. Акоев, Н.Н. Семенова, Т.Н. Степанова
99 ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЗЛАКОВОГО ПРИКОРМА ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ
И.Н. Лупан, О.И. Самарин, А.Ю. Татуревич, А.А. Попова, А.Р. Гайфулина
104 ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ИММУНОТЕРАПИИ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ
В.Т. Манчук, Е.А. Шевченко
108 ВОЗМОЖНОСТИ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ЭХОГРАФИИ ДЛЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ (ОПЫТ РАБОТЫ 2001–2007 ГГ.)

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- В.К. Таточенко
114 ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ. ОТВЕЧАЕМ НА ВОПРОСЫ ПЕДИАТРОВ
С.В. Талашова
120 ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ В ПУБЕРТАТНЫЙ ПЕРИОД
А.Н. Пампура
123 ПРИНЦИПЫ ПЕРВИЧНОЙ ДИЕТОПРОФИЛАКТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ
Е.Н. Сибилева
127 РОЛЬ ВРАЧЕЙ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА В ДИАГНОСТИКЕ СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- К.Б. Исаева, Е.И. Алексеева, Р.В. Денисова, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, А.О. Лисицин, Е.Ю. Гудкова, Е.Л. Семикина, Е.А. Копыльцова
132 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА У БОЛЬНОГО СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

- З.М. Аминова, С.Ш. Яфарова, С.Я. Волгина
139 СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПО ДАННЫМ УГЛУБЛЕННОГО ОСМОТРА

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 142 РЕЗОЛЮЦИЯ XVI СЪЕЗДА ПЕДИАТРОВ РОССИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»**

ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ

- Г.Л. Микиртичан, С.Л. Акимова, Р.В. Суворова
148 ЭТАПЫ ПРЕПОДАВАНИЯ ПЕДИАТРИИ В ДОРЕВОЛЮЦИОННОЙ РОССИИ

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- 153 МЕДИЦИНСКИЕ ОСМОТРЫ ДЕТЕЙ-СИРОТ В SOS-ДЕРЕВНЕ ЛАВРОВО СТАНОВЯТСЯ ТРАДИЦИЕЙ**

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

Saygitov R.T., PhD

Secretaries-general

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

Art director

Arkhotuk A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Phone: (499) 132-30-43

Correspondence address

№ 2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 119991

Phone: (499) 132-72-04

Fax: (499) 132-30-43

e-mail: vsp@nczd.ru

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

Editorial board

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
Geppe N.A., 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
Lev N.S., MD
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
Sharapova O.V., PhD, professor
Shakhgulyan I.V., PhD, professor, RAMS corresponding member
Shiliyev R.R., PhD, professor
Shkolnikova M.A., PhD, professor
Shcherbakov P.L., PhD, professor
Erdes 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)
Vetrov V.P. (Moscow)
Volkov A.I. (Nizhny Novgorod)
Voloshin V.M. (Moscow)
Vuikhrisliuk 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)
Kats M. (Beer-Sheva, Israel)
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)
Mikhelson V.A. (Moscow)
Mutalov A.G. (Ufa)
Naigovzina N.B. (Moscow)
Nikanorova M.Yu. (Moscow)
Novikov P.V. (Moscow)
Pivovarov Yu.P. (Moscow)
Proshin V.A. (Moscow)
Razumovsky A.Yu. (Moscow)
Rachinsky S.V. (Moscow)
Rokitsky M.R. (Moscow)
Semionov B.F. (Moscow)
Simakhodsky A.S. (St. Petersburg)
Stepanov Ye.A. (Moscow)
Sudarova O.A. (Moscow)
Sukharev A.G. (Moscow)
Uvarova Ye.V. (Moscow)
Hallmann N. (Helsinki, Finland)
Tsaregorodsev A.D. (Moscow)
Shakhbazian I.Ye. (Moscow)
Iakushenko M.N. (Nalchik)
Yasinsky A.A. (Moscow)
Yatsiyk S.P. (Moscow)

Publisher

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



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

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

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

While reprinting publications one must make reference to the journal «Current pediatrics»
Printed in the printing-office «DEPO»,
8/1, 2nd Frunzenskaya street, Moscow, 119146.
Tel.: (499) 501-34-79.
Edition 7000 copies
Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»
For natural persons 82574
For juridical persons 82575

CURRENT PEDIATRICS / 2009/ volume 8/ № 3

CONTENT

	ASPECT OF SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE
	L.V. Erman, A.A. Baranov, A.S. Simakhodskiy, N.P. Shabalov
5	PROBLEM QUESTIONS OF QUALITATIVE EDUCATION OF PEDIATRICIANS
	N.B. Mirskaya, A.N. Kolomenskaya
10	DIAGNOSTICS OF DISORDERS AND DISEASES OF MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN SCHOOLCHILDREN: APPROACHES, TERMINOLOGY, CLASSIFICATION
	V.I. Oryol, N.D. Dzhangavadze, V.M. Siletskaya
14	OBSERVATION OF CHILDREN WITH HIV-INFECTION AND CHILDREN WITH PERINATAL CONTACT WITH HIV-INFECTION IN SPECIALIZED CHILDREN'S HOME
	ORIGINAL ARTICLES
	R.V. Denisova, Ye.I. Alekseeva, V.Yu. Al'bitskiy, I.V. Vinyarskaya, S.I. Valieva
18	QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE CONDITIONS OF TREATMENT WITH CHIMERIC MONOCLONAL ANTIBODIES TO TNF α
	T.V. Podkletnova, Ye.I. Alekseeva, L.M. Kuzenkova, Ye.V. Uvakina
27	PECULIARITIES OF HEADACHES IN CHILDREN WITH RHEUMATIC ARTHRITIS
	LITERATURE REVIEWS
	I.S. Tarasova, V.M. Chernov, A.G. Rumyantsev
35	MODERN DATA ON PAPILLOMA VIRUS INFECTION, AND OPPORTUNITIES OF ITS PROPHYLAXIS
	L.V. Levchuk, O.V. Stennikova
42	VITAMINS GROUP B, ITS ROLE FOR THE STATE OF HEALTH AND INTELLECTUAL DEVELOPMENT OF CHILDREN
	O.V. Stennikova, A.Ye. Boborykina, L.V. Levchuk
48	THE ROLE OF PROVISION WITH IODINE IN FORMING OF INTELLECTUAL AND SOMATIC HEALTH IN CHILDREN
	LECTURES
	P.F. Litvitskiy, T.G. Sinel'nikova
54	INNATE IMMUNITY: MECHANISMS OF REALIZATION AND PATHOLOGICAL SYNDROMES. PART III
	M.A. Maschan, G.A. Novichkova
66	HEMOPHAGOCYTAL LYMPHOHISTIOCYTOSIS
	A.B. Sugak, Ye.I. Alekseeva
76	PERICARDITIS: ETIOLOGY, CLASSIFICATION, CLINIC, DIAGNOSTICS, TREATMENT. PART II
	S.V. Sidorenko
82	PNEUMOCOCCAL INFECTION — IN THE CENTRE OF ATTENTION AGAIN
	EXCHANGE OF EXPERIENCE
	Ye.I. Alekseeva, A.O. Lisitsyn, N.A. Karagulyan, O.L. Lomakina, S.I. Valieva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova, Ye.Yu. Gudkova, A.M. Chomakhidze, K.B. Isaeva
88	ADALIMUMAB: NEW OPPORTUNITIES OF RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT
	Ye.V. Nosulya, I.A. Kim
95	EFFECTIVENESS OF MOMETASONE FUROATE IN TREATMENT OF PALATINE TONSIL HYPERTROPHY IN CHILDREN
	T.E. Borovik, V.A. Skvortsova, S.G. Makarova, O.K. Netrebenko, O.L. Lukyanova, Yu.S. Akoev, N.N. Semyonova, T.N. Stepanova
99	CEREAL LURE FOR IMPROVEMENT OF INTESTINAL MICRO FLORA COMPOSITION IN CHILDREN IN INFANCY
	I.N. Lupan, I.O. Samarin, A.Yu. Taturevich, A.A. Popova, A.R. Gayfulina
104	INNOVATIONAL APPROACH TO IMMUNOTHERAPY OF FREQUENTLY AILING CHILDREN
	V.T. Manchuk, Ye.A. Shevchenko
108	TRANSVAGINAL ECHOGRAPHY IN PRENATAL DIAGNOSTICS OF CONGENITAL AND HEREDITARY DISEASES IN I-ST TRIMESTER OF PREGNANCY (EXPERIENCE OF PRACTICE DURING 2001–2007)
	A DOCTOR'S AID
	V.K. Tatochenko
114	THE VACCINATION AGAINST VARICELLA. THE ANSWERS TO THE PEDIATRISTS QUESTIONS
	S.V. Talashova
120	VITAMIN AND MINERAL CORRECTION IN PUBERTAL PERIOD
	A.N. Pampura
123	THE PRINCIPLES OF PRIMARY PROPHYLAXIS OF ALLERGIC DISEASES WITH DIET IN CHILDREN
	Ye.N. Sibileva
127	THE ROLE OF PRIMARY CARE SERVICE IN DIAGNOSTICS OF SOMATOTROPIC INSUFFICIENCY IN CHILDREN
	CLINICAL OBSERVATION
	K.B. Isaeva, Ye.I. Alekseeva, R.V. Denisova, T.M. Bzarova, S.I. Valieva, A.O. Lisitsyn, Ye.Yu. Gudkova, Ye.L. Semikina, Ye.A. Kopyl'tsova
132	EXPERIENCE OF TREATMENT WITH RITUXIMAB IN PATIENT WITH SYSTEMIC TYPE OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS
	SHORT MESSAGE
	Z.M. Aminova, S.Sh. Yafarova, S.Ya. Volgina
139	THE STATE OF HEALTH OF ADOLESCENTS WITH INFANTILE CEREBRAL PARALYSIS: MORBIDITY ACCORDING TO THE DATA OF PROFOUND EXAMINATION
	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
142	RESOLUTION OF THE XVTH CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA «ACTUAL PROBLEMS IN PEDIATRICS»
	HISTORY OF PEDIATRICS
	G.L. Mikirtichan, S.L. Akimova, R.V. Suvorova
148	PEDIATRICS TEACHING IN PRE-REVOLUTIONARY RUSSIA
	PRESS-RELEASE
153	MEDICAL EXAMINATIONS OF CHILDREN-ORPHANS IN SOS-VILLAGE LAVROVO BECOME A TRADITION

Л.В. Эрман¹, А.А. Баранов², А.С. Симаходский¹, Н.П. Шабалов¹

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Проблемные вопросы качественной подготовки врачей педиатров

Контактная информация:

Эрман Лев Владимирович, профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии СПбГПМА, главный педиатр Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 542-51-21

Статья поступила: 30.04.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

В статье ставятся проблемные вопросы качественной вузовской подготовки врачей-педиатров, необходимости увеличения количества часов практической работы в педиатрических и родовспомогательных учреждениях, приобретению будущими специалистами навыков, соответствующих задачам приоритетного национального проекта «Здоровье».

Ключевые слова: дети, подготовка врача-педиатра, национальный проект «Здоровье».

5

Состояние российской системы охраны здоровья населения и здравоохранения, как ее важнейшего элемента, сегодня можно охарактеризовать как кризисное. Показатели здоровья ухудшаются, обостряются проблемы доступности и качества медицинской помощи. Неблагополучное состояние этой сферы перерастает в серьезную социальную проблему.

В 2006 году началась реализация Национального проекта «Здоровье». Здравоохранение было объявлено национальным приоритетом. Из федерального бюджета выделены значительные средства на увеличение зарплаты участковым врачам и медицинским сестрам, переоснащение поликлиник, строительство медицинских центров, проведение широкомасштабных профилактических мероприятий. Эти меры, безусловно, имеют важное значение. Отрасль остро нуждается в дополнительных вложе-

ниях, особенно в сектор первичной медико-санитарной помощи. Но проблемы нашего здравоохранения не только в недостатке ресурсов. То, что направляется в эту отрасль, используется с низкой эффективностью. Если не изменить ситуацию, то результаты финансовых вливаний будут незначительными.

На данном этапе педиатрия подразделяется на амбулаторную и госпитальную (больничную). Амбулаторная педиатрия — это оказание медицинской помощи детям в поликлиниках, амбулаториях, дневных стационарах или центрах (синонимы амбулаторной педиатрии: внебольничная, основная, практическая педиатрия). Другие варианты: медицинскую помощь детям оказывают в больнице, при этом амбулаторная педиатрия вообще отсутствует (Дания, Ирландия, Нидерланды); помощь детям оказывают в больнице, и педиатры являются кон-

L.V. Erman¹, A.A. Baranov², A.S. Simakhodskiy¹, N.P. Shabalov¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy

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

Problem questions of qualitative education of pediatricians

Authors of the article put questions of qualitative higher education of pediatricians, necessity of addition of practical work hours in pediatric and maternity care institutions. Also the article describes the ways of skills acquisition corresponding to the tasks of priority national project «Health» with future specialists.

Key words: children, education, pediatricians, national project «Health».

сультантами врачей общей практики (Великобритания); врачебную помощь оказывают преимущественно амбулаторные педиатры (Греция, Испания, Италия, Швейцария, Финляндия). При развитой стационарной сети с детьми работают амбулаторные педиатры или семейные врачи (Бельгия, Германия, Франция, Люксембург).

Следует особо подчеркнуть, что в России амбулаторно-поликлиническую помощь детям в городской и сельской местности оказывают в 486 самостоятельных детских поликлиниках (греч. *polis* — город, *klinike* — искусство врачевания), в 3137 поликлинических отделениях при участковых больницах, в 4178 амбулаториях в сельской местности, в 332 поликлинических отделениях детских больниц, в 57 поликлинических отделениях областных детских больниц (данные 2002 г.). В целом ряде случаев детские поликлиники утратили свою самостоятельность и преобразованы в детские поликлинические отделения, вошедшие в состав объединения со взрослой поликлиникой. Участковые педиатры составляют менее 50% от общего числа (около 26 тыс.) педиатров страны. Половина участковых педиатров — пенсионного и предпенсионного возраста. В этой связи акад. РАМН В.И. Стародубов полагает, что необходима смена поколений, поскольку сложно обеспечить обучение новым технологиям людей в возрасте 50–55 лет.

Любые успехи научной педиатрии (в данном случае успехи в области гигиены и диететики) оказываются бесспорными перед глобальной проблемой сохранения жизни и здоровья детей, если внедрение этих достижений не будет поддержано общественными и правительственными институтами, а главное — семьями и самими родителями.

Весьма убедительно показал существенную роль образования один из идеологов и создатель первой в мире (1903 г.) детской консультации в Париже профессор Бюджет, акушер по профессии. Он первым стал приглашать в консультацию женщин с детьми, родившимися в его клинике, и получил разительные сдвиги только вследствие детального инструктажа матерей по уходу. Так было положено начало консультативно-амбулаторной помощи матерям и детям, равно как и впервые продемонстрирована роль санитарного просвещения. В дальнейшем развитие этого движения было подхвачено во многих странах мира. Везде стали возникать детские консультации (лат. *consultans* — советующий). Эта идея была поддержана и в России: Георгием Несторовичем Сперанским была открыта первая детская консультация в Москве.

В 1918 году первый нарком здравоохранения Н.А. Семашко подчеркивал, что «...оздоровление населения должно начинаться с оздоровления матери и ребенка». Организация единой системы охраны материнства и детства завершилась к 1940 г. изданием пакета документов, касающихся различных аспектов охраны здоровья детей и женщин; разработаны типы медицинских учреждений для предоставления медицинской помощи и консультаций беременным женщинам, матерям с грудными детьми и самим детям, открыты детские дошкольные учреждения для детей различного возраста и т.д. Если в начале XX века в стране насчитывалось всего 9 врачебных консультаций, где оказывалась медицин-

ская помощь женщинам и детям, то к 1940 г. их число составило 8600 учреждений: 4690 детских консультаций и 3910 женских консультаций.

Следует помнить, что осуществление мероприятий по охране здоровья женщин и детей невозможно без специально подготовленных медицинских кадров, знающих анатомо-физиологические особенности женского организма и возрастные особенности развития ребенка, хорошо ориентирующихся в вопросах диагностики, профилактики, профессионально и квалифицированно разбирающихся в проблемах педиатрии. Именно необходимость подготовки врачей, профессионально и квалифицированно разбирающихся в проблемах педиатрии — науки о здоровом и больном ребенке, детских болезнях, их диагностике, лечении и профилактике — продиктовала необходимость организации при медицинских вузах специальных факультетов. В связи с этим в 1930 году открываются специальные факультеты при высших и средних специальных учебных заведениях по подготовке врачей-педиатров и медицинских сестер педиатрического профиля.

Первый факультет (его первоначальное название — факультет охраны материнства, младенчества и детства) был открыт во 2-м Московском медицинском институте. Набор студентов был произведен 1 октября 1930 г. Одновременно, за счет привлечения студентов, обучавшихся преимущественно на лечебном факультете, было организовано обучение и на других курсах. Это позволило уже 15 июля 1932 г. осуществить первый выпуск врачей факультета в количестве 121 педиатра. С 1936 г. факультет стал называться педиатрическим.

В 1925 г. в Ленинграде был открыт Научно-практический институт охраны материнства и младенчества, в 1928 г. он был переименован в научно-исследовательский. В марте 1932 г. в институт пришли первые студенты. Институт преобразуется в больницу-медвуз с вечерним и дневным факультетами. В феврале 1935 г. институт реорганизуется в Ленинградский педиатрический медицинский институт (ныне Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия) — первое в мире специализированное учреждение для подготовки врачей-педиатров со студенческой скамьи. В 1936 г. состоялся первый выпуск врачей-педиатров.

Накопленный в нашей стране оригинальный опыт подготовки специалистов высшего и среднего звена педиатрической службы поддержан в ряде стран мира. В частности, в Объединенном королевстве Великобритании и Уэльса получение высшего педиатрического образования на додипломном уровне возможно в университетах Кембриджа, Бристоля, Манчестера, Лондона, Дартмура, Оксфорда, Кенсингтона и др. В Ирландии подготовка врачей-педиатров на додипломном уровне осуществляется в Тринити-колледже и Дублинском университетском колледже.

С 1921 по 1943 гг. лечебная помощь детям (в возрасте до 16 лет) оказывалась в амбулаториях при детских больницах и поликлиниках для взрослых. Лечебно-профилактическую помощь дети в возрасте до 3-х лет получали в пунктах охраны материнства и младенчества, которые являлись, по сути, детскими консультациями. Лечебно-профилактическую помощь дети в возрасте

3–16 лет получали в пункте охраны здоровья детей и подростков — прообразе детских поликлиник.

С 1943 по 1945 гг. произошло объединение детских консультаций с детскими поликлиниками. С 1945 по 1948 гг. эти учреждения вновь разъединились. С 1949 г. детские поликлиники необъединенные и объединенные со стационарами стали оказывать лечебно-профилактическую помощь детям в возрасте 0–15 лет. Детские консультации были упразднены.

Опыт земской и советской медицины (примером являются варианты наблюдения детей и подростков в амбулаторном звене) в организации первичной медико-санитарной помощи был одобрен ВОЗ и взят за основу при разработке концепции первичной медико-санитарной помощи для всех стран, что нашло отражение в Алма-Атинской декларации ВОЗ (1978). В середине 60-х годов прошлого века Россия мало отличалась от большинства развитых стран по показателю ожидаемой продолжительности жизни взрослых, по показателю устранимой смертности. Общее направление динамики смертности детей было позитивное, она пусть и медленно, но снижалась. Ситуация со здоровьем и смертностью в России стала ухудшаться с середины 60-х годов, причем в последние 20 лет темпы ухудшения нарастают.

Основным звеном государственной системы первичной эпидемиологической, социально-гигиенической и лечебно-профилактической помощи детскому населению является детская поликлиника, а главной фигурой — врач-педиатр, имеющий междисциплинарную поликлиническую подготовку. В 2006 г. Стародубов В.И. отмечал, что в России на 29 тыс. участках работает 22 тыс. участковых педиатров (дефицит на тот момент составлял 7000 педиатров). Кстати, следует отметить, что в соответствии со специальными инструкциями нагрузка на участкового педиатра определена в 800 детей и подростков.

Однако, перейдем от количественной стороны вопроса к качественной. В 2003 г. по данным опроса РОМИР респонденты оценили уровень наблюдения в районной поликлинике как очень плохой (17%), плохой (25%), удовлетворительный (35%), хороший (10%), очень хороший (1%), 2% ответили, что не посещают поликлинику, каждый десятый затруднился дать ответ.

Представляет большой интерес и для организаторов детского здравоохранения и для преподавателей педи-

атрических кафедр мнение родителей об организации профилактической помощи детям раннего возраста на педиатрическом участке. Более половины (54%) опрошенных родителей при первых признаках заболевания ребенка склонны избегать посещения своего врача-педиатра, занимаясь самолечением или обращаясь в коммерческие структуры. В каждом 3-м случае контакты с медработниками поликлиники оцениваются как посещения для выписки рецептов на бесплатное питание или листов нетрудоспособности по уходу за ребенком. Родители предъявляют жалобы на невнимание к ребенку со стороны участкового педиатра и медицинской сестры; на отсутствие индивидуального подхода к пациенту. Посещения педиатра и сестры, включая таковые с профилактической целью, носят формальный характер. Лишь 23% родителей оказались довольны качеством работы участкового врача-педиатра.

Экспертная оценка уровня подготовки современного врача-педиатра по ведущим разделам его деятельности также побуждает к серьезным размышлениям (см. таблицу).

Возникает вопрос: кто, в каком количестве и по каким учебным планам готовит педиатров для работы в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

В настоящее время в стране функционирует Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия (ежегодный выпуск около 400 педиатров) и 38 педиатрических факультетов в других образовательных вузах (ежегодный выпуск около 3500 педиатров). В России функционирует 84 кафедры педиатрии, 18 НИИ разного профиля педиатрической направленности, 26 кафедр педиатрии, где педиатры не реже, чем 1 раз в 5 лет обязаны повышать свою квалификацию. Введена обязательная сертификация врачей-педиатров и определение их квалификации (цит. по Шабалову Н.П., 2007). Среди педиатрических кафедр функционируют кафедры поликлинической педиатрии.

Теперь попытаемся проследить: какова доля часов в учебном плане для подготовки «качественного» участкового педиатра. Мы будем указывать часы практических занятий: в 1981 г. на практические занятия в детской поликлинике было выделено 278 ч, в 1989 г. — 354 ч. Разительная метаморфоза произошла в 1996 г. — количество часов уменьшилось до 148 ч. Несмотря на попытки ориентировать здравоохранение на первичную медико-

Таблица. Экспертная оценка уровня подготовки современного участкового врача-педиатра по ведущим разделам его деятельности (цит. по Чичерину Л.П.)

Раздел работы	Уровень подготовки, %			
	хороший	удовлетворительный	неудовлетворительный	затруднились дать ответ
Профилактика	41,6	50,6	5,3	2,5
Оздоровление детей группы риска	21,7	57,2	18,6	2,5
Диагностика	48,4	48,1	2,0	1,5
Лечение	44,8	50,5	2,8	1,8
Реабилитация	17,6	57,4	21,4	3,6

санитарную помощь, количество часов практических занятий по дисциплине «поликлиническая педиатрия» было уменьшено до 127 (см. Государственный образовательный стандарт ВПО по специальности 040200-педиатрия, утвержден 10.03.2000 г., № госрегистрации 131 МЕД/СП; примерный учебный план по специальности 040200 — педиатрия, утв. в 2000 г.; программа по поликлинической педиатрии, утв. руководителем Департамента образовательных медицинских учреждений и кадровой политики МЗ России в 2000 г.). Следует особо подчеркнуть, что 127 ч от общей аудиторной нагрузки студента за 6 лет обучения составляют 1,6%. Комментарии в этом случае излишни. Они представлены в разделе оценка экспертов и, самое главное, оценка родителей навыков и умений детского доктора.

Во всех этих документах нет ответа на следующие вопросы:

1. Как понимать и как исполнять следующее предписание: «...по всем клиническим дисциплинам до 25% часов отводится на практические занятия в амбулаторно-поликлинических учреждениях». Следует напомнить, что к клиническим дисциплинам в соответствии с ГОС относится 27 дисциплин, в том числе — военная и экстремальная медицина, оперативная хирургия и топографическая анатомия, профессиональные болезни, секционный курс, инфекционные болезни и ряд других. Эти кафедры и кафедры других дисциплин проводят работу в соответствии с программами, которые не предусматривают и не могут предусматривать работу в амбулаторно-поликлиническом звене будущего педиатра.
2. Как понимать и как это не исполнять: учебный план и ГОС-2000 предписывает проведение практических занятий по поликлинической педиатрии в 11 и 12 семестре (6 курс). Но после 5-го курса необходимо организовать производственную практику (4 нед) и изучить работу врача в первичном звене здравоохранения в амбулаторно-поликлиническом учреждении. Как можно направить студента 5 курса в детскую поликлинику на практику в должности помощника участкового педиатра, если мы не ознакомили его с данным видом деятельности?
3. Программа по поликлинической педиатрии разработана сотрудниками кафедры поликлинической педиатрии РГМУ (проф. Румянцев А.Г.) и кафедры факультетской и поликлинической педиатрии Смоленской медицинской академии (проф. Авдеева Т.Г.). В целом, она не имеет замечаний. В Программе подчеркнуто, что кафедры подобной направленности должны проводить учебную работу непосредственно в детских поликлиниках, детских дошкольных учреждениях, школах, домах ребенка, диспансерах, диагностических центрах, на станциях неотложной и скорой помощи, в приемных покоях больниц скорой помощи, других детских лечебно-профилактических учреждениях первичного звена здравоохранения. Для реализации этой вполне справедливой Программы в РГМУ

поликлиническая педиатрия преподается в следующем объеме: лекции — 20 ч, практические занятия — 199 ч (всего 219 ч). Дополнительная подготовка по выбору студентов проводится на элективных курсах в объеме 72 ч. Налицо диспропорция в преподавании практических основ педиатрии.

Мы считаем преждевременной мерой исключение субординатуры из плана подготовки педиатров, детских хирургов, инфекционистов и анестезиологов-реаниматологов. Субординатура определяла интересы студентов, позволяла проводить углубленное обучение профессионально заинтересованных членов студенческих научных обществ.

Вернемся к национальному проекту «Здоровье», одна из целей которого определена как «повышение качества медицинского наблюдения». В конце 2005 г., наконец, было отмечено, что современная ситуация в здравоохранении страны характеризуется абсолютно неприемлемой диспропорцией:

- укомплектованность первичного звена здравоохранения составляет 56% при среднем возрасте врачей 52 года;
- из 604 тыс. врачей в стране участковых врачей 56,1 тыс. (менее 10%);
- число врачей общей (семейной) практики составляет 4005 человек;
- около 30% врачей участковой службы не повышали квалификацию более 5 лет.

В авральном порядке в свое время были разработаны программы на 72 и 144 ч по повышению квалификации врачей первичного звена. Программы для участковых терапевтов и педиатров были подготовлены в Российской медицинской академии последиplomного образования. Был запущен механизм краткосрочного перетренивания знаний и умений врачей первичного звена без изменений в базовом образовании.

18.01.2006 г. Минздравсоцразвития России издает приказ № 28 «Об организации деятельности врача-педиатра участкового». В приказе утверждается, что «врач-педиатр участковый является ключевым специалистом, обеспечивающим и отвечающим за оказание квалифицированной медицинской помощи детям на прикрепленном участке в условиях детской поликлиники. Основной функцией врача-педиатра участкового является проведение профилактической работы, которая занимает более 70% его деятельности».

Третий год идет реализация национального проекта «Здоровье». За все это время не последовало ни одного решения, направленного на увеличение времени подготовки квалифицированного педиатра в условиях додипломного образования. По нашему глубокому убеждению система послевузовского последиplomного образования обеспечивает первичную специализацию, переподготовку и повышение квалификации врача. Основанием самой квалификации служит вузовская фундаментальная подготовка, которая реализуется записью в дипломе «присвоена квалификация врача».

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

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

Такой препарат должен быть в моем арсенале

Нетромицин® 50 мг нетилмицин

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



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

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

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

Для медицинских специалистов

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

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

 **Шеринг-Плау**

SP-PR-NET-14-10/07

Н.Б. Мирская, А.Н. Коломенская

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Диагностика нарушений и заболеваний костно-мышечной системы современных школьников: подходы, терминология, классификация

Контактная информация:

Мирская Наталья Борисовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией формирования здоровья детей и молодежи НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением ММА им. И.М. Сеченова

Адрес: 119021, Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1, тел.: (495) 246-22-83

Статья поступила: 16.07.2008 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

С целью повышения качества диагностики начальных форм костно-мышечной патологии у школьников и выявления факторов риска, а также для проведения своевременной профилактики в процессе обучения в школе создана информационная система для медицинских работников общеобразовательных учреждений «Выявление, коррекция и профилактика нарушений опорно-двигательного аппарата учащихся общеобразовательных учреждений». В основу системы легла разработанная авторами классификация функциональных нарушений и начальных форм заболеваний костно-мышечной системы школьников, а также методика медицинского осмотра и организации этой работы.

Ключевые слова: школьники, нарушения и заболевания костно-мышечной системы, диагностика, классификация, профилактика, информационная система.

Для современного российского общества характерна устойчивость неблагоприятных демографических процессов, прежде всего в динамике численности детского населения. Число детей в возрасте до 17 лет включительно уменьшилось с 34,9 млн (1999 г.) до 20,0 млн (2005 г.). Сохраняются негативные тенденции основных показателей, характеризующих состояние здоровья детского населения: 40% детей с рождения имеют различные расстройства здоровья; растет заболеваемость детей в возрасте до 17 лет. По данным Научного центра здоровья детей РАМН здоровыми можно считать лишь

3–10% детей (в зависимости от возраста), у остальных наблюдаются либо функциональные нарушения, либо уже сформировавшиеся хронические заболевания.

За последние годы значительно уменьшилась доступность медицинской помощи детскому населению и понизилось ее качество. Это касается системы как первичной медико-санитарной помощи, так и специализированной, и связано с дефицитом квалифицированных кадров врачей-педиатров на уровне первичного и стационарного звеньев, а также с недостатками в их подготовке.

N.B. Mirskaya, A.N. Kolomenskaya

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Diagnostics of disorders and diseases of musculoskeletal system in schoolchildren: approaches, terminology, classification

This article describes an information system for physicians working in general education institutes, which is named «Detection, correction and prophylaxis of musculoskeletal system disorders in students of general education institutes». This system was created for the purpose of improving diagnostics of initial stages of musculoskeletal system in schoolchildren, detecting of risk factors, and for the provision of timely prophylaxis during school education. The system was based on classification of functional disorders and initial stages of diseases of musculoskeletal system in schoolchildren, developed by authors of present article, and methods of medical examination and organization of this work.

Key words: schoolchildren, musculoskeletal system, diagnostics, classification, prophylaxis.

В современных условиях становятся актуальными научное обоснование и разработка новых подходов к организации и проведению работы по охране здоровья детей и подростков, совершенствование системы их медицинского обеспечения на основе внедрения новых организационных технологий, учитывающих состояние здоровья, факторы, влияющие на его формирование, и медико-социальные особенности среды.

К началу нового тысячелетия изменилась структура функциональных и хронических заболеваний у детей и подростков. Так, рост частоты развития нарушений и заболеваний костно-мышечной системы «обеспечил» им I–III ранговое место [1–5]. Согласно современным взглядам, состояние костно-мышечной системы является:

- одним из критериальных показателей здоровья, поскольку оно оказывает воздействие на органы и системы всего организма;
- основой для объединения всех органов и систем для выполнения функции движения тела и перемещения его в пространстве;
- интегральной характеристикой состояния организма, отражая результат комплексного воздействия на него факторов внешней и социальной среды.

Отсюда одними из приоритетных направлений в настоящее время являются диагностика, коррекция и профилактика нарушений костно-мышечной системы у учащихся общеобразовательных учреждений.

Актуальность проблемы роста частоты развития патологических состояний костно-мышечной системы определяет ее высокую медико-социальную значимость (табл. 1). Несмотря на это, резко сократилась доступность квалифицированной ортопедической помощи, практически не ведется должное диспансерное наблюдение за формированием и развитием костно-мышечной системы у детей, особенно школьного возраста [6].

Немало врачей по-прежнему считают функциональные нарушения костно-мышечной системы у детей явлением, не заслуживающим серьезного внимания, поскольку убеждены, что эти нарушения с возрастом исчезнут без лечебного вмешательства. По этой причине они не используют эффективные методы скрининг-диагностики при массовых

обследованиях и зачастую не владеют этими методами работы [5, 7]. Вместе с тем, использование унифицированных методов оценки (скрининг-тестов) повышает выявляемость нарушений и заболеваний костно-мышечной системы, что было доказано специалистами НИИ гигиены детей и подростков МЗ СССР и подтверждено специалистами ЦИТО еще в 1982 г. [8, 9].

Имеются доказательства того, что функциональные нарушения костно-мышечной системы в детском возрасте представляют большую угрозу здоровью, если они не выявлены своевременно и не приняты меры для их устранения. В таких случаях они становятся почвой, на которой формируются более стойкие нарушения и заболевания не только костно-мышечной системы, но и внутренних органов и систем [7, 10]. Так, у детей с сутулой осанкой понижена жизненная емкость легких, уменьшена экскурсия грудной клетки и диафрагмы, что неблагоприятно сказывается на деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем. При сутулой осанке нарушаются также и функции органов брюшной полости (пищеварительная, выделительная, репродуктивная). Снижение демпфирующей функции позвоночника и стоп у детей с нарушениями осанки и уплощением стопы способствует постоянным микротравмам сосудов головного мозга во время ходьбы, бега и других движений, что сопровождается быстрым утомлением, частой головной болью, эмоциональной лабильностью, нарушениями когнитивных функций. Кроме того, в ряде современных научных исследований доказано, что нарушения осанки являются проявлением метаболических нарушений костной ткани (остеопения, остеопороз), а также ранним признаком дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и диспластического синдрома [11–13]. Своевременное выявление функциональных нарушений и начальных форм заболеваний костно-мышечной системы у детей и подростков, а также их профилактика и коррекция имеют первостепенное значение.

В связи с этим значительно повышается роль педиатрической службы. Однако не все педиатры в достаточной степени осведомлены о возрастных особенностях костно-мышечной системы детей и подростков, критериях выявления нарушений этой системы, формирования поведенческих

Таблица 1. Медико-социальные последствия нарушений и заболеваний костно-мышечной системы

Нарушения	Последствия
1. Нарушения функции (опора, движение)	Ограничения в выборе профессии имеют 40% выпускников школ
2. Формирование болевых синдромов	Противопоказания для службы в армии занимают 2-е место
3. Нарушения кровообращения и кровоснабжения органов	Негативно сказываются на репродуктивном здоровье. К 14–17 годам у каждой 4-й девочки — будущей матери отмечены нарушения формирования скелета
4. Смещение и нарушения функций внутренних органов: • снижение жизненной емкости легких; • нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы; • нарушения деятельности органов брюшной полости (пищеварение, выделение, репродукция)	Ведут к инвалидности. В структуре инвалидности детей в возрасте до 16 лет болезни костно-мышечной системы и их последствия составляют 7,7%
5. Снижение рессорной функции: • микротравмы сосудов головного мозга во время движений; • быстрое утомление; • частая головная боль; • эмоциональная лабильность; • нарушение когнитивной функции	Требуют больших финансовых затрат на диагностику, лечение и реабилитацию
6. Значительная распространенность: в структуре функциональных отклонений школьников нарушениям костно-мышечной системы принадлежит I ранговое место, в структуре заболеваний — III ранговое место	Доставляют физические и психологические страдания, существенно снижая качество жизни ребенка и его окружения

ких факторов риска и, как следствие, об основных направлениях и методах профилактики патологических состояний костно-мышечной системы у детей и подростков.

Явно недостаточно фундаментальных отечественных исследований, посвященных различным аспектам вертебрологии, ортопедии и костно-мышечной системы в целом; многие из них не соответствуют современному уровню требований по рассматриваемой проблеме. Так, неграмотно и крайне опасно относить детей с функциональными нарушениями позвоночника и стопы к I группе здоровья, что довольно часто встречается в практике педиатров и ортопедов.

До настоящего времени зарубежная литература по «школьной» вертебрологии и ортопедии остается труднодоступной для практикующих врачей этой специальности в связи с языковым барьером, издержками перевода и недостаточным информационным обеспечением (через сеть Интернет, научные подписные издания и др.). В нашей стране практически не применяются стандартные оценочные шкалы, давно и успешно используемые в мировой практике, а собственные классификации часто повторяют, либо лишь дополняют уже известные [14].

Анализируя данные литературы, мы убедились в том, что попытки авторов создать всеобъемлющие классификации тех или иных патологических состояний костно-мышечной системы приводят в одних случаях к тому, что классификация становится неудобной для практического применения, в других — накопленные материалы не укладываются в рамки традиционных подходов и требуют более углубленного изучения.

Кроме того, отсутствует единый профессиональный язык общения — одни и те же термины трактуются специалистами по-разному или для обозначения одной и той же системы используются разные термины. Например, имея в виду костно-мышечную систему, специалисты нередко используют

следующие термины: «костно-мышечный аппарат», «опорно-двигательная система», «опорно-двигательный аппарат». По-видимому, это объясняется отсутствием единообразия терминов в международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Так, класс под номером XIII обозначает «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» (M00–M99), а рубрика M999 соответствует «Диагностике заболеваний опорно-двигательного аппарата». Несовпадения подобного рода встречаются также в других разделах и рубриках МКБ-10 [15], в связи с чем нами внесены уточнения в указанные термины.

Костно-мышечная система — система организма, состоящая из пассивной части — кости, суставы, связки, фасции и активной — мышцы, которые анатомически и функционально связаны между собой по развитию.

Опорно-двигательный аппарат — 1) костно-мышечная система, функционирующая в норме и при патологии; 2) костно-мышечная система, обеспечивающая благодаря движению костей скелета с суставами, связок и мышц с сухожилиями, перемещение тела в пространстве, опорную, рессорную и защитную функции организма.

До сих пор отсутствуют научно-обоснованные разработки в этой области, приемлемые для педиатров и специалистов первичного звена, особенно в школьной медицине.

Для выявления нарушений костно-мышечной системы у детей школьного возраста (обследовано 2208 учащихся г. Москвы) мы использовали комбинированный визуально-инструментальный тест, разработанный в НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков МЗиМП РФ в 1993 г. [16], в нашей модификации (табл. 2).

Модификация заключалась в следующем:

- разработана единая тестовая карта для выявления функциональных нарушений и начальных форм заболеваний позвоночника и стопы;

Таблица 2. Карта для выявления нарушений костно-мышечной системы учащихся*

Ф.И. _____ Дата _____
Школа _____ класс _____ Пол _____ М _____ Ж _____

1	Скручивание туловища вокруг вертикальной оси	
2	Отсутствие строго горизонтального положения плечевого и тазового пояса	
3	Асимметричное расположение лопаток	
4	Крыловидные лопатки	
5	Выпрямленная осанка	
6	Сутулая осанка	
7	Лордическая осанка	
8	Кифотическая осанка	
9	Сколиотическая осанка	
10	Искривление позвоночника (сколиоз) вправо___ влево___ S-образное ___	
11	Деформация грудной клетки	
12	X- или O-образная форма ног	
13	Уплотненная стопа	
14	Плоская стопа	
15	Избыточная масса тела	

Примечание:

* выявленные нарушения отмечаются знаком (+) в свободной графе.

- расширен раздел показателей функциональных нарушений позвоночника и стопы: включены все виды нарушений осанки и уплощение стопы;
- добавлен показатель «скручивание туловища вокруг вертикальной оси» как фактор, способствующий развитию сколиотической осанки и сколиоза;
- добавлен показатель массы тела как фактор, влияющий на формирование и функцию костно-мышечной системы;
- исключены показатели тяжелых патологических состояний костно-мышечной системы, вызванные травматическими, врожденными и наследственными поражениями, включая патологические походки, так как они не являлись предметом научного исследования.

Предложенный в нашей модификации комбинированный визуально-инструментальный тест для выявления нарушений и заболеваний костно-мышечной системы, достаточно информативен, доступен, легко выполним и не требует дополнительного финансирования. Он может быть использован при скрининговом осмотре учащихся врачом в условиях школы, в отличие от компьютерной и магнитно-резонансной томографии, компьютерно-оптической топографии, которые являясь технологичными и информативными, остаются дорогостоящими и недоступными для массового обследования школьников.

Использование данного комбинированного визуально-инструментального теста позволило нам разработать классификацию нарушений и заболеваний костно-мышечной системы у школьников.

Классификация нарушений и заболеваний костно-мышечной системы школьников:

I. Функциональные расстройства.

1. Нарушения позвоночника:

- скручивание туловища вокруг вертикальной оси;
- отсутствие строго горизонтального положения плечевого и тазового пояса;
- асимметричное расположение лопаток;
- крыловидные лопатки;

- нарушения осанки (выпрямленная, сутулая, лордическая, кифотическая, сколиотическая).
2. Нарушения свода стопы:
 - уплощенная стопа.
 3. Остаточные явления рахита:
 - деформации грудной клетки («куриная» грудь, грудь «сапожника»);
 - деформации ног (X- или O-образные).

II. Заболевания.

1. Заболевания позвоночника:

- сколиоз, патологический лордоз, патологический кифоз, кифосколиоз (начальные проявления).

2. Заболевания стопы:

- плоскостопие — продольное, поперечное, продольно-поперечное (начальные проявления).

III. Дополнительные нарушения, выявленные при визуальном осмотре.

1. Невыполнение функциональных проб:

- при наклоне вперед с выпрямленными коленями достать пальцами рук до пола;
- приседания на корточки.

2. Трофические нарушения кожи в области поясницы и копчика (пигментация, гипертрихоз, ороговение).

Разработанная классификация и методика медицинского осмотра учащихся легли в основу информационной системы «Выявление, коррекция и профилактика нарушений опорно-двигательного аппарата учащихся общеобразовательных учреждений», которая является программным продуктом и разработана для хранения и обработки информации о состоянии костно-мышечной системы учащихся, выдачи индивидуальных рекомендаций и статистической обработки данных (авторское свидетельство № 2008610135 от 09.01.2008 г.). Представленная разработка ставит своей целью помочь врачам-педиатрам поликлиник и общеобразовательных учреждений улучшить диагностику начальных форм костно-мышечной патологии, учитывая особенности детского и подросткового возраста, выявлять факторы риска для формирования групп динамического наблюдения и проведения своевременной профилактики нарушений и заболеваний костно-мышечной системы в процессе обучения в школе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сухарева Л.М., Рапопорт И.К., Звездина И.В. и др. Состояние здоровья и физическая активность современных подростков // Гигиена и санитария. — 2002. — № 3. — С. 52–55.
2. Проблемы подросткового возраста / Под редакцией А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — М., 2003. — 477 с.
3. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Медико-психосоциальный статус подростков-выпускников 2 ступени общеобразовательной школы и профилактика нарушений адаптации. Пособие для врачей. — М.: МЗРФ, 2004. — 76 с.
4. Онищенко Г.Г., Баранов А.А., Кучма В.Р. Безопасное будущее детей России: Научно-методические основы подготовки плана действий в области окружающей среды и здоровья наших детей. — М., НЦЗД РАМН, 2004. — 154 с.
5. Ильин А.Г. Состояние здоровья детей подросткового возраста и совершенствование системы их медицинского обеспечения. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2005. — 48 с.
6. Хоркин Н.Н. Еще раз о проблеме заболеваний позвоночника и суставов // Качество жизни. Медицина. — 2003. — № 3. — С. 10–13.
7. Храмцов П.И. Методология изучения осанки в гигиене детей и подростков: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1998. — 48 с.
8. Вишневецкая Е.Л. Возрастная динамика состояния здоровья детей школьного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1982. — 23 с.
9. Ямпольская Ю.А. Диагностика плоскостопия у школьников при массовых обследованиях // Гигиена и санитария. — 1984. — № 1. — С. 41–44.

10. Храмцов П.И. Профилактика и оздоровление детей с нарушением осанки и деформациями позвоночника в общеобразовательных учреждениях. Материалы II Всероссийского форума «Здоровье нации — основа процветания России». — М., 2006. — С. 135–137.
11. Вишневецкая Т.Ю., Макарова А.Ю., Чепрасов В.В. Взаимосвязь соматоскопических признаков и уровня минерализации костной ткани у детей 10–16 лет. Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Диагностика, профилактика и коррекция нарушений опорно-двигательного аппарата у детей и подростков». — М., 2002. — С. 52–54.
12. Васильева Т.Г., Максимова У.Г., Албавичус С.А. и др. Распространенность остеопенического синдрома у подростков Приморского края. Сборник материалов XII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». — М., 2008. — С. 66.
13. Зарытовская Н.В., Калмыкова А.С., Калмыкова В.С. Распространенность хронических заболеваний у юношей в возрасте 16–17 лет. Сборник материалов XII Конгресса педиатров России. — 2008. — С. 127–128.
14. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. — СПб., 2002. — 186 с.
15. Роменский А.А. О 10-м пересмотре статистической классификации болезней // Общественное здоровье и профилактика заболеваний. — 2004. — № 1. — С. 60–62.
16. Организация медицинского контроля за развитием и здоровьем дошкольников и школьников на основе массовых скрининг-тестов и их оздоровление в условиях детского сада, школы. — М.: Промедек, 1993. — 163 с.

В.И. Орел¹, Н.Д. Джангавадзе², В.М. Силецкая¹

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

² Специализированный дом ребенка № 16, Санкт-Петербург

Наблюдение за состоянием ВИЧ-инфицированных детей и детей с перинатальным контактом с ВИЧ-инфекцией в специализированном доме ребенка

Контактная информация:

Орел Василий Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры социальной педиатрии и организации здравоохранения ФПК и ПП Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 542-94-80

Статья поступила: 09.02.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

В статье представлены данные о распространенности ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и в Санкт-Петербурге. Особое внимание уделено проблеме ВИЧ-инфекции у женщин фертильного возраста, рассмотрены пути передачи ВИЧ, отмечено, что в последние годы заметно увеличилась доля полового пути передачи вируса. Дана характеристика состояния здоровья детей, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами, по основным показателям: физическое и нервно-психическое развитие, заболеваемость, качество жизни. Отражены проблемы социального сиротства у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ, дети, распространенность, показатели здоровья.

Глобальное распространение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывающего смертельный синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), представляет угрозу для жизни и здоровья населения. Распро-

странение ВИЧ-инфекции в Российской Федерации приняло характер эпидемии и вызывает серьезную тревогу государства и общества. По данным Федерального научно-методического Центра по профилак-

V.I. Oryol¹, N.D. Dzhangavadze², V.M. Siletskaya¹

¹ St.-Petersburg State Pediatric Medical Academy

² Specialized Children's Home № 16, St.-Petersburg

Observation of children with HIV-infection and children with perinatal contact with HIV-infection in specialized children's home

This article presents data of prevalence of HIV-infection in Russian Federation and St.-Petersburg. Main attention was given to problem of HIV-infection in fertile women, ways of viral transmission. Authors note that role of viral transmission by sexual contact in last years became more actual. The state of health in children, born from HIV-positive women was characterized by basic indices: physical and psychical development, morbidity, quality of life. Authors pay attention on problem of social orphanhood in children with perinatal contact with HIV-infection.

Key words: HIV, children, prevalence, indices of health.

тике и борьбе со СПИДом, в стране зарегистрировано более 433 тыс. случаев ВИЧ-инфекции у взрослых и более 2800 у детей. Это диктует необходимость рассматривать ВИЧ-инфекцию как приоритетную проблему здравоохранения [1–4].

Концепция противодействия эпидемии ВИЧ в России направлена на предупреждение распространения ВИЧ и на ограничение его негативных последствий как для пострадавших вследствие заражения этим вирусом, так и для общества в целом.

Статистические данные свидетельствуют об интенсивном развитии эпидемии. Санкт-Петербург занимает одно из первых мест в Российской Федерации по числу ВИЧ-инфицированных. В 1994 г. в городе было зарегистрировано 85 случаев ВИЧ-инфекции у взрослых и 2 случая у детей; по данным статистики на 30.06.08 г. известно более 36 тыс. инфицированных; среди них — 155 детей. Общее число детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин, находившихся на диспансерном наблюдении, составило 665. Вместе с тем, по некоторым оценкам, действительное число жителей Санкт-Петербурга, живущих с ВИЧ, в 2–3 раза больше числа официально зарегистрированных случаев [1, 3, 5].

На первом месте в передаче ВИЧ — парентеральный путь инфицирования, хотя заметно увеличивается доля полового пути передачи вируса. В 2007 г. 1/3 новых случаев заражения ВИЧ в России приходилась именно на половые контакты. Свидетельством усиления гетеросексуальной половой передачи вируса является увеличение числа женщин среди вновь регистрируемых ВИЧ-позитивных лиц. Если в 2000 г. среди новых случаев ВИЧ-инфекции на женщин приходилось 20%, то в 2006 г. — 44%, т.е. почти половина, что характерно для эпидемии с передачей ВИЧ преимущественно при гетеросексуальном половом контакте [3,6].

Вовлечение в наркоманию женщин фертильного возраста, частота полового пути передачи, а также низкий уровень сексуального воспитания, неосведомленность о проблеме ВИЧ-инфекции приводят к тому, что число ВИЧ-инфицированных женщин ежегодно увеличивается. Следовательно, возрастает риск передачи ВИЧ-инфекции от матерей к детям. По данным Госкомстата, в 2005 г. зарегистрировано 12 836 беременностей у ВИЧ-инфицированных женщин, что на 16%, больше чем 2004 г. За весь период наблюдения за данной группой больных к концу 2005 г. в России от ВИЧ-позитивных женщин было рождено 27,5 тыс. детей. С каждым годом таких детей становится все больше [1, 6, 7].

По данным Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, в 2007 г. у 355 детей при рождении был перинатальный контакт с ВИЧ-инфекцией. С 1999 г. в Санкт-Петербурге в детских стационарах города стали регистрироваться дети с перинатальным контактом с ВИЧ-инфекцией, оставшиеся без попечения родителей. С 2001 г. в городе активно проводится профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку с помощью антиретровирусных препаратов. Это позволило значительно (с 19,1% в 2001 г. до 4,2% в 2004 г.) снизить частоту инфицирования новорожденных от ВИЧ-позитивных матерей [5, 7]. Тем не менее, из-за роста общего числа ВИЧ-инфицированных в 2005 г. в городе было зарегистрировано 110 новых случаев ВИЧ-инфекции у детей.

В соответствии с распоряжением Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 22.09.2005 г., исходя из потребности в организации специализированного медицинского наблюдения и лечения детей в возрасте от 0 до 4 лет включительно, была увеличена мощность специализированного Дома ребенка № 16 (психоневрологический) на 25 коек. Таким образом, общее число коек составило 150, в том числе для ВИЧ-инфицированных детей и детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, — 60 коек.

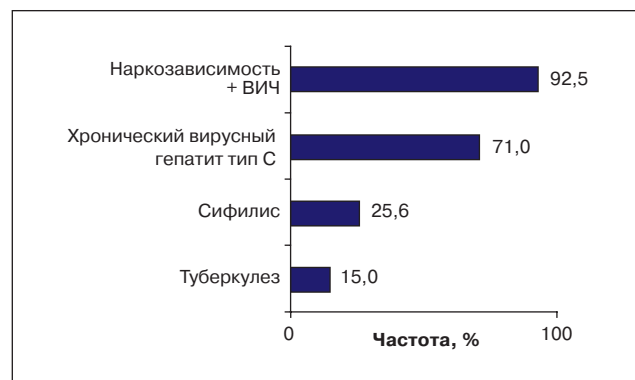
Несмотря на успешно работающую программу «Дети сироты» и ряд важных правовых документов и решений правительства, сиротство остается крайне острой социальной проблемой. В последние годы благодаря проекту «Профилактика социального сиротства детей, рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией», доля «отказных» детей снизилась: с 17% в 2004 г. до 13% в 2005 г. Число ВИЧ-инфицированных женщин с пренатальным наблюдением, желающих сохранить беременность, увеличилось на 5%. Тем не менее, проблема социального сиротства детей, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами, далека от решения [7].

На 01.01.2008 г. в Доме ребенка № 16 Санкт-Петербурга находится 136 детей в возрасте от 0 до 4 лет (до 1 года — 31,6%, от 1 до 3 лет — 57,4%, старше 3 лет — 11,0%), оставшихся без попечения родителей. Средний возраст матерей этих детей — 26 лет. В 98% случаев женщины во время беременности не наблюдались в женской консультации. Для большинства из них характерен низкий социальный уровень, а также очень высокая заболеваемость социально-значимыми болезнями. Преобладающее большинство матерей воспитанников Дома ребенка страдают героиновой наркозависимостью (рис. 1). У 75% из них диагностирована ВИЧ-инфекция, у 26% — сифилис, у 71% — хронический вирусный гепатит С, 15% матерей страдают туберкулезом. Часто выявляется хронический алкоголизм. Из числа ежегодно поступающих в дом ребенка — 75% детей рождены

На 01.01.2008 г. в Доме ребенка № 16 Санкт-Петербурга находится 136 детей в возрасте от 0 до 4 лет (до 1 года — 31,6%, от 1 до 3 лет — 57,4%, старше 3 лет — 11,0%), оставшихся без попечения родителей. Средний возраст матерей этих детей — 26 лет. В 98% случаев женщины во время беременности не наблюдались в женской консультации. Для большинства из них характерен низкий социальный уровень, а также очень высокая заболеваемость социально-значимыми болезнями. Преобладающее большинство матерей воспитанников Дома ребенка страдают героиновой наркозависимостью (рис. 1). У 75% из них диагностирована ВИЧ-инфекция, у 26% — сифилис, у 71% — хронический вирусный гепатит С, 15% матерей страдают туберкулезом. Часто выявляется хронический алкоголизм. Из числа ежегодно поступающих в дом ребенка — 75% детей рождены

Преобладающее большинство матерей воспитанников Дома ребенка страдают героиновой наркозависимостью (рис. 1). У 75% из них диагностирована ВИЧ-инфекция, у 26% — сифилис, у 71% — хронический вирусный гепатит С, 15% матерей страдают туберкулезом. Часто выявляется хронический алкоголизм. Из числа ежегодно поступающих в дом ребенка — 75% детей рождены

Рис. 1. Состояние здоровья матерей воспитанников Дома ребенка



вне брака. Большинство из них — нежеланные. Матери не заняты общественно-полезным трудом, не имеют образования, проживают в неудовлетворительных жилищно-бытовых условиях, имеют низкое материальное обеспечение. В 98% случаев матери во время беременности не наблюдались в женской консультации. Более чем в 70% случаев родители не посещают детей.

При анализе социального состава воспитанников Дома ребенка установлено, что по сравнению с 2005 г. в 2007 г. заметно снизилась доля «отказных» детей: с 23 до 15%. Если в 2005 г. причиной отказа от детей в 17% случаев послужила инвалидность, а оставшиеся отказы были мотивированы социальными причинами, то в 2007 г. во всех случаях мотивом отказа от воспитания детей послужили социальные факторы. Увеличилось число детей от родителей, лишенных родительских прав: с 34% в 2005 г. до 42% — в 2007 г. Ежегодно регистрируется большое число (более 70%) детей от матерей-одиночек; каждый 3-й ребенок, поступающий в Дом ребенка, не имеет юридического статуса. Всем детям с первых часов жизни проводилась профилактика ВИЧ по одной из схем (в соответствии с Приказом МЗ и СР РФ от 19.12.03 №606) [5].

Всех детей, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами, ставят на диспансерный учет в Центре профилактики и борьбы со СПИДом и инфекционными заболеваниями. Диспансерное наблюдение ребенка с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции осуществляет педиатр Дома ребенка совместно с педиатром Центра профилактики и борьбы со СПИДом. В процессе диспансерного наблюдения осуществляются диагностика ВИЧ-инфекции, подтверждение диагноза или снятие с диспансерного учета, наблюдение ребенка педиатром и специалистами, проведение стандартных и дополнительных лабораторных исследований, профилактика пневмоцистной пневмонии, оценка физического и психомоторного развития. Все дети наблюдаются в соответствии с установленными стандартами: проводятся физикальное обследование; антропометрия; оценка физического и психомоторного развития 1 раз в 10 дней в период новорожденности, затем — 1 раз в мес до снятия с учета [5, 6, 8, 9]. Осмотр невролога, дерматолога, оториноларинголога проводится в возрасте 1 мес, далее — через каждые 6 мес до снятия с учета. Офтальмолог, хирург, ортопед осматривают детей в возрасте 1 мес и 1 года, стоматолог — в 9 мес, иммунолог — при составлении календаря прививок и вакцинации, реакция Манту проводится независимо от вакцинации 1 раз в 6 мес до снятия с диспансерного учета [5, 9].

Несмотря на то, что современные методы диагностики ВИЧ-инфекции позволяют достоверно исключить ее в ранние сроки жизни ребенка, окончательное решение об отсутствии ВИЧ-инфекции может быть принято на основании отрицательных результатов определения антител к ВИЧ. Для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции используют следующие критерии: рождение ребенка ВИЧ-инфицированной женщиной; развитие клинических симптомов заболевания; наличие 2 и более положительных результатов определения нуклеиновых кислот молекулярно-генетическим методом (поли-

меразная цепная реакция — ПЦР) в отдельных образцах крови в возрасте старше 1 мес; повторные положительные результаты исследования антител к ВИЧ серологическим методом [5, 9].

Снятие с диспансерного учета ребенка, рожденного ВИЧ-инфицированной женщиной, осуществляется комиссионно. В состав комиссии входят специалисты Центра профилактики и борьбы со СПИДом: педиатр, эпидемиолог, заведующий лабораторией [3, 5, 9]. Критериями для снятия с учета служат следующие данные: отсутствие у ребенка клинических симптомов ВИЧ и антител к ВИЧ при повторных исследованиях (минимум 2 раза с интервалом не менее 1 мес); наличие не менее 2-х отрицательных результатов исследования на ВИЧ методом ПЦР. При выявлении у ребенка ВИЧ-инфекции он остается на диспансерном учете в Центре профилактики и борьбы со СПИДом пожизненно [6, 9].

В большинстве случаев дети поступали в Дом ребенка № 16 из детских стационаров города, куда их переводили из родильных домов в состоянии средней тяжести из-за выраженного абстинентного синдрома, который в среднем развивался на 3-е сут жизни ребенка. В настоящее время 26% воспитанников Дома ребенка — ВИЧ-инфицированные дети, 42% — имели перинатальный контакт с ВИЧ-инфекцией, у 34% установлено носительство материнских антител гепатита С. Хронический гепатит С выявлен у 3,7% воспитанников.

У ВИЧ-инфицированных детей с первых месяцев жизни отмечаются замедленные темпы психофизического развития. По анамнестическим данным, большинство воспитанников относятся к группе часто болеющих и имеют III группу здоровья. У 95% детей выявлена сопутствующая патология в виде перинатального поражения ЦНС (гипоксически-токсического), у 73% — гипотрофия различной степени (рис. 2). Антиретровирусную терапию постоянно получают 11 детей, у 8 имеется инвалидность по ВИЧ-инфекции. Всего в доме ребенка находится 14 (10,2%) детей-инвалидов.

По данным профилактических осмотров, 52% воспитанников Дома ребенка отстают в физическом развитии (микросоматический тип). Среди соматической патологии чаще выявляются сердечно-сосудистые заболевания (4,4%) и патология мочевыделительной системы

Рис. 2. Результаты профилактических осмотров детей в Доме ребенка



(2,2%). На диспансерном учете по поводу хирургических заболеваний состоят 23% детей, каждый 10-й ребенок имеет патологию органа зрения.

При оценке психического развития учитываются данные анамнеза, соматического состояния, неврологического и психического статуса, результаты генетических, биохимических и лабораторных исследований, педагогического и психологического наблюдения [7]. Преобладающее большинство воспитанников (92%) имеют отклонения в психомоторном развитии (смешанные специфические расстройства психологического развития) с выраженным отставанием в речи (большинство детей начинают говорить в возрасте 1 года 8 мес), небольшим объемом произносимых слов, многие дети при удовлетворительном развитии сенсорной речи не произносят осмысленных слов.

Профилактические осмотры и диспансеризация способствуют раннему выявлению патологии у детей и более раннему началу необходимых лечебных и корректирующих мероприятий. Помимо лечебных мероприятий, в Доме ребенка осуществляется логопедическая, дефектологическая, психологическая помощь детям; проводятся физиотерапевтическое лечение, массаж; занятия в бассейне и гидромассаж; логопедический массаж с целью развития подвижности артикуляторных органов; коррекция нарушений мышечного тонуса методом релаксации; эстетическая и музыкотерапия; используется Монтессори-педагогика, что способствует развитию у детей стремления к координированным движениям. Проводятся экскурсии в зоологический сад, цирк, а также индивидуальные занятия, групповые игры и тренинги. Благодаря комплексному подходу к вопросам реабилитации у 68% детей отмечено улучшение в со-

стоянии здоровья, у 27% — улучшение по отдельным показателям; у 5% детей состояние осталось без изменений.

В результате проводимой работы по оказанию медико-социальной помощи детям, оставшимся без попечения родителей, значительно увеличилось число детей, переданных в семью: в 2007 г. — 85% (в 2005 г. — 41%), в том числе 14% детей возвращены в семьи биологических родителей. Заметно возросло число детей, взятых на усыновление (с 23% — в 2005 г. до 71% — в 2007 г.); 38% детей усыновлены гражданами России, и 62% — гражданами других государств. В учреждения народного образования переданы 9% детей, в учреждения органов социальной защиты переведены 6% детей.

Несмотря на то, что в последние годы отмечается улучшение состояния здоровья и качества жизни детей, оставшихся без попечения родителей, проблема социального сиротства детей, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами, остается актуальной. В настоящее время первоочередными являются вопросы медицинского сопровождения ребенка, комплексной медико-психолого-педагогической реабилитации детей этой группы, выявление медико-социальных потребностей, а также социальная адаптация детей. Существуют проблемы с профильной подготовкой, переподготовкой и повышением квалификации специалистов, работающих с детьми младшего возраста, для внедрения новых, современных медицинских и психолого-педагогических технологий. Отмечается дефицит медицинских и психолого-педагогических рекомендаций по работе с ВИЧ-инфицированными детьми с ограниченными возможностями в условиях учреждений закрытого типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данные Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом // Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция». — 2005. — № 27.
2. Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ, СПИД и сопутствующих заболеваний. — М., 2007. — Т. 1. — 86 с.
3. Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ, СПИД и сопутствующих заболеваний. — М., 2007. — Т. 2. — 394 с.
4. Либова Е.Б. Медико-социальная характеристика детей, воспитывающихся в домах ребенка и пути их реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003.
5. Диспансерное наблюдение, уход и лечение детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами и детей с ВИЧ-инфекцией. Краткое руководство для специалистов центров по профилактике и борьбе со СПИДом. — М., 2006. — 108 с.
6. Сборник нормативных актов и методических документов Российской Федерации и Санкт-Петербурга по профилактике СПИДа. — СПб.: Изд-во НИИХ СПбГУ, 2005. — 317 с.
7. Виноградова Е.Н., Волкова Г.В., Ким О.А. и др. ВИЧ/СПИД и дети — СПб.: ВВМ, 2006. — 359 с.
8. Орел В.И., Эрман Л.В., Кузнецова Е.Ю. и др. Медико-организационные технологии в работе врача дома ребенка — СПб.: ГПМА, 2004. — 179 с.
9. Афонина Л.Ю., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. Диспансеризация детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями — СПб., 2004. — 28 с.

Р.В. Денисова, Е.И. Алексеева, В.Ю. Альбицкий, И.В. Винярская, С.И. Валиева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Качество жизни больных ювенильным артритом в условиях лечения химерными моноклональными антителами к ФНО α

Контактная информация:

Денисова Рина Валериановна, врач-педиатр ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

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

Статья поступила: 29.04.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

18

В статье представлены результаты влияния терапии ингибитором ФНО α — инфликсимабом — на качество жизни детей с ювенильным артритом, рефрактерном к стандартной иммуносупрессивной терапии. Уже через 1,5 мес от начала лечения у 98% больных повысились показатели качества жизни, а через год — они достоверно не отличались от таковых у здоровых сверстников по шкале физического функционирования.

Ключевые слова: дети, ювенильный артрит, качество жизни, инфликсимаб.

Ювенильный артрит — это системное хроническое заболевание, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет, приводящее к резкому ограничению возможностей передвижения и самообслуживания, физической, психической и социальной дезадаптации детей [1]. Тяжелая, обычно пожизненная, инвалидность у 50% пациентов развивается в течение первых 10 лет болезни. Ранняя инвалидизация детей, страдающих ювенильным артритом, приводит к значительному снижению

качества их жизни, низкой социальной активности родителей, существенным затратам на содержание ребенка-инвалида [2].

Угроза инвалидизации больных ювенильным артритом определяет необходимость разработки и внедрения новых терапевтических технологий. Успехи в генной инженерии позволили синтезировать моноклональные антитела к фактору некроза опухоли (ФНО) α , который является центральным звеном патологического процес-

R.V. Denisova, Ye.I. Alekseeva, V.Yu. Al'bitskiy, I.V. Vinyarskaya, S.I. Valieva

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

Quality of life in patients with juvenile rheumatoid arthritis in the conditions of treatment with chimeric monoclonal antibodies to TNF α

The article presents results of study of inhibitor TNF α — infliximab — on quality of life in patients with juvenile arthritis, refractory to standard immunosuppressive treatment. In 1.5 months after the beginning of treatment, the quality of life increased in 98% of patients; and in one year, the rates of physical functioning were similar to it in healthy children the same age.

Key words: children, juvenile arthritis, quality of life, infliximab.

са при ревматоидном артрите [3, 4]. Одним из первых ингибиторов ФНО α , который стал широко применяться в ревматологической практике у взрослых больных ревматоидным артритом, является инфликсимаб [5].

По данным клинических испытаний, у взрослых, больных 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 [6–10].

Внедрение в ревматологическую практику биологических агентов, влияющих не только на симптомы болезни, но и на процессы костно-хрящевой деструкции, делает актуальным анализ их эффективности не только по динамике показателей активности болезни, но и по их влиянию на качество жизни пациентов. Показано, что инфликсимаб не только снижает воспалительную активность ревматоидного процесса и тормозит прогрессирование деструктивных изменений хрящевой и костной ткани суставов у взрослых больных ревматоидным артритом, но и значительно повышает их качество жизни [11–17]. Исследований влияния препарата на качество жизни детей с ювенильным артритом не проводилось.

Применение опросников PedsQL Rheumatology Module и PedsQL Generic Core Scale позволит получить информацию о влиянии заболевания и анти-ФНО терапии на различные составляющие качества жизни ребенка, а также представление о его индивидуальной реакции на болезнь и проводимое лекарственное лечение [18].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния лечения химерными моноклональными антителами к ФНО α на качество жизни детей, страдающих ювенильным артритом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 265 детей в возрасте от 2 до 18 лет, из них — 97 больных различными вариантами ювенильного артрита (29 мальчиков, 68 девочек) (табл. 1) и 168 практически здоровых детей, относящихся к 1 группе здоровья (62 мальчика, 106 девочек), а также их родители (по одному из родителей каждого ребенка, участвующего в исследовании).

К моменту назначения инфликсимаба абсолютное большинство больных детей ($n = 93$) лечились метотрексатом и другими иммунодепрессантами (табл. 1).

Основанием для назначения биологического препарата, блокатора ФНО α , инфликсимаба стала неэффективность проводимой терапии, рецидивирование и прогрессирование суставного синдрома, высокие лабораторные показатели активности болезни, нарастание функциональной недостаточности суставов, необходимость эффективного терапевтического воздействия для предотвращения инвалидизации пациентов. Препарат назначался с согласия Этического и Формулярного комитетов, Ученого Совета Научного центра здоровья детей РАМН и при наличии информированного согласия родителей пациентов. Инфликсимаб в дозе $6,57 \pm 2,3$ мг/кг массы тела на одно введение вводился внутривенно в условиях ревматологического отделения по следующей схеме: инфузии на 0-й, 2-й, 6-й нед и далее — через каждые 8 нед.

Анализ влияния терапии инфликсимабом на качество жизни детей с ювенильным артритом в сравнении со стандартной иммуносупрессивной терапией проводился через 1,5 мес от начала лечения и далее каждые 3 мес. Девять инфузий инфликсимаба проведено 65 детям (1 год наблюдения), 14 введений — 36 больным (2 года наблюдения). У 30 детей, включенных в исследование, инфликсимаб

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ювенильным артритом, лечившихся инфликсимабом

Показатели	Значение
Пол: мальчики/девочки, абс.	29/68
Возраст, годы	5,1 (2,8; 9,4)
Вариант ЮА, абс.	
Олигоартрит	37
Полиартрит	31
Системный	15
ЮАС	14
Степень активности ЮА, абс.	
0	—
I	13
II	44
III	40
Функциональный класс, абс.	
I	4
II	65
III	24
IV	4
Длительность противоревматической терапии, годы	2,2 (0,6; 5,3)
Противоревматическая терапия на момент обследования, абс.	
Метотрексат	70
Сульфасалазин	3
Лефлуномид	1
Метотрексат + циклоспорин	10
Метотрексат + циклоспорин + ГК для орального приема	7
Метотрексат + ГК для орального приема	6

Примечание.

ЮА — ювенильный артрит; ЮАС — юношеский анкилозирующий спондилоартрит; ГК — глюкокортикостероиды.

был отменен. Основными причинами отмены инфликсимаба были тяжелые аллергические реакции и резистентность к терапии (табл. 2). Через год минимальный кумулятивный процент больных, продолживших лечение инфликсимабом, был в группе с системным вариантом ювенильного артрита — 32%, средний (86%) — в группе с полиартритом и самый высокий — с олигоартритом и юношеским анкилозирующим спондилоартритом — по 91%. Через 2 года кумулятивный процент больных всеми вариантами ювенильного артрита, продолживших терапию ингибитором ФНО α , составил 62%, из них самым низким он оставался у детей с системным вариантом ювенильного артрита — 18%, средним (63%) — у пациентов с полиартритом и высоким (78% и 79%) — у больных с олигоартритом и юношеским анкилозирующим спондилоартритом, соответственно (рис. 1). Таким образом, инфликсимаб был отменен в связи с развитием вторичной неэффективности и тяжелыми побочными реакциями у большинства детей с системным вариантом ювенильного артрита — 12 (80%), у 10 (32%) — с полиартритом, у 6 (16%) — с олигоартритом и лишь у 2 (14%) пациентов — с юношеским анкилозирующим спондилоартритом. **Отмена инфликсимаба являлась критерием исключения больных из исследования.**

Оценка индекса функциональной недостаточности (ФН) проводилась с помощью родительской версии специаль-

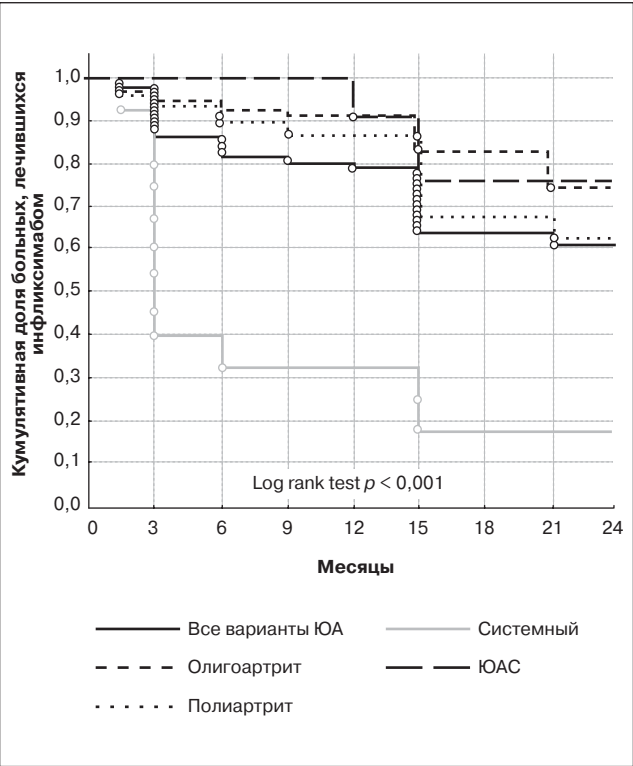
Таблица 2. Больные ювенильным артритом, лечившиеся инфликсимабом в разные сроки

Показатели	Период наблюдения, мес									
	0	1,5	3	6	9	12	15	18	21	24
Вариант ЮА, абс.										
Олигоартрикулярный	37	36	33	30	27	24	17	17	16	16
Полиартрикулярный	31	31	29	27	26	25	15	14	14	12
Системный	15	14	6	5	5	5	2	2	2	2
ЮАС	14	14	14	14	11	11	7	7	6	6
Причины отмены, абс.										
Аллергическая реакция	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—
Вторичная неэффективность	—	1	10	3	2	1	9	—	2	—

Примечание.
ЮА — ювенильный артрит; ЮАС — юношеский анкилозирующий спондилоартрит.

ного опросника CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire). Индекс ФН < 1,5 соответствовал минимальным и умеренным функциональным нарушениям, индекс ФН > 1,5 — выраженным. Оценка качества жизни проводилась с помощью детских и родительских версий общего опросника Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scale (Varni J. et al., 2001) и специального опросника Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Rheumatology Module (Varni J. et al., 1998).

Рис. 1. Длительность терапии инфликсимабом у детей с различными вариантами ЮА



Примечание.
ЮАС — юношеский анкилозирующий спондилоартрит.

PedsQL Generic Core Scale является адаптированным общим опросником и состоит из 23 вопросов, которые объединены в 4 шкалы: физическое функционирование (ФФ) — 8 вопросов, эмоциональное функционирование (ЭФ) — 5 вопросов, социальное функционирование (СФ) — 5 вопросов, жизнь в детском саду/школе (ролевое функционирование) — 5 вопросов [19, 20]. В данном исследовании не удалось оценить ролевое функционирование, так как в связи с тяжестью заболевания большинство детей не посещали детские дошкольные учреждения и школу. Общее число баллов после процедуры перекодирования (перевод необработанных данных в баллы качества жизни) рассчитывался по 100-балльной шкале, согласно которой чем выше итоговая величина, тем лучше качество жизни ребенка.

PedsQL Rheumatology Module является адаптированным специальным опросником для оценки качества жизни детей с ревматическими болезнями [19, 20]. Версия опросника состоит из 22 вопросов, которые объединены в 5 шкал: «боль/утренняя скованность» — 4 вопроса, «ежедневные действия» — 5 вопросов, «лечение» — 7 вопросов, «беспокойство» — 3 вопроса, «общение» — 3 вопроса. Формат, оценка ответов и процедура перекодирования идентична опроснику PedsQL Generic Core Scale. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 6.1 (StatSoft, США). Для описания количественных признаков использовались медиана (25; 75 процентиля). Достоверность различий количественных показателей между двумя независимыми группами оценивалась по критерию Манна–Уитни, между двумя зависимыми группами по Вилкоксоу. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на длительное лечение иммунодепрессантами, нарушение функции суставов было выявлено у всех больных. Функциональная недостаточность суставов была разной степени выраженности: у 39 (40,2%) детей — выраженной (индекс ФН > 1,5), у 58 (59,8%) — умеренной и минимальной (индекс ФН < 1,5). Статистически достоверное уменьшение индекса ФН, выраженности боли и улучшение состояния здоровья наблюдалось уже через 1,5 мес после начала лечения инфликсимабом ($p < 0,001$) (рис. 2). Индекс ФН уменьшился более чем в 2 раза — с 1,3 (1; 2) до 0,5 (0,3; 0,9), интенсивность болевого синдрома

рома в 3 раза — с 7,5 (5,8; 8,8) до 2,2 (1; 3,5) см, показатель активности болезни по визуальной аналоговой шкале — с 7,8 (6,7; 8,5) до 4 (3; 5) см. В течение года указанные показатели продолжали снижаться. На протяжении второго года терапии инфликсимабом показатели опросника СНАQ практически не изменялись, сохранялись низкие значения индекса ФН, оценки боли и активности болезни (рис. 2).

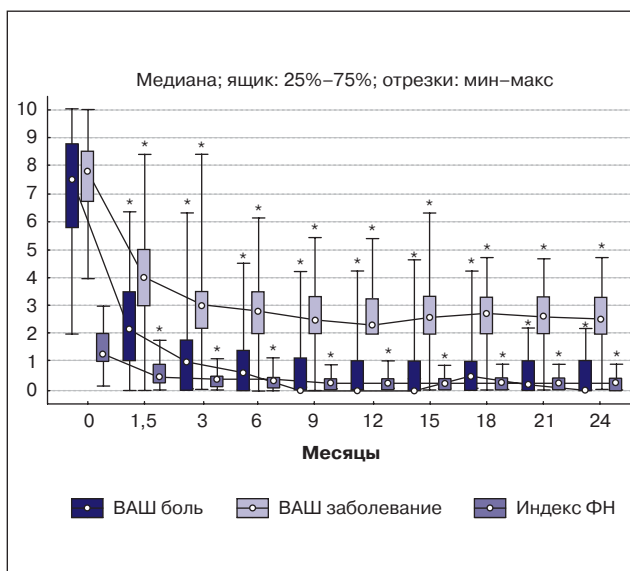
До начала лечения инфликсимабом показатели качества жизни в условиях стандартной иммуносупрессивной терапии по шкале физического функционирования опросника PedsQL Generic Core Scale были низкими: 34 (22; 50) и 31 балл (19; 41), по мнению детей и родителей, соответственно (рис. 3). Однако, уже через 6 нед после начала терапии ингибитором ФНО α достоверно повысилась физическая активность пациентов по детской и родительской формам опросника ($p < 0,001$) и составила 69 (65; 78) и 70 (62; 84) баллов. Статистически значимое улучшение качества жизни по шкале физического функционирования было достигнуто также через 3, 6 и 9 мес после начала лечения инфликсимабом. На втором году наблюдения оценка качества жизни достоверно не изменилась, оставаясь на высоком уровне (рис. 3).

Терапия иммунодепрессантами также существенно влияла на эмоциональное функционирование детей с ювенильным артритом. Показатели качества жизни по соответствующей шкале опросника PedsQL Generic Core Scale до включения больных в исследование оставались низкими (рис. 4). Статистически достоверное улучшение качества жизни по шкале эмоционального функционирования наблюдалось уже через 1,5 мес после начала терапии инфликсимабом в сравнении с аналогичными показателями в условиях стандартной иммуносупрессивной терапии ($p < 0,001$) (рис. 4). По мнению детей, эмоциональный фон повысился с 40 (33; 50) до 55 баллов (55; 70), по мнению родителей — с 31 (24; 45) до 55 (50; 65). Через год после начала лечения инфликсимабом показатель качества жизни по шкале эмоционального функционирования по детским формам опросника повысился до 75 (65; 80) и по родительским формам — до 70 (65; 75) баллов (рис. 4).

У больных ювенильным артритом, включенных в исследование, также страдало социальное функционирование, о чем свидетельствуют низкие показатели качества жизни по соответствующей шкале до назначения инфликсимаба: 45 (34; 55) и 38 (25; 45) баллов по мнению детей и родителей, соответственно (рис. 5). Уже через 6 нед после начала анти-ФНО терапии достоверно повысилась социальная адаптация детей по детской и родительской формам опросника ($p < 0,001$) и составила 65 (55; 75) и 60 баллов (50; 75) (рис. 5). Через год наблюдения показатели качества жизни по данной шкале по мнению детей составили 80 (75; 85), по мнению родителей — 70 баллов (65; 80). На втором году наблюдения оценка качества жизни по шкале социального функционирования достоверно не изменилась, оставаясь такой же высокой как и прежде (рис. 5).

Анализ качества жизни больных ювенильным артритом в условиях иммуносупрессивной терапии показал, что значение суммарного балла качества жизни было низким (рис. 6). Терапия инфликсимабом обеспечила статистически достоверное повышение суммарного балла качества жизни уже через 1,5 мес после начала инфузий препарата ($p < 0,001$). По мнению детей суммарный балл повысился с 44 (34; 50) до 63 (57; 74) баллов, по мнению родителей — с 40 (24; 45) до 64 (54; 73) баллов (рис. 6). Через год после начала терапии инфликсимабом суммарный балл качест-

Рис. 2. Динамика индекса ФН, боли и оценки активности заболевания с помощью ВАШ у детей с ювенильным артритом, лечившихся инфликсимабом (опросник СНАQ)



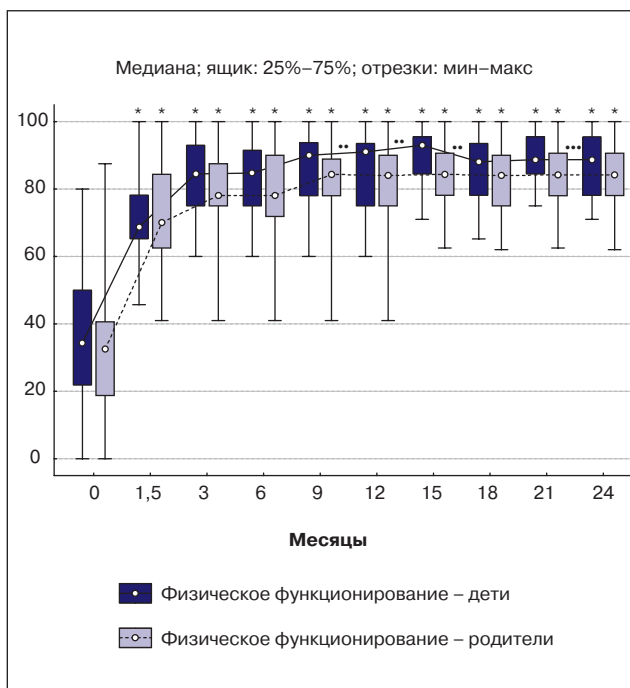
Примечание.

ФН — функциональная недостаточность;

ВАШ — визуальная аналоговая шкала;

* $p < 0,001$ — статистически значимое отличие по сравнению со значением показателя до лечения инфликсимабом.

Рис. 3. Динамика качества жизни детей с ювенильным артритом, лечившихся инфликсимабом, по шкале физического функционирования опросника PedsQL Generic Core Scale



Примечание.

Здесь и далее: * — $p < 0,001$ — статистически значимое отличие по сравнению со значением показателя до лечения инфликсимабом;

• $p < 0,001$, •• $p < 0,01$, ••• $p < 0,05$ — статистически значимое отличие оценки качества жизни по мнению детей по сравнению со значением показателя по мнению родителей.

Рис. 4. Динамика качества жизни детей с ювенильным артритом, лечившихся инфликсимабом, по шкале эмоционального функционирования опросника PedsQL Generic Core Scale

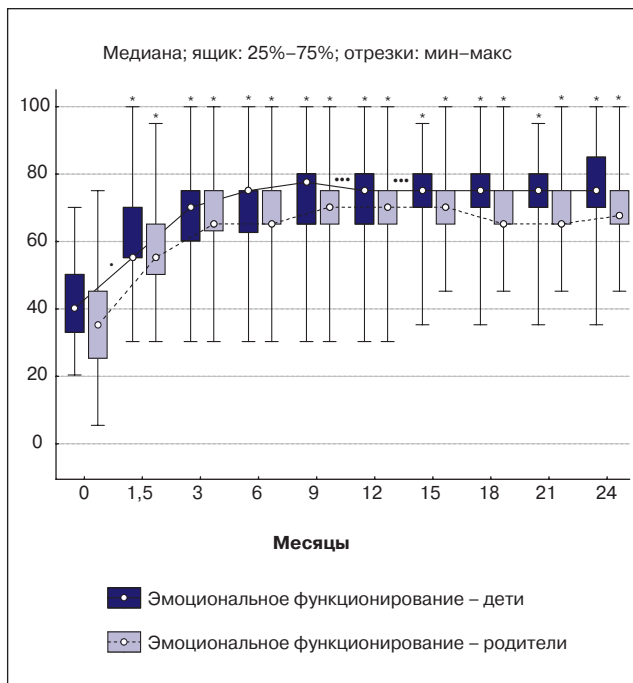


Рис. 6. Динамика суммарного балла качества жизни детей с ювенильным артритом, лечившихся инфликсимабом, по опроснику PedsQL Generic Core Scale

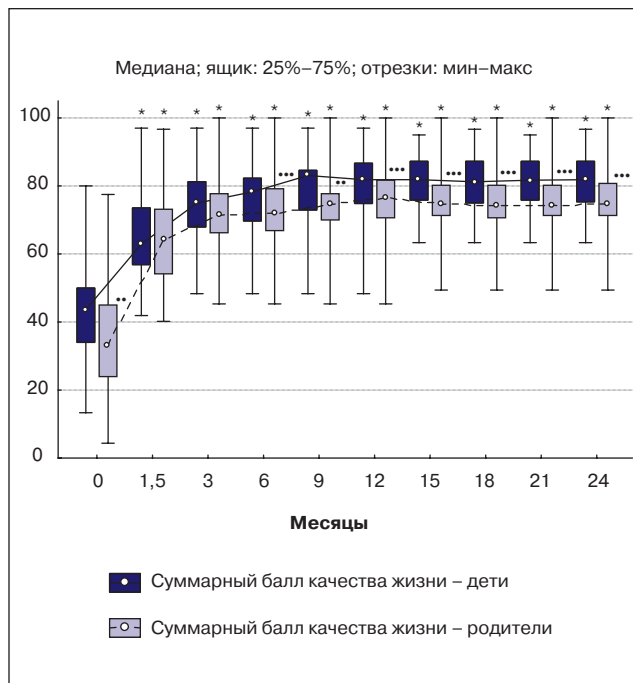


Рис. 5. Динамика качества жизни детей с ювенильным артритом, лечившихся инфликсимабом, по шкале социального функционирования опросника PedsQL Generic Core Scale

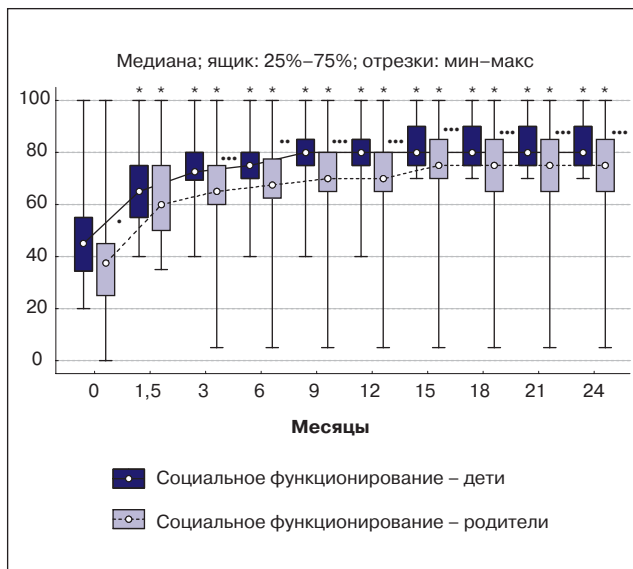
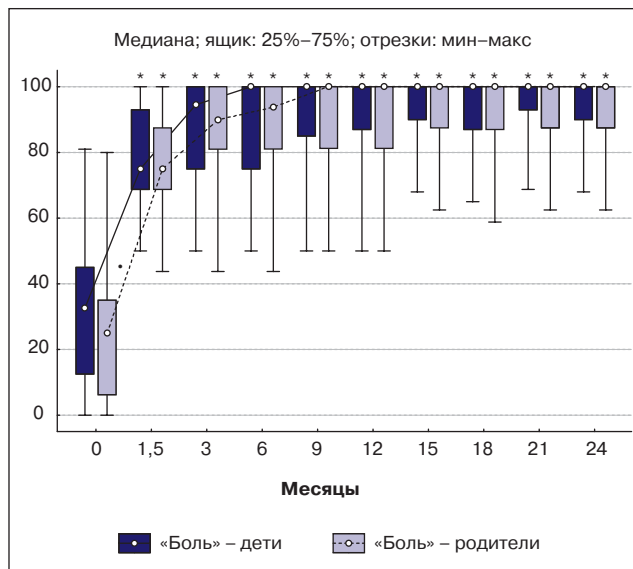


Рис. 7. Динамика качества жизни детей с ювенильным артритом, лечившихся инфликсимабом, по шкале «боль/утренняя скованность» опросника PedsQL Rheumatology Module



ва жизни повысился и по детским формам опросника до 82 (75; 87), и по родительским формам — до 76 (71; 82) баллов. На втором году наблюдения сохранялись высокие значения суммарного балла качества жизни по двум формам опросника (рис. 6). Несмотря на лечение иммунодепрессантами, у всех пациентов сохранялся выраженный болевой синдром и дли-

тельная утренняя скованность. Об этом свидетельствуют низкие значения балла качества жизни по опроснику PedsQL Rheumatology Module: 33 (13; 45) — по мнению детей и 25 (6; 35) — по мнению их родителей (рис. 7). Уменьшение выраженности артралгий и миалгий у обследованных пациентов наблюдалось уже через 1,5 мес после начала лечения ингибитором ФНО α ($p < 0,001$). Досто-

верное повышение показателей качества жизни по шкале «боль» наблюдалось через 3 и 6 мес лечения инфликсимабом ($p < 0,001$). Анализ качества жизни показал, что уже со второго полугодия терапии инфликсимабом по мнению детей и родителей медиана была равна 100, что свидетельствует об отсутствии болевого синдрома как в дневное, так и в ночное время у большинства детей с ювенильным артритом (рис. 7).

До включения в исследование обращало внимание значительное ограничение ежедневных действий у больных ювенильным артритом, длительно лечившихся иммунодепрессантами. Об этом свидетельствует низкие показатели качества жизни по шкале, оценивающей ежедневные действия (рис. 8). Уже через 1,5 мес анти-ФНО терапии оценка качества жизни по этой шкале увеличилась вдвое ($p < 0,001$). А через полгода — медиана и верхний квартиль по данным опроса детей и родителей были равны 100, что свидетельствует об отсутствии затруднений при выполнении повседневных действий (рис. 8).

Несмотря на то, что в большинстве своем путь введения иммунодепрессантов был пероральный или подкожный (1 раз в нед), по шкале «лечение» у подавляющего большинства больных показатели качества жизни были низкими. Это свидетельствовало о страхе перед обследованием, визитом к врачу и т.д. (рис. 9). Несмотря на инвазивный метод введения инфликсимаба (внутривенные инфузии), уже через 1,5 мес от начала терапии ингибитором ФНО α у детей достоверно уменьшился страх перед очередным обследованием, медицинскими манипуляциями, визитом к врачу ($p < 0,001$) (рис. 9). Однако, медиана качества жизни по шкале «лечение» оставалась ниже 80, по мнению детей, и ниже 60, по мнению родителей, на протяжении двух лет терапии, что свидетельствует об отрицательном влиянии лечебно-диагностического процесса на качество жизни детей.

До начала лечения инфликсимабом в условиях стандартной иммуносупрессивной терапии дети беспокоились о возможных побочных явлениях препаратов и их эффективности, об этом свидетельствует низкая оценка качества жизни по шкале «беспокойство». Однако, через 1,5, 3 и 6 мес от начала анти-ФНО терапии выявлено достоверное повышение показателей качества жизни по шкале «беспокойство» (рис. 10). По мнению детей, через полгода от начала лечения ингибитором ФНО α беспокойство уменьшилось, а суммарная оценка качества жизни по данной шкале увеличился с 45 (35; 55) до 66 (59; 70), а по мнению родителей — с 35 (30; 50) до 60 (55; 65) баллов (рис. 10). Несмотря на длительную иммуносупрессивную терапию, у детей отмечались трудности в общении, оценка качества жизни соответствовала 55 (44; 60) и 50 (33; 55) баллам по мнению детей и родителей (рис. 11). Вместе с тем, уже через 6 нед терапии инфликсимабом оценка качества жизни по этой шкале достоверно повысилась согласно детской и родительской формам опросника ($p < 0,001$) и составила 65 (58; 75) и 60 (50; 65) баллов, соответственно. Через год наблюдения показатели качества жизни по данной шкале, по мнению детей, составили 75 (65; 90) и, по мнению родителей, — 70 (65; 95) баллов. На втором году наблюдения оценка качества жизни по шкале «общение» достоверно не изменилась, оставаясь на прежнем, высоком уровне (рис. 11).

До назначения инфликсимаба параметры качества жизни детей с ювенильным артритом по всем шкалам опросника PedsQL Generic Core Scale были достоверно ниже по сравнению с таковыми у здоровых детей ($p < 0,001$) по данным опроса детей и их родителей (рис. 12, 13).

Рис. 8. Динамика качества жизни детей с ювенильным артритом, лечившихся инфликсимабом, по шкале «ежедневные действия» опросника PedsQL Rheumatology Module

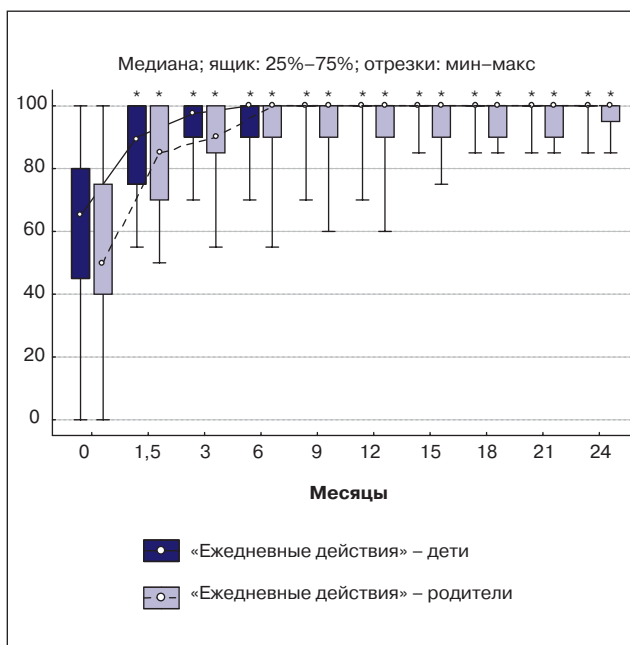
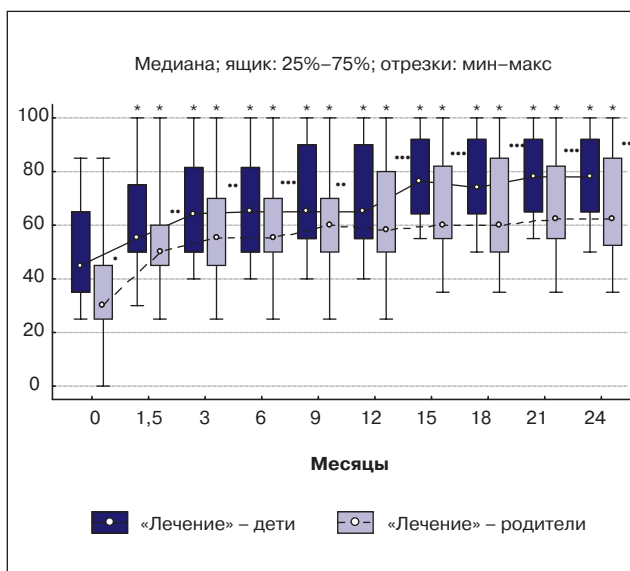


Рис. 9. Динамика качества жизни детей с ювенильным артритом, лечившихся инфликсимабом, по шкале «лечение» опросника PedsQL Rheumatology Module



Через год от начала терапии инфликсимабом качество жизни больных ювенильным артритом достоверно не отличалось от качества жизни здоровых сверстников по шкале физического функционирования и суммарному баллу качества жизни. Вместе с тем, по шкале социального функционирования ($p < 0,01$), по мнению детей, и по шкалам эмоционального и социального функционирования ($p < 0,001$), по мнению родителей, качество жизни детей, страдающих ювенильным артритом, по-прежнему было достоверно ниже аналогичных показателей здоровых детей (рис. 12, 13).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что лечение химерными моноклональными

Рис. 10. Динамика качества жизни детей с ювенильным артритом, лечившихся инфликсимабом, по шкале «беспокойство» опросника PedsQL Rheumatology Module

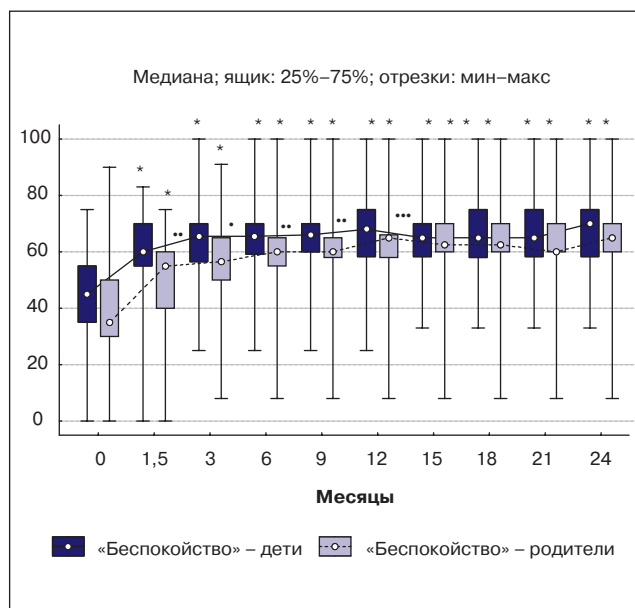


Рис. 11. Динамика качества жизни детей с ювенильным артритом, лечившихся инфликсимабом, по шкале «общение» опросника PedsQL Rheumatology Module

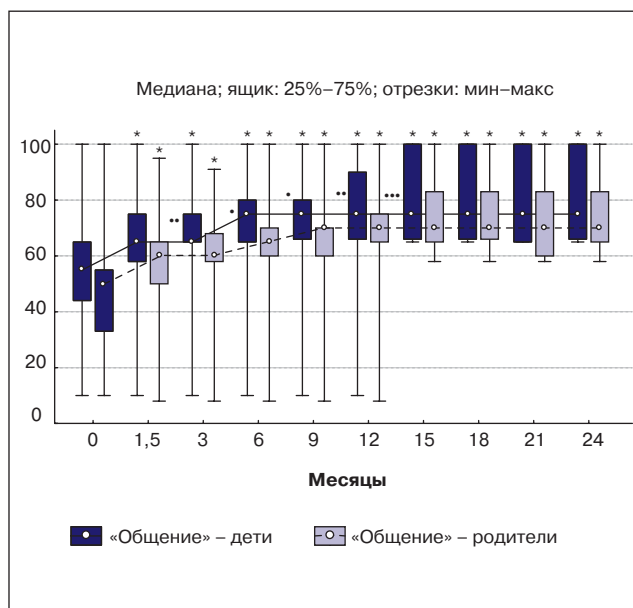


Рис. 12. Профиль качества жизни здоровых детей и детей с ювенильным артритом до назначения и на фоне лечения инфликсимабом (детские формы опросника)

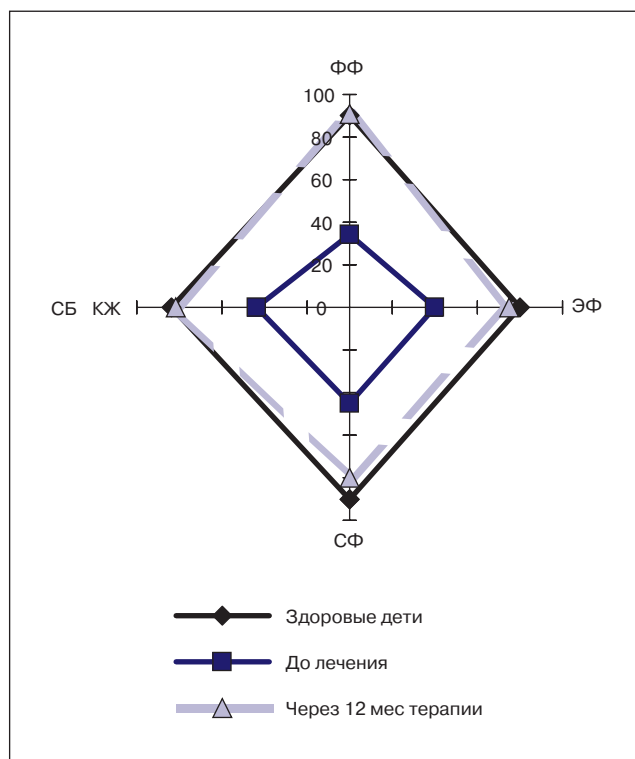
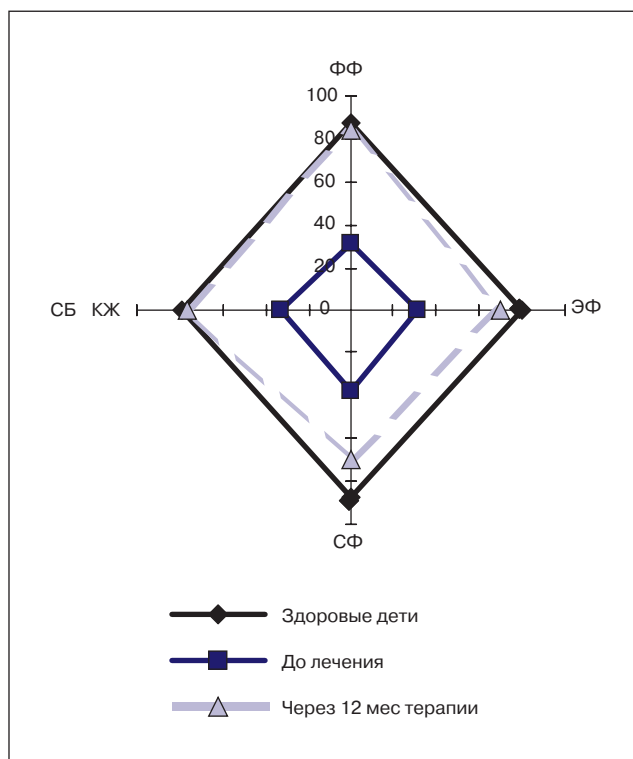
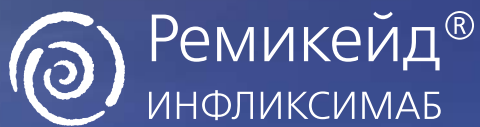


Рис. 13. Профиль качества жизни здоровых детей и детей с ювенильным артритом до назначения и на фоне лечения инфликсимабом (родительские формы опросника)



Примечание.
ФФ — физическое функционирование; ЭФ — эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование; СБ КЖ — суммарный балл качества жизни.



ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



Полную информацию о препарате Ремикейд®, включая данные о показаниях и противопоказаниях, приготовлении инфузионного раствора, способе применения и режимах дозирования, особых указаниях, а также информацию о побочном действии, смотрите в Инструкции по применению, вложенной в упаковку

За дополнительной информацией
обращаться в ООО «Шеринг-Плау»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д.10, стр. 2
Тел.: (495) 916 71 00, факс: (495) 916 70 94

SP-RU-REM 34-04-09

 Шеринг-Плау

антителами к ФНО α — инфликсимабом, оказывает быстрое положительное влияние на качество жизни детей с длительным инвалидизирующим течением ювенильного артрита, рефрактерного к стандартной терапии иммунодепрессантами. Уже через 1,5 мес после начала введения инфликсимаба у 98% больных было отмечено повышение качества жизни. Через год после начала лечения инфликсимабом качество жизни детей с ювенильным артритом по шкале физического функционирования достоверно не отличалось от качества жизни здоровых сверстников. Восстановление физического функционирования больных является следствием модифицирующего влияния инфликсимаба на

течение ювенильного артрита, которое позволяет остановить прогрессирование заболевания, развитие тяжелой инвалидности в раннем возрасте и оптимизировать прогноз заболевания. Однако, преимущественное влияние ингибитора ФНО α на качество жизни по шкале физического функционирования свидетельствует о необходимости проведения комплексной противоревматической терапии, включающей не только лекарственное лечение, но и организацию детской ревматологической школы, которая позволит улучшить комплаентность, социальную и профессиональную адаптацию пациентов, повысить качество жизни детей с ювенильным артритом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. et al. Textbook of pediatric rheumatology, 2nd end. — New York: Churchill Livigstone, 2002. — 364 p.
2. Алексеева Е.И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // Качество жизни. Медицина. — 2008. — С. 14–17.
3. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Российский медицинский журнал. — 2000. — Т. 8, № 17. — С. 718–722.
4. Beutler B. The role of tumor necrosis factor in health and disease // J. Rheumatol. — 1999. — V. 26 (Suppl. 57). — P. 16–21.
5. Olsen N.J., Stein C.M. New drugs for rheumatoid arthritis // New Engl. J. Med. — 2004. — V. 350, № 21. — P. 2167–2179.
6. 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. — V. 68, № 6. — P. 823–827.
7. 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. — V. 18, № 5. — P. 447–454.
8. 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. — V. 25, № 4. — P. 540–555.
9. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и соавт. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 22–29.
10. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И. и соавт. 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. — Т. 7, № 4. — С. 30–44.
11. 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. — P. 25–33.
12. Durez P., Nzeusseu Toukap A., Lauwerys B.R. et al. A randomised comparative study of the short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — V. 63, № 9. — P. 1069–1074.
13. Kobelt G., Eberhardt K., Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — V. 63, № 1. — P. 4–10.
14. Lyseng-Williamson K.A., Foster R.H. Infliximab: a pharmacoeconomic review of its use in rheumatoid arthritis // Pharmacoeconomics. — 2004. — V. 22, № 2. — P. 107–132.
15. Quinn M.A., Conaghan P.G., O'Connor P.J. et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces 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. — V. 52, № 1. — P. 27–35.
16. Scali J.J., Visentini S., Salomon J. et al. Rapid and deep control of inflammation in rheumatoid arthritis with infliximab and its correlation with acute-phase reactants // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2007. — V. 1110. — P. 389–401.
17. Strand V., Singh J.A. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials // Am. J. Manag. Care. — 2008. — V. 14, № 4. — P. 234–254.
18. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Альбицкий В.Ю. и соавт. Динамика качества жизни на фоне лечения инфликсимабом детей 2–4 лет, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 30–39.
19. Денисова Р.В., Альбицкий В.Ю., Алексеева Е.И. и соавт. Психометрические характеристики русских версий опросников PedsQL Rheumatology Module и PedsQL Generic Core Scale для оценки качества жизни детей в возрасте 2–4 лет, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 5. — С. 39–45.
20. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Альбицкий В.Ю. и соавт. Надежность, валидность и чувствительность русских версий опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module // Вопросы современной педиатрии. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 30–41.

Т.В. Подклетнова, Е.И. Алексеева, Л.М. Кузенкова, Е.В. Увакина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Особенности головных болей у детей с ювенильным артритом

Контактная информация:

Подклетнова Татьяна Владимировна, аспирант кафедры педиатрии с курсом детской ревматологии ФПО педиатров, отделение психоневрологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 134-04-09

Статья поступила: 21.04.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

Головные боли — наиболее частая жалоба больных с ювенильным артритом (ЮА), предъявляемая неврологу. Целью данного исследования является изучение особенностей головных болей при различных вариантах ЮА. Всего обследовано 166 больных различными вариантами ЮА. Жалобы на головные боли отмечались у 65 (39,1%) детей. Всем больным с жалобами на головные боли было проведено комплексное обследование — сбор неврологического анамнеза, неврологический осмотр, рентгенография шейного отдела позвоночника в 2-х проекциях, доплерография сосудов шеи, осмотр глазного дна. Анализ симптоматики головных болей позволил выделить их основные типы при ЮА: краниоцервикалгии, сосудистые головные боли, вторичные головные боли на фоне обострения ЮА, интоксикации и стероидной артериальной гипертензии и головные боли напряжения. Показано, что головные боли являются следствием как самого заболевания, так и проводимой противоревматической терапии.

Ключевые слова: дети, головные боли, ювенильный артрит.

Ювенильный артрит относится к аутоиммунным заболеваниям, поражающим любые органы и системы. Не являются исключением в данном случае и различные отделы нервной системы. Поражение их при ювенильном артрите нередко, хотя распознавание порой связано с определенными трудностями из-за преобладания симптоматики со стороны суставов и внутренних органов. По данным литературы патология нервной системы при ювенильном артрите включает головные боли различного генеза, вегетативную дисфункцию, астено-невротические проявления, нарушения когнитивных функций, реже нейропатии, компрессионные поражения спинного

мозга и периферических нервов (туннельные синдромы), крайне редко церебральные васкулиты [1–5].

Головные боли являются наиболее частой жалобой больных ювенильным артритом, предъявляемой неврологу. В отличие от симптомов поражения суставов, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, выраженной интоксикации, которые могут быть причиной тяжелого состояния больного и даже летального исхода, степень их выраженности невелика. В то же время, хроническое течение головных болей и связанные с ними астено-невротические проявления, вегетативные нарушения, когнитивный дефицит, могут оказывать значительное влияние на сте-

T.V. Podkletnova, Ye.I. Alekseeva, L.M. Kuzenkova, Ye.V. Uvakina

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

Peculiarities of headaches in children with rheumatic arthritis

Headache is the more often seen complaint in patient with rheumatoid arthritis (RA) at the visit to the neurologist. The objective of this study is analysis of headaches in children with different types of RA. 166 patients with different types of rheumatoid arthritis were examined, 65 (39,1%) children had complaints to the headaches. All patients with complaints to the headaches underwent complex examination — taking neurological history, neurological examination, and radiography of cervical part of spinal column in 2 projections, Doppler sonography of cervical vessels, eye grounds examination. Analysis of symptoms of headaches makes possible dividing it to the main types in patients with rheumatoid arthritis: craniocervicalgia, vascular headaches, and secondary headaches on the ground of RA exacerbation, intoxication, and steroid arterial hypertension, and stress headaches. It was shown, that headaches can be a result of both disease and its antirheumatic treatment.

Key words: children, headaches, juvenile arthritis.

пень активности детей, страдающих ювенильным артритом, их социальную адаптацию и, в конечном итоге, на качество жизни.

Согласно международной классификации головных болей от 2003 г., они подразделяются на первичные и симптоматические (вторичные) [6]. К первичным относятся: головная боль напряжения, мигрень, пучковая (кластерная) головная боль и другие тригеминальные автономные цефалгии. К симптоматическим — головные боли, вызванные травмой головы или шеи, поражениями сосудов головы и шеи, приемом различных веществ и/или их отменой, инфекцией, патологией черепа, шеи, глаз, ушей, носовой полости, пазух, зубов, ротовой полости, нарушением гомеостаза и др.

В научных изданиях существует много публикаций, посвященных исследованию головных болей у детей с антифосфолипидным синдромом, системной красной волчанкой, васкулитами [7–11]. В описании неврологических симптомов ювенильного артрита головные боли, в основном, упоминаются как один из побочных эффектов противоревматической терапии глюкокортикоидами, цитостатиками, биологическими агентами [12–17].

Исследований особенностей головных болей у детей, страдающих ювенильным артритом, их нозологической принадлежности до настоящего момента не проводилось. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение структуры и частоты встречаемости головных болей у детей с ювенильным артритом. Детальное изучение головных болей у данного контингента больных даст возможность ревматологам и неврологам вовремя диагностировать причины их возникновения и совместно определять оптимальную тактику их лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 166 больных ювенильным артритом, из них 46 (27,7%) с системным вариантом, 66 (39,8%) — с полиарткулярным вариантом ювенильного артрита, 28 (16,9%) — олигоарткулярным вариантом и 26 (15,6%) детей с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом. Жалобы на головные боли отмечались у 65 (39,1%) детей. Этим пациентам были проведены:

- сбор неврологического анамнеза, включающий семейный анамнез; данные о раннем периоде развития, наличии головных болей и другой неврологической патологии ребенка до дебюта ювенильного артрита; историю развития основного заболевания (длительность ювенильного артрита, степень активности процесса, наличие поражения шейного отдела позвоночника, проводимая противоревматическая терапия); подробную характеристику головных болей, характер и длительность других неврологических проявлений;
- неврологический осмотр;
- рентгенография шейного отдела позвоночника в 2-х проекциях;
- ультразвуковая доплерография сосудов шеи с использованием аппарата Lodgic 9 General Electra с линейным датчиком с частотой 10–14 мГц (исследование выполнено в отделении ультразвуковой диагностики НЦЗД РАМН);
- осмотр глазного дна.

При изучении особенностей головной боли анализировались ее локализация (лоб, виски, затылок, вся поверхность), длительность (до 1 ч, до 3 ч, более 3 ч), частота (до 10 эпизодов в месяц, 10–15 эпизодов в месяц, более 15 эпизодов в месяц), интенсивность (слабая, средняя, высокая). Кроме того, учитывалось наличие тошноты (рвоты), ограничений подвижности в шейном отделе поз-

воночника, наличие боли в шее, болезненности при пальпации триггерных точек, повышения артериального давления, способ купирования (самостоятельное, медикаментозное) головной боли.

При оценке результатов рентгенографии шейного отдела позвоночника помимо типичной картины артрита суставов шейных позвонков в виде неровности суставных поверхностей, сужения или отсутствия суставной щели учитывались и такие характеристики, как выпрямление шейного лордоза, ротация и смещение позвонков. В сочетании с тугоподвижностью, ограничением активных и пассивных движений в шейном отделе позвоночника в клинической картине ювенильного артрита вышеописанные изменения оценивались как ранние проявления артрита. При анализе данных доплерографии сосудов шеи принимались во внимание следующие изменения гемодинамики позвоночных и сонных артерий: наличие дилатации, спазма, извитости сосудов, асимметрии кровотока, затруднения венозного оттока.

При офтальмоскопии оценивалось состояние диска зрительного нерва и сосудов глазного дна.

По результатам анализа вышеописанных методик обследования нами было выделено пять типов головных болей у больных ювенильным артритом: головные боли напряжения, сосудистые головные боли, краниоцервикалгии, головные боли на фоне интоксикации, головные боли на фоне артериальной гипертензии.

Диагноз «головные боли напряжения» выставлялся на основании критериев международной классификации головных болей 2003 г. [6]:

- 1) не менее 10 характерных эпизодов головной боли;
 - 2) длительность головной боли от 30 мин до 7 сут;
 - 3) не менее 2 из ниже перечисленных симптомов:
- не пульсирующий характер боли (монотонная, сдавливающая по типу «каска» и/или «обруча»);
 - интенсивность головной боли полностью не нарушает обычную деятельность пациента;
 - двусторонняя, диффузная головная боль, иногда с преобладанием в лобно-теменных или затылочно-теменных отделах;
 - отсутствие ухудшения от обычной физической нагрузки;
 - часто наблюдается связь головной боли со стрессовыми факторами;
 - тошнота, редко — рвота, фоно — или фотофобия.

Под термином «краниоцервикалгии» подразумевались головные боли, связанные с поражением шейного отдела позвоночника. Данный диагноз выставлялся при наличии у пациента головных болей, возникающих чаще в утреннее время, как правило, имеющих лобную или затылочную локализацию, сочетающихся с ограничением подвижности в шейном отделе позвоночника, усиливающихся при движении в шейном отделе позвоночника и пальпации паравerteбральных зон, триггерных точек, иногда сопровождающихся тошнотой, рвотой. На рентгенограмме шейного отдела позвоночника были выявлены изменения различной степени выраженности — от признаков нестабильности шейного отдела позвоночника до картины артрита.

Диагноз «сосудистые головные боли» имел место при наличии в клинической картине головных болей разнообразной локализации, чаще односторонних, имеющих пульсирующий характер, возникающих чаще в утреннее время, длительностью более одного часа, иногда сопровождающихся тошнотой, рвотой в сочетании с изменениями на доплерографии сосудов шеи и картине глазного дна.

Головные боли вследствие интоксикации и/или лихорадки возникали, как правило, на фоне тяжелого общего состояния больного, высокой активности заболевания, характеризовались диффузной локализацией, давящим характером боли, средней интенсивностью, флюктуированием в зависимости от степени лихорадки, тяжести состояния больного.

При наличии у больных, получающих глюкокортикоиды (ГК), сдавливающих или распирающих головных болей, слабости, тошноты, иногда ощущения жара в области лица на фоне подъема артериального давления диагностировались головные боли на фоне стероидной артериальной гипертензии.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 9.0 (SPSS Inc., США). Для описания количественных показателей использовались среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, их сравнение проводилось с помощью t-критерия Стьюдента для независимых групп. Для сравнения дискретных величин, представленных в виде частот, использован критерий Пирсона χ^2 и точный критерий Фишера. Корреляционный анализ качественных показателей проводился с помощью метода ранговых корреляций Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Жалобы на головные боли отмечались у 65 (39,1%) детей, что составляет более трети общего числа осмотренных больных. Эти пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от варианта ювенильного артрита. В первую группу вошли 33 ребенка с системным вариантом ювенильного артрита. Средняя длительность заболевания составила $5,7 \pm 3,9$ лет, а длительность головных болей — $3,0 \pm 2,3$ года. Вторую группу составили 19 детей с полиартрикулярным вариантом ювенильного артрита. Длительность заболевания в данной группе составляла в среднем $5,21 \pm 3,20$ лет, а длительность головных болей — $3,00 \pm 1,85$ лет. В третью группу были включены 5 детей с олигоартрикулярным вариантом ювенильного артрита, четвертая группа состояла из 8 пациентов со спондилоартритом. Длительность заболевания в 3 и 4 группах составляла, соответственно $4,0 \pm 1,87$ и $4,5 \pm 3,2$ лет, длительность головных болей $1,0 \pm 0,61$ и $2,62 \pm 1,57$ лет. В ходе про-

ведения сравнительного анализа по группам наблюдалась тенденция к нарастанию длительности головных болей в зависимости от тяжести ювенильного артрита (табл. 1). Выявлено статистически достоверное различие между длительностью головных болей у детей с системным и олигоартрикулярным вариантами заболевания ($p < 0,05$). Частота встречаемости головных болей у обследованных больных составляла 72% (33 пациента) при системном варианте ювенильного артрита, 29% (19 пациентов) при полиартрите, 17% (5 пациентов) при олигоартрите и 31% (8 пациентов) при ювенильном анкилозирующем спондилоартрите. Таким образом, наиболее часто головные боли встречались при системном варианте ювенильного артрита, а реже всего — при олигоартрикулярном варианте ($p < 0,01$). Частота встречаемости головных болей у детей с полиартритом и ювенильным анкилозирующим спондилоартритом примерно одинакова с тенденцией преобладания в группе детей со спондилоартритом ($p > 0,5$) (рис. 1). Возраст всех детей с головными болями варьировал от 6 до 16 лет (средний возраст $10,9 \pm 3,3$ лет). При сравнении среднего возраста в каждой из групп попарно достоверных различий выявлено не было (табл. 1).

В исследуемой нами выборке было 39 девочек и 26 мальчиков, во всех группах, кроме пациентов с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом преобладали девочки.

Анализ активности болезни показал, что у больных системным вариантом ювенильного артрита СОЭ была статистически значимо выше, чем у пациентов с олигоартритом ($p < 0,05$). Аналогичный показатель во 2, 3 и 4 группах имел тенденцию к убыванию: максимальные значения отмечались в группе с полиартритом, минимальные — у пациентов с олигоартритом. Статистически значимых различий СОЭ при попарном сравнении этих групп не обнаружено.

При рассмотрении всей выборки пациентов с головными болями отмечено, что у детей с ювенильным артритом наиболее часто отмечались головные боли лобной локализации (75,8%), средней частоты (51,6%) и интенсивности (96,7%), длительностью не более 3 ч (70,9%). Около половины детей с головными болями имели ограничение двигательной активности в шейном отделе позвоночника, болезненность при пальпации триггерных точек и жало-

Таблица 1. Характеристика больных ювенильным артритом, страдающих головными болями ($n = 65$)

Признак	Варианты ювенильного артрита				Всего
	системный	полиартрикулярный	олигоартрикулярный	ЮАС	
Число детей, абс. (%)	33	19	5	8	65
Девочки/мальчики, абс.	20/13	12/7	4/1	3/5	39/26
Возраст, годы	$10,6 \pm 3,3$	$11,7 \pm 3,2$	$10,2 \pm 3,1$	$11,4 \pm 3,2$	$10,9 \pm 3,3$
Длительность заболевания, годы	$5,7 \pm 3,9$	$5,2 \pm 3,2$	$4,0 \pm 1,9$	$4,5 \pm 3,20$	$5,3 \pm 2,8$
Длительность головных болей, годы	$3,0 \pm 2,2^*$	$3,0 \pm 1,9$	$1,0 \pm 1,6$	$2,6 \pm 1,6$	$2,8 \pm 2,0$
Активность заболевания, абс. (%)					
0	—	—	1 (20)	—	1 (1,5)
I	5 (15,2)*	5 (26,3)	3 (60)	2 (25)	15 (23,1)
II	15 (45,5)	11 (57,9)	1 (20)	5 (62,5)	32 (49,2)
III	14 (39,4)	3 (17,6)	—	1 (12,5)	17 (26,2)
СОЭ, мм/ч	$26,5 \pm 17,4^*$	$18,5 \pm 14,6$	$5,4 \pm 3,7$	$22,9 \pm 20,4$	$22,1 \pm 17,2$
СРБ, мг%	$3,64 \pm 4,63$	$2,01 \pm 2,04$	$0,51 \pm 0,34$	$2,05 \pm 1,6$	$2,73 \pm 3,64$
Прием ГК	28 (84,8)	6 (31,6)	—	2 (25)	36 (55,4)

Примечание.

ЮАС — ювенильный анкилозирующий спондилит; СРБ — С-реактивный белок; ГК — глюкокортикоиды.

* $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе детей с олигоартрикулярным ювенильным артритом.



вались на боль в шее (табл. 2). По данным рентгенографии и доплерографии сосудов шеи обнаружено, что от 30 до 50% из них имеют различные изменения в шейном отделе позвоночника и не менее 90% — изменения глазного дна (табл. 3).

Однако, изучая и сравнивая клиническую картину и данные лабораторных и инструментальных исследований отдельно в четырех выделенных нами группах, были выявлены некоторые особенности при различных вариантах ювенильного артрита. Так, для группы с системным вариантом характерно:

- наибольшая частота встречаемости головных болей по сравнению с другими вариантами заболевания — у 33 (72%) детей ($p < 0,05$);
- статистически достоверное преобладание пациентов с высокой активностью заболевания — 14 (39,4%) пациентов ($p < 0,05$);
- наибольшая частота встречаемости головной боли, обусловленной артериальной гипертензией: 22 ребенка, — что составляет 92% из общего числа больных с гипертензией, включенных в выборку ($p < 0,001$). Это, вероятно, связано с тем, что большинство детей при-

Таблица 2. Клиническая характеристика головных болей при различных вариантах ювенильного артрита

Клинический признак	Варианты ювенильного артрита, абс. (%)				Всего (n = 65), абс. (%)
	системный (n = 33)	полиартикулярный (n = 19)	олигоартикулярный (n = 5)	ЮАС (n = 8)	
Локализация:					
лоб	26 (78,8)	15 (78,9)	3 (60,0)	6 (75,0)	50 (76,9)
виски	20 (60,6)	12 (63,2)	1 (20,0)	2 (25,0)	35 (53,8)
затылок	5 (15,2) ¹	8 (42,1) ¹	1 (20,0)	2 (25,0)	16 (24,6)
вся поверхность	6 (18,2)	4 (21,1)	3 (60,0)	2 (25,0)	15 (23,1)
Продолжительность:					
до 1 ч	9 (27,3) ²	3 (15,8) ⁴	5 (100) ^{2, 4}	4 (50,0)	21 (32,3)
до 3 ч	25 (75,8)	13 (68,4)	0	5 (65,2)	43 (66,2)
более 3 ч	9 (27,3)	5 (26,3)	0	0	14 (21,5)
Частота:					
до 10 эпизодов/мес	10 (30,3)	4 (21,1)	3 (60,0)	2 (25,0)	19 (29,2)
10–15 эпизодов/мес	18 (54,5) ¹	7 (36,8) ¹	2 (40,0)	6 (75,0)	33 (50,8)
> 15 эпизодов/мес	6 (18,2)	9 (47,4)	1 (20,0)	1 (12,5)	17 (26,2)
Интенсивность:					
слабая	5 (15,2) ^{2, 3}	6 (31,6) ^{2, 4}	5 (100,0) ^{2, 4}	4 (50,0) ³	20 (30,7)
средняя	33 (100) ^{2, 3}	19 (100) ^{4, 5}	1 (20,0) ^{2, 4}	5 (65,2) ^{3, 5}	58 (89,2)
высокая	8 (24,2)	5 (26,3)	0	2 (25,0)	15 (23,1)
Тошнота (рвота)	19 (57,6)	11 (57,9)	0	4 (50,0)	34 (52,3)
Ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника	16 (48,5) ¹	16 (84,2) ¹	–	–	32 (49,2)
Боль в шее	15 (45,5)	14 (73,7)	–	–	29 (44,6)
Болезненность при пальпации триггерных точек	18 (54,5) ¹	16 (84,2) ^{1, 5}	–	2 (25,0) ⁵	36 (55,4)
Повышение артериального давления	22 (66,7) ¹	2 (10,5) ¹	–	–	24 (36,9)
Купирование головной боли					
самостоятельное	16 (48,5) ^{1, 2}	14 (73,7) ¹	5 (100) ²	4 (50,0)	39 (60,0)
медикаментозное	25 (75,8) ²	16 (84,2) ⁴	1 (20,0) ^{2, 4}	7 (87,5)	49 (75,4)

Примечание.
ЮАС – ювенильный анкилозирующий спондилит.
1 – отличие ($p < 0,05$) при сравнении группы с системным и полиартикулярным ювенильным артритом.
2 – отличие ($p < 0,05$) при сравнении группы с системным и олигоартикулярным ювенильным артритом.
3 – отличие ($p < 0,05$) при сравнении группы с системным ювенильным артритом и ЮАС.
4 – отличие ($p < 0,05$) при сравнении группы с полиартикулярным и олигоартикулярным ювенильным артритом.
5 – отличие ($p < 0,05$) при сравнении группы с полиартикулярным ювенильным артритом и ЮАС.

Таблица 3. Характеристика головных болей по данным инструментального обследования

Клинический признак	Варианты ювенильного артрита, абс. (%)				Всего (n = 65), абс. (%)
	системный (n = 33)	полиартикулярный (n = 19)	олигоартикулярный (n = 5)	ЮАС (n = 8)	
Данные R-графии ШОП					
Выпрямление шейного лордоза	16 (48,5)	14 (73,7) ³	–	2 (25,0) ³	32 (49,2)
Гиперлордоз	11 (33,3)	6 (31,6)	4 (80,0)	4 (50,0)	25 (38,5)
Дислокация позвонков	11 (33,3) ¹	12 (63,2) ¹	–	–	23 (35,4)
Сужение межпозвоночной щели	13 (39,4) ¹	14 (73,7) ^{1, 3}	–	2 (25,0) ³	30 (46,2)
Артрит	5 (15,2)	5 (26,3)	–	–	10 (15,4)
Допплерография сосудов шеи:					
Спазм ПА	3 (9,1) ¹	7 (36,8) ¹	1 (20,0)	–	11 (16,9)
Спазм сонной артерии	2 (6,0) ¹	6 (31,6) ¹	1 (20,0)	1 (12,5)	10 (15,4)
Дилатация ПА	12 (36,4)	7 (36,8)	–	2 (25,0)	21 (32,3)
Дилатация сонной артерии	2 (6,1) ¹	8 (42,1) ¹	–	2 (25,0)	12 (18,5)
Извитость ПА	16 (48,5)	14 (73,7) ^{2, 3}	1 (20,0) ²	1 (12,5) ³	32 (49,2)
Извитость сонной артерии	4 (12,1)	6 (31,6)	–	–	10 (15,4)
Асимметрия кровотока по ПА	14 (42,4)	12 (63,2) ³	–	1 (12,5) ³	27 (41,5)
Асимметрия кровотока по сонной артерии	5 (15,2)	5 (26,3)	–	1 (12,5)	11 (16,9)
Нарушение венозного оттока	14 (42,4)	9 (47,4)	–	2 (25,0)	25 (38,5)
Офтальмоскопия					
Частичная ступенчатость ДЗН	9 (23,7)	5 (26,3)	–	2 (25,0)	16 (24,6)
Полнокровие вен	31 (93,9)	15 (78,9)	4 (80,0)	7 (87,5)	57 (87,7)
Дилатация вен	13 (39,4)	7 (36,8)	–	3 (37,5)	23 (35,4)
Извитость вен	11 (33,3)	9 (47,4)	1 (20,0)	–	21 (32,3)
Сужение артерий	16 (48,5)	–	–	4 (50,0)	29 (44,6)
Спазм артерий	3 (9,1)	2 (10,2)	–	–	5 (7,7)

Примечание.

ШОП – шейный отдел позвоночника; ПА – позвоночная артерия; ДЗН – диск зрительного нерва; ЮАС – ювенильный анкилозирующий спондилит.

¹ – отличие ($p < 0,05$) при сравнении группы с системным и полиартикулярным ЮА.

² – отличие ($p < 0,05$) при сравнении группы с полиартикулярным и олигоартикулярным ЮА.

³ – отличие ($p < 0,05$) при сравнении группы с полиартикулярным ЮА и ЮАС.

нимали ГК. Нами выявлена положительная корреляция ($r = 0,537$; $p < 0,001$) между приемом ГК и повышением АД в группе детей с системным вариантом ювенильного артрита;

- у половины детей были выявлены клинические и рентгенологические признаки поражения шейного отдела позвоночника. Ограничение двигательной активности в шейном отделе позвоночника отмечалось у 48,5% больных в данной группе, боли в шее — у 45,5%, а болезненность при пальпации триггерных точек — у 54,6% детей ($p < 0,05$). Наиболее значимые рентгенологические изменения были представлены выпрямлением шейного лордоза в 48,5% случаев, сужением межпозвоночной щели — у 39,4% и дислокацией позвонков — у 33,3% пациентов ($p < 0,05$);
- статистически достоверное преобладание медикаментозного купирования головной боли у 75,8% пациентов над случаями ее самостоятельного прекращения ($p < 0,05$).

Для группы с полиартикулярным вариантом характерно:

- преобладание больных с умеренной активностью основного заболевания (57,9%);
- преобладание головных болей с затылочной локализацией в сравнении с группой системного ювенильного артрита ($p < 0,05$). При сравнении с остальными группами достоверных различий выявлено не было;

- максимальное статистически значимое число больных с симптомами поражения шейного отдела позвоночника. Ограничение двигательной активности в шейном отделе позвоночника и болезненность при пальпации триггерных точек были выявлены у 84,2%, а боли в шее — у 73,7% детей ($p < 0,05$). Среди рентгенологических изменений преобладали выпрямление шейного лордоза и сужение межпозвоночной щели у 73,7%, дислокация позвонков у 62,3%, картина артрита в 26,3% случаев ($p < 0,05$). Были выявлены статистически значимые положительные корреляции средней силы между следующими парами признаков: 1) ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника с сужением межпозвоночной щели ($p = 0,001$, $r = 0,570$), дислокацией позвонков ($p < 0,01$, $r = 0,365$), картиной артрита ($p < 0,001$, $r = 0,436$), извитостью позвоночной артерии ($p < 0,05$, $r = 0,323$); 2) боль в шее с сужением межпозвоночной щели ($p < 0,01$, $r = 0,535$), дислокацией позвонков ($p < 0,051$, $r = 0,371$), выпрямлением шейного лордоза ($p < 0,05$, $r = 0,292$), картиной артрита ($p < 0,001$, $r = 0,475$), извитостью позвоночной артерии ($p < 0,05$, $r = 0,292$); 3) болезненность при пальпации триггерных точек с сужением межпозвоночной щели ($p < 0,01$, $r = 0,396$), выпрямлением шейного лордоза ($p < 0,05$, $r = 0,389$), картиной артрита ($p < 0,05$, $r = 0,297$).

Особенностями группы детей с олигоартикулярным артритом ювенильного артрита являются:

- самая низкая частота встречаемости — 17% среди всех осмотренных нами детей с данной формой ювенильного артрита ($p < 0,05$);
- преобладание больных с низкой активностью основного заболевания — 60,0%;
- меньшая длительность головных болей в сравнении с группой системного ювенильного артрита ($p < 0,05$). Отмечается тенденция к сокращению длительности головных болей в зависимости от формы ювенильного артрита: максимальная ($3,00 \pm 2,24$ лет) — при системном варианте ювенильного артрита, чуть короче ($3,00 \pm 1,85$ лет) — при полиартрите, умеренная ($2,62 \pm 1,57$ лет) — в группе ювенильного анкилозирующего спондилита и минимальная ($1,00 \pm 1,61$ лет) — при олигоартикулярном варианте ювенильного артрита. Однако, при попарном анализе всех групп достоверных различий в данных группах не выявлено. Возможно, это связано с немногочисленностью третьей и четвертой групп. Для уточнения возможной закономерности необходимо проведение исследования с большим числом наблюдений;
- преобладание головных болей слабой интенсивности ($p < 0,01$) с продолжительностью не более одного часа ($p < 0,01$), купирующихся самостоятельно ($p < 0,05$);
- отсутствие повышения АД на фоне головной боли;
- отсутствие значимых изменений в шейном отделе позвоночника. Статистически достоверное наличие шейного гиперлордоза, вероятно, относится к проявлениям дисплазии соединительной ткани, характерной для больных ювенильным артритом;
- минимальные изменения в картине глазного дна. В данной группе у 4 больных из 5 выявлено венозное полнокровие, а извитость вен наблюдалась только у одного ребенка. Другие изменения, имеющие место при остальных формах ювенильного артрита, выявлены не были.

При исследовании группы детей с ювенильным анкилозирующим спондилитом было выявлено, что частота встречаемости головных болей в ней близка к группе детей с полиартритом — 29% и 31%, соответственно. Существенными являются различия по полу (в группе ювенильного анкилозирующего спондилита преобладали мальчики), а также незначительные изменения в шейном отделе позвоночника, не сочетающиеся с тугоподвижностью или болями в шее. Такие рентгенологические признаки, как выпрямление шейного лордоза и сужение межпозвоночной щели присутствовали и в группе больных ювенильным анкилозирующим спондилитом, но при сравнительном анализе второй и четвертой групп выявлено явное статистически значимое преобладание их в группе детей с полиартритом ($p < 0,05$). Также была выявлена статистически достоверная отрицательная корреляция между наличием дислокации позвонков ($p < 0,05$, $r = -0,277$), картиной артрита ($p < 0,05$, $r = -0,235$) и ювенильным анкилозирующим спондилитом.

Еще одной особенностью данной группы является значительно меньшая степень изменений по данным доплерографии сосудов шеи по сравнению с группами детей с системным и полиартикулярным вариантами ювенильного артрита. Например, такой признак, как спазм сонных артерий, вообще не встречался в данной группе, а в первой и второй группах он составляет 9,1% и 36,8%, соответственно. Асимметрия кровотока по позвоночным артериям отмечалась в группе всего в 12,5% детей с ювенильным анкилозирующим спондилитом, в то время как при полиартикулярной форме ювенильного артрита она

выявлялась у 63,2% ($p < 0,05$), а при системной — у 42,4% больных. Извитость позвоночных артерий также статистически достоверно преобладала у пациентов с полиартикулярной формой ювенильного артрита, составляя 73,7% по сравнению с 12,5% в группе детей с ювенильным анкилозирующим спондилитом ($p < 0,05$).

Необходимо отметить и те признаки, которые не имели каких-либо статистически достоверных различий при сравнении четырех групп. К ним относятся такие параметры доплерографии сосудов шеи, как «нарушение венозного оттока», «асимметрия кровотока по сонным артериям», «дилатация позвоночных артерий» и параметры картины глазного дна во всех группах, кроме третьей. При проведении анализа картины глазного дна выявлено, что все изменения встречались с одинаковой частотой у больных с системной, полиартикулярной формой ювенильного артрита и ювенильным анкилозирующим спондилитом.

На основании анализа жалоб, анамнеза, данных неврологического осмотра, лабораторных и инструментальных исследований мы выявили пять типов головных болей у детей с различными вариантами ювенильного артрита:

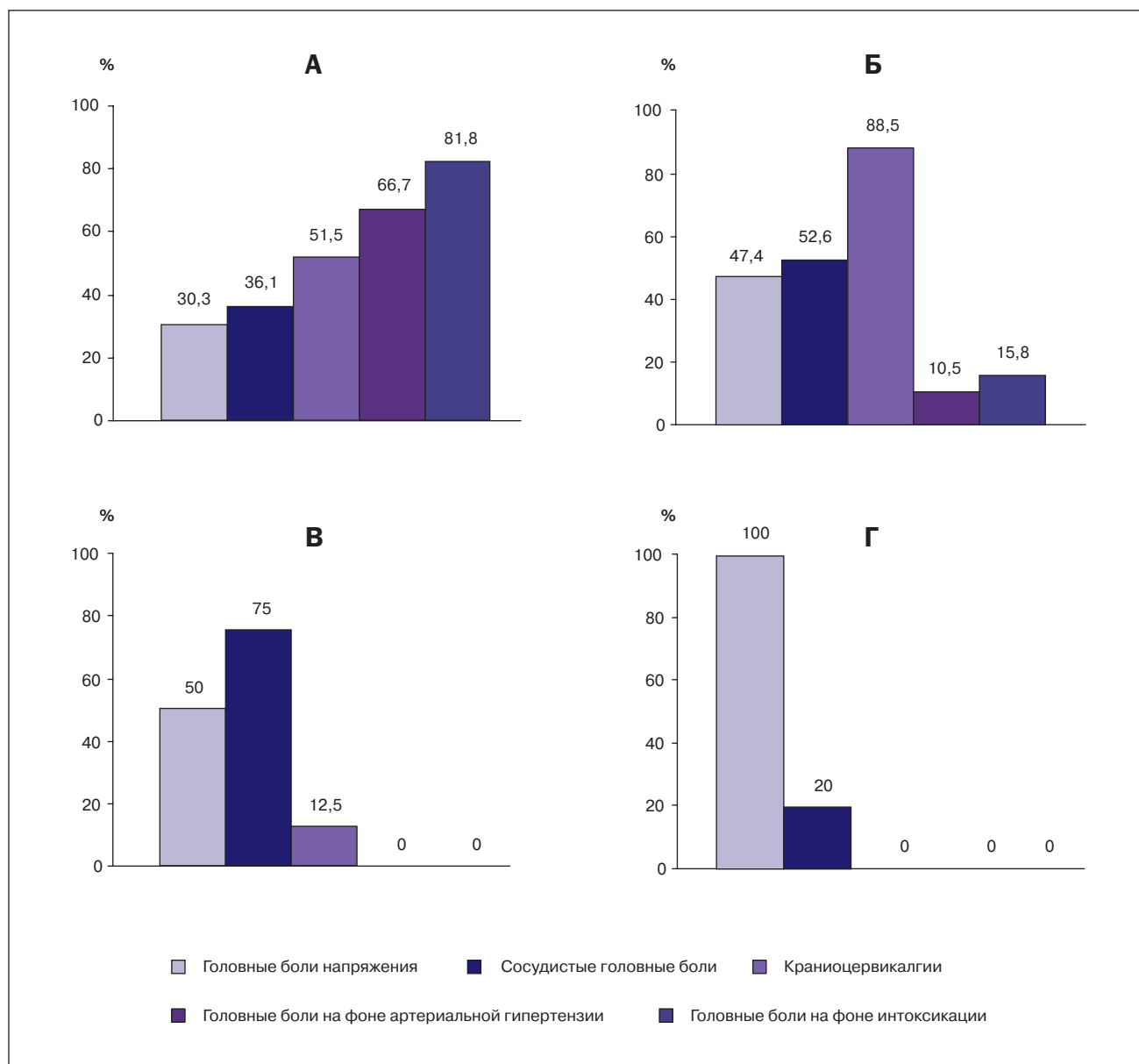
- головные боли напряжения;
- сосудистые головные боли;
- краниоцервикалгии;
- головные боли на фоне стероидной артериальной гипертензии;
- головные боли на фоне интоксикации.

Для групп детей с системным и полиартикулярным вариантом ювенильного артрита характерны все пять типов головных болей, в группе с олигоартритом встречались только головные боли напряжения и сосудистые головные боли, а в группе больных ювенильным анкилозирующим спондилитом последние два типа сочетались с краниоцервикалгиями. Наиболее характерными головными болями для системного варианта ювенильного артрита являлись вторичные головные боли на фоне обострения основного заболевания, интоксикации ($r = 0,726$, $p < 0,01$). Это подтверждают положительные корреляционные связи между степенью активности болезни ($r = 0,630$, $p < 0,01$), СОЭ ($r = 0,545$, $p < 0,05$), сывороточной концентрацией С-реактивного белка ($r = 0,372$, $p < 0,05$) и наличием головных болей на фоне интоксикации. Несколько реже встречались головные боли на фоне стероидной артериальной гипертензии ($r = 0,626$, $p < 0,05$). Головные боли напряжения не характерны для данной группы ($r = -0,262$, $p < 0,05$). Краниоцервикалгии и сосудистые головные боли встречались у 36,5% и 51,5% детей данной группы, но статистически достоверных корреляций между ними и системным вариантом ювенильного артрита выявить не удалось (рис. 2а).

Для полиартикулярного варианта ювенильного артрита наиболее характерными головными болями являлись краниоцервикалгии (положительная статистически значимая корреляция $r = 0,459$, $p < 0,01$). Это связано с поражением шейного отдела позвоночника (положительные статистически значимые корреляции между наличием ограничения в шейном отделе позвоночника ($r = 0,450$, $p < 0,01$), болями в шее ($r = 0,376$, $p < 0,01$), болезненностью при пальпации триггерных точек ($r = 0,373$, $p < 0,05$), сужением межпозвоночных промежутков ($r = 0,355$, $p < 0,05$), дислокацией позвонков ($r = 0,303$, $p < 0,05$) и полиартикулярным вариантом ювенильного артрита. Наличие головных болей на фоне артериальной гипертензии и интоксикации являлось нехарактерным для данной группы ($r = -0,352$ и $r = -0,391$, $p < 0,05$) (рис. 2б).

Для ювенильного анкилозирующего спондилита не характерны краниоцервикалгии (отрицательная статистически

Рис. 2. Структура головных болей при различных вариантах ЮА



Примечание.

А. Системный вариант ЮА (n = 33).

Б. Полиартикулярный вариант ЮА (n = 19).

В. Ювенильный анкилозирующий спондилит (n = 8).

Г. Олигоартикулярный вариант ЮА (n = 5).

значимая корреляция между наличием краниоцервикалгий и ювенильным анкилозирующим спондилитом ($r = -0,391$; $p < 0,01$), а также между наличием ограничения в шейном отделе позвоночника ($r = -0,369$, $p < 0,05$), болями в шее ($r = -0,336$, $p < 0,05$), болезненностью при пальпации триггерных точек ($r = -0,229$, $p < 0,05$), дислокацией позвонков ($r = -0,227$, $p < 0,05$) и ювенильным анкилозирующим спондилитом. Частота сосудистых головных болей и головных болей напряжения составляли в данной группе 75% и 50%, соответственно (рис. 2в).

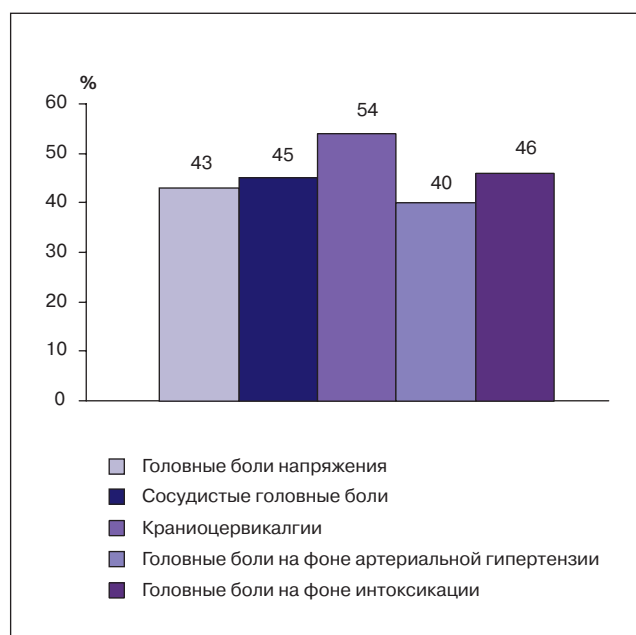
Наиболее редко головные боли встречались при олигоартрите (17%). В данной группе характерно преобладание головных болей напряжения ($r = 0,332$, $p < 0,05$). Сосу-

дистые головные боли встречались в данной группе с частотой 20% (рис. 2г).

Изучив общую частоту встречаемости различных видов головных болей у детей с ювенильным артритом, мы выявили, что имеющиеся различия невелики (рис. 3). Краниоцервикалгии встречались наиболее часто и наблюдались у 54% от общего числа детей. Наиболее редкими являлись головные боли на фоне стероидной артериальной гипертензии (40%).

Таким образом, головные боли являются значимым проявлением в клинической картине ювенильного артрита. Они могут быть вызваны различными причинами, выявление которых необходимо, так как это определяет дальней-

Рис. 3. Структура головных болей у детей с ЮА



шую тактику их лечения. По результатам проведенного обследования было выявлено пять типов головных болей, встречающихся у детей с ювенильным артритом. К ним относятся головные боли напряжения, сосудистые головные боли, краниоцервикалгии, вторичные головные боли на фоне стероидной артериальной гипертензии и интоксика-

ции. Различия по частоте невелики. Наиболее частыми (54%) являлись краниоцервикалгии. Однако, при изучении и сравнении частоты встречаемости головных болей отдельно при различных вариантах ЮА, нами были выявлены некоторые особенности.

Так, для группы с системным вариантом ювенильного артрита наиболее характерны головные боли на фоне интоксикации. Возможно, это связано с тяжелым течением болезни, сопровождающимся выраженной гипертермией и резким нарушением общего состояния больного. Головные боли на фоне стероидной артериальной гипертензии также наиболее часто встречаются при данном варианте, так как глюкокортикоиды до недавнего времени являлись препаратом выбора в лечении тяжелых форм ювенильного артрита.

При полиартрикулярном варианте чаще всего возникают краниоцервикалгии. Причиной является характерное для него поражение шейного отдела позвоночника. Напротив, при ювенильном анкилозирующем спондилите краниоцервикалгии крайне редки, что, вероятно, можно объяснить более частым течением заболевания по типу периферического артрита и редким (как правило, в более старшем возрасте) поражением осевого скелета [18].

Течение олигоартрита редко сопровождается головными болями. Как правило, это головные боли напряжения. Согласно классификации головных болей они относятся к первичным, и их наличие не всегда может быть связано с артритом.

Таким образом, системный и полиартрикулярный варианты ювенильного артрита наиболее часто сопровождаются головными болями. Своевременная диагностика даст возможность ревматологам и неврологам совместно определить оптимальную тактику их лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Джос Ю.С. Психоземональные особенности у детей с ювенильными хроническими артритами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001.
2. Kuis W., de Jong-de Vos van Steenwijk C. et al. The autonomic nervous system and the immune system in juvenile rheumatoid arthritis // *Brain. Behav. Immun.* — 1996. — V. 10, № 4. — P. 87–98.
3. Carbajal-Rodriguez L., Perea-Martinez A. Neurologic involvement in juvenile rheumatoid arthritis // *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* — 1991 — V. 48, № 7. — P. 502–508.
4. Laiho K., Savolainen A. et al. The cervical spine in juvenile chronic arthritis // *Spine J.* — 2002 — V. 2, № 2. — P. 89–94.
5. Pedersen R.S., Person D.A. Cerebral vasculitis in an adolescent with juvenile rheumatoid arthritis // *Pediatric. Neurol.* — 1998. — V. 19, № 1. — P. 69–73.
6. Осипова В.В. Международная классификация головных болей, второе издание под редакцией Питера Годсби // *Ж. лечение нервных болезней.* — 2003. — № 4. — С. 3–9.
7. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. — М.: Медицина, 2003. — С. 182–186.
8. Honczarenko K., Ostanek L., Grzelec H. et al. Neurological deficits in patients with primary and secondary anticardiolipin syndrome // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 2001. — V. 35, № 3. — P. 395–404.
9. Duzova A., Bakkaloglu A. Central nervous system involvement in pediatric rheumatic diseases: current concepts in treatment // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — V. 14, № 13. — P. 1295–1301.
10. Spinosa M.J., Bandeira M., Liberalesso P.B. et al. Clinical, laboratory and neuroimage findings in juvenile systemic lupus erythematosus presenting involvement of the nervous system // *Arq. Neuropsiquiatr.* — 2007 — V. 65, № 2. — P. 433–439.
11. Kuyucu S., Argin A., Kuyucu N. et al. Systemic lupus erythematosus presenting with pseudotumor cerebri: a rare association // *Turk. J. Pediatr.* — 2007. — V. 49, № 1. — P. 98–101.
12. Aghighi Y., Attarod L., Javanmard M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in children with rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* — 2008 — V. 27, №11, — P. 1371–1375.
13. Oldfield V., Dhillon S., Plosker G.L. Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis // *Drugs.* — 2009. — V. 69, № 5. — P. 609–632.
14. De Marco G., Gerloni V., Pontikaki I. et al. Long-term evaluation of infliximab in the treatment of persistently active juvenile idiopathic arthritis refractory to conventional therapy// *Reumatismo.* — 2007. — V. 59, № 1. — P. 50–56.
15. Nagaoka S., Nakamura M., Senuma A. et al. A clinical trial of low dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis // *Nihon. Rinsho. Meneki. Gakkai. Kaishi.* — 2005. — V. 28, № 6. — P. 389–397.
16. Silverman E., Mouy R., Spiegel L. et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — V. 352, № 16. — P. 1655–1666.
17. Wernick R., Smith D.L. Central nervous system toxicity associated with weekly low-dose methotrexate treatment // *Arthritis. Rheum.* — 1989 — V. 32, № 6. — P. 770–775.
18. Детская ревматология / Под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. — М.: Медицина 2002. — С. 314–118.

И.С. Тарасова, В.М. Чернов, А.Г. Румянцев

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

Современные представления о папилломавирусной инфекции и возможности ее профилактики

Контактная информация:

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

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, д. 117, корп. 2, тел.: (495) 936-90-76

Статья поступила: 14.04.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

В статье анализируются вопросы применения квадривалентной вакцины «Гардасил» против 6, 11, 16 и 18-го типов вируса папилломы человека (ВПЧ), ответственных за возникновение 70% случаев рака шейки матки и 90% аногенитальных кондилом. Результаты широкомасштабных исследований свидетельствуют о почти 100% эффективности вакцины в предотвращении предраковых интраэпителиальных дисплазий шейки матки, вульвы и влагалища, аногенитальных кондилом, обусловленных вакцинными типами ВПЧ, а также о ее высокой иммуногенности и безопасности. Вакцина включена в календари прививок многих стран. Полученные данные позволяют надеяться, что вакцинация против рака шейки матки в самом ближайшем будущем будет включена в российский Национальный календарь прививок.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, квадривалентная вакцина.

Злокачественных новообразований, в развитии которых доказано значение инфекционных агентов, не так уж много. Большинство инфекционных агентов, являющихся этиологическим фактором развития опухолей, — вирусы как ДНК-, так и РНК-содержащие. Основными ДНК-содержащими вирусами, непосредственно или косвенно участвующими в патогенезе злокачественных новообразований человека, являются: вирус гепатита В и вирус гепатита С, вызывающие развитие первичной гепатоцеллюлярной карциномы (рак печени); Эпштейна–Барр вирус, вызывающий неходжкинские лимфомы (включая лимфому Беркитта), болезнь Ходжкина и назофарингеальную карциному; вирус герпеса человека 8-го

типа, ассоциированный с развитием саркомы Капоши; вирус папилломы человека (ВПЧ), вызывающий рак шейки матки [1]. За открытие роли ВПЧ в развитии рака шейки матки немецкий ученый Harald zur Hausen был удостоен в 2008 г. Нобелевской премии в области медицины и физиологии. Среди РНК-содержащих вирусов онкогенными считаются ретровирусы, включая вирус Т-клеточной лимфомы человека и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), которые ассоциированы с Т-клеточным лейкозом/лимфомой взрослых [1].

Доказательства этиологической роли вирусов в развитии злокачественных новообразований привели к пониманию того, что иммунизация для предупреждения

I.S. Tarasova, V.M. Chernov, A.G. Rumyantsev

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

Modern data on papilloma virus infection, and opportunities of its prophylaxis

This article analyzes questions of quadrivalent vaccine Gardasil use for the protection of human papilloma virus (HPV) type 6, 11, 16, and 18, responsible to 70% of carcinoma of uterine cervix cases, and 90% of anogenital condylomas. The results of wide-ranging trials show that vaccine is effective in almost 100% of cases for the prevention of pre-oncological intraepithelial dysplasia of uterine cervix, vulva, and vagina, anogenital condylomas, caused by vaccine types of HPV. Studies describe vaccine's high immunogenicity and safety. The vaccine was included in immunizations schedule in many countries. Obtained data give us hope that vaccination against uterine cervix cancer will be included in Russian National immunizations schedule in the immediate future.

Key words: human papilloma virus, carcinoma of uterine cervix, quadrivalent vaccine.

инфекций может явиться мерой первичной профилактики этих угрожающих жизни заболеваний. До недавнего времени существовала лишь одна вакцина, способная предотвратить развитие злокачественных новообразований, — вакцина против вируса гепатита В. В последнее время появилась уникальная возможность предотвращения еще одного злокачественного новообразования — рака шейки матки.

Рак шейки матки является вторым (после рака молочной железы) по распространенности злокачественным новообразованием у женщин [2, 3]. В мире ежегодно диагностируется около 500 тыс. новых случаев рака шейки матки, и 250 тыс. женщин ежегодно умирают от этого заболевания [4]. Хотя хорошо организованные программы скрининга с использованием теста по Папаниколау (Пап-теста) привели к значительному снижению смертности от рака шейки матки в развитых странах [2], такие программы являются дорогими и мало доступными для проведения в большинстве развивающихся стран [5, 6]. Россия не является исключением, в нашей стране такие программы отсутствуют, как результат — около 40% случаев рака шейки матки выявляются на поздних (III–IV) стадиях, когда течение заболевания уже практически невозможно контролировать. В России в 2002 г. было зарегистрировано более 12 тыс. случаев рака шейки матки, около 8 тыс. женщин умерли от этого заболевания [2].

Известно, что приблизительно 70% случаев рака шейки матки ассоциированы с ВПЧ 16 и 18-го типов, остальные — с ВПЧ 45, 31, 33, 52, 58, 35-го типов (в порядке убывания частоты встречаемости) [7–9]. Однако, рак шейки матки — не единственное заболевание, ассоциированное с ВПЧ. В настоящее время известно более 100 различных типов этого вируса, из них 30–40 типов являются аногенитальными, в половине случаев классифицируемые как типы «высокого» риска (15–20 типов), вызывающие онкологические заболевания [8, 10, 11]. Среди типов «высокого» риска наибольшее значение имеют 16 и 18-й типы, которые вызывают не только большинство случаев рака шейки матки, но и значительную часть случаев рака влагалища [12], вульвы [13], ануса [14], пениса [15], злокачественные новообразования головы и шеи [16]. Среди типов «низкого» риска наибольший интерес представляют 6 и 11-й типы, ответственные за возникновение подавляющего большинства (90%) случаев аногенитальных кондилов у мужчин и женщин и рецидивирующего респираторного папилломатоза — агрессивно протекающего и зачастую смертельного заболевания [11, 17].

Основным путем инфицирования ВПЧ являются различные виды полового контакта [18–20]. Более 50% сексуально активных мужчин и женщин инфицируются ВПЧ в течение всей жизни [18]. В большинстве (60–75%) случаев папилломавирусная инфекция длится 1–2 года без явных клинических проявлений и проходит самостоятельно [21, 22]. Развитие злокачественных новообразований происходит при персистенции инфекции в организме [22–26]. При этом в развитии заболевания важную роль играют кофакторы, как внешние (факторы окружающей среды), так и внутренние (генетические и физиологические). При папилломавирусной инфекции к таким кофакторам относят: длительный прием оральных контрацептивов, большое количество сексуальных партнеров, курение, инфицирование ВИЧ, а также наличие других инфекций, передаваемых половым путем (хламидии, вирус простого герпеса 2-го типа), иммуносупрессия, неправильное/неполноценное питание [27–33].

В июне 2006 г. Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and

Drug Administration — FDA) была одобрена к применению вакцина против основных аногенитальных типов ВПЧ. Такая вакцина под названием «Гардасил» выпускается компанией «Мерк Шарп и Доум» (США). Вакцина уже зарегистрирована более чем в 109 странах мира, включая США, Канаду, Австралию, Новую Зеландию, Мексику, Бразилию, страны Евросоюза. В ноябре 2006 г. вакцина «Гардасил» зарегистрирована в РФ.

Показания к применению

Вакцина «Гардасил» предназначена для профилактики заболеваний, вызываемых ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов:

- рака шейки матки, вульвы и влагалища;
- аногенитальных кондилов;
- предраковых диспластических состояний:
- аденокарциномы шейки матки *in situ* (AIS);
- цервикальной интраэпителиальной неоплазии I–III степени (CIN I–III);
- интраэпителиальной неоплазии вульвы II и III степени (VIN II/III);
- интраэпителиальной неоплазии влагалища II и III степени (VaIN II/III).

Контингент, подлежащий вакцинации

Вакцина была одобрена к клиническому применению немногим более двух лет назад, но уже во многих странах, включая страны Европы (Австрия, Бельгия, Великобритания, Дания, Франция, Германия, Италия, Люксембург, Норвегия, Испания, Швейцария, Швеция), Австралию, Канаду и США, разработаны национальные рекомендации по ее использованию. Основной контингент, подлежащий вакцинации, в большинстве стран составляют девочки младшего подросткового возраста, однако, в ряде стран также предусмотрена так называемая «catch-up» (дополнительная) вакцинация, т.е. иммунизация девушек и сексуально активных женщин молодого возраста [34]. Так, во Франции вакцинации подлежат девочки в возрасте 14 лет (основной контингент) и все девушки в возрасте от 15 до 23 лет (дополнительный контингент), в Италии — девочки в возрасте 12 лет, в Германии — девочки и девушки в возрасте 12–17 лет, в Австрии — мальчики и девочки в возрасте 9–15 лет, в Норвегии — девочки в возрасте 11–12 лет (основной контингент) и девушки в возрасте до 16 лет (дополнительный контингент), в США — девочки в возрасте 11–12 лет (основной контингент) и девушки и молодые женщины в возрасте от 13 до 26 лет (дополнительный контингент), в Австралии — девочки 12 лет (основной контингент) и девушки и молодые женщины в возрасте от 13 до 26 лет [34]. В России вакцина «Гардасил» показана к применению детям и подросткам (обоих полов) в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет.

Состав вакцины

Вакцина «Гардасил» представляет собой смесь высокоочищенных вирусоподобных частиц (virus-like particles — VLPs), получающихся в результате самосборки основного белка вирусного капсида (L1) ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов. Белки L1 получают с помощью рекомбинантной технологии в культуре *Saccharomyces cerevisiae* [35]. VLPs идентичны по своим иммунологическим свойствам нативному вирусу, но не содержат ДНК, поэтому и не вызывают заболевания.

Каждая доза (0,5 мл) вакцины «Гардасил» содержит белок L1 ВПЧ в следующих соотношениях: 6-й тип — 20 мкг, 11-й тип — 40 мкг, 16-й тип — 40 мкг, 18-й тип — 20 мкг. В качестве адьюванта используется аморфный сульфат гидроксифосфата алюминия (225 мкг).

Схема введения вакцины

Вакцина «Гардасил» вводится внутримышечно в дельтовидную мышцу или передненатеральную область бедра. Рекомендательный курс вакцинации состоит из 3-х доз и проводится по схеме: 0–2–6 мес. Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0,5 мл.

Эффективность вакцинации

Эффективность вакцины «Гардасил» оценивалась в 4 рандомизированных, двойных слепых, плацебоконтролируемых исследованиях, в которых в общей сложности участвовали более 20 тыс. девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 лет [36–41]. В качестве основных конечных точек учитывались утвержденные FDA и ВОЗ суррогатные показатели — развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN II/III) или AIS, вызываемые ВПЧ 16 и 18-го типов [42]. Общеизвестно, что указанные состояния являются предраковыми и при отсутствии соответствующего лечения персистируют с последующим развитием рака шейки матки [43, 44]. Следует подчеркнуть, что включение в клинические исследования проводилось независимо от исходного ВПЧ-статуса (наличия ДНК ВПЧ любого типа, определяемого с помощью полимеразной цепной реакции — ПЦР, и титра типоспецифических антител).

Комбинированный анализ 4 исследований показал, что в соответствующей условиям протокола группе женщин, не инфицированных на момент вакцинации (были серонегативны в отношении вакцинных типов ВПЧ в 1-й день вакцинации и ПЦР-негативны в отношении соответствующих типов ВПЧ с 1-го дня до 7-го мес), получивших все 3 дозы вакцины в течение 1-го года и не имевших отклонений от выполнения протокола, эффективность вакцины «Гардасил» в предотвращении CIN II/III или AIS, обусловленных ВПЧ 16 и 18-го типов, составила 99% (95% доверительный интервал [ДИ] 93–100) [45, 46], в предотвращении CIN I — III или AIS, обусловленных ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов — 95,2% (95% ДИ 93–100) (комбинированный анализ 3-х исследований) [47], в предотвращении интраэпителиальных неоплазий вульвы и влагалища (VIN II/III и VaIN II/III), вызванных ВПЧ 16 и 18-го типов, — 100% (95% ДИ 72–100) (комбинированный анализ 3-х исследований) [48], в предотвращении аногенитальных кондилом, обусловленных ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов — 98,9% (95% ДИ 93,7–100) (комбинированный анализ 3-х исследований) [47]. Женщины, инфицированные на момент вакцинации каким-либо из вакцинных типов ВПЧ, были защищены от инфицирования и развития заболеваний, обусловленных оставшимися вакцинными типами ВПЧ [46, 49].

Для оценки влияния вакцины «Гардасил» на показатели заболеваемости раком шейки матки и другими ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в общей популяции вакцинированных женщин был проведен дополнительный анализ. В него были включены все женщины, независимо от их исходного ВПЧ-статуса (на момент начала вакцинации 27% женщин были инфицированы хотя бы одним из вакцинных типов ВПЧ, а также были инфицированы другими типами вируса), наличия CIN, а также те, которые получили не полный курс вакцинации. В результате комбинированного анализа всех 4 исследований эффективность вакцины в предотвращении CIN II/III или AIS, обусловленных ВПЧ 16 или 18-го типа, составила 44% (95% ДИ 31–55) [45, 46].

Предварительные данные свидетельствуют о том, что вакцина «Гардасил» также обладает некоторой защитой в отношении ряда онкогенных типов ВПЧ, не входящих в состав вакцины.

Совсем недавно были опубликованы данные об эффективности квадριвалентной вакцины против ВПЧ у женщин в возрасте 24–45 лет [50]. В качестве конечных точек в исследовании учитывались: 1) совокупная частота персистирующих папилломавирусных инфекций продолжительностью 6 мес и более, CIN или поражения наружных половых органов, вызванных ВПЧ 6, 11, 16 или 18-го типов; 2) совокупная частота персистирующих папилломавирусных инфекций, CIN или поражения наружных половых органов, вызванных ВПЧ 16 или 18-го типа. Вторичной конечной точкой являлась совокупная частота персистирующих папилломавирусных инфекций, CIN или поражений наружных половых органов, вызванных ВПЧ 6 или 11-го типа. В группе женщин, соблюдавших условия протокола, эффективность в отношении первой первичной конечной точки составила 90,5% (95% ДИ 73,7–97,5), в отношении второй первичной точки — 83,1% (95% ДИ 50,6–95,8), в отношении вторичной конечной точки — 100% (95% ДИ 79,0–100). Эффективность вакцины в общей популяции женщин, т.е. тех, которые получили, по крайней мере, одну дозу вакцины, независимо от их исходного ВПЧ-статуса (1/3 женщин на момент начала вакцинации были инфицированы ВПЧ 6, 11, 16 или 18-го типа), в отношении первой первичной конечной точки составила 30,9% (95% ДИ 11,1–46,5), в отношении второй первичной точки — 22,6% (95% ДИ 2,9–41,9), в отношении вторичной конечной точки — 47,1% (95% ДИ 11,4–69,2) [50].

Иммуногенность вакцины

Иммуногенность вакцины оценивалась в ходе нескольких рандомизированных, двойных слепых, плацебоконтролируемых исследований у девочек и мальчиков в возрасте 9–15 лет, молодых женщин в возрасте 16–26 лет и женщин более старшего возраста (24–45 лет). Проведение полного курса вакцинации (3 инъекции) приводило к образованию специфических антител к 4 типам ВПЧ, в отношении которых проводилась вакцинация более чем у 97–99% вакцинированных независимо от возраста [50–54]. При этом титр антител у вакцинированных женщин оказался значительно выше, чем у тех, которые перенесли папилломавирусные инфекции, то есть имели естественный иммунитет (группа плацебо) [51, 52]. Геометрические средние титры антител к ВПЧ 16-го типа у женщин в возрасте 16–23 и 25–45 лет были практически одинаковыми, тогда как титры антител к ВПЧ 6, 11 и 18-го типов снижались с возрастом. При этом, у женщин в возрасте 35–45 лет они составляли около 70% от таковых, наблюдавшихся у девушек и женщин в возрасте 16–23 лет [50]. Важной особенностью проведенных исследований явилось выявление более высоких геометрических средних титров антител ко всем 4 вакцинным типам ВПЧ у подростков обоего пола по сравнению с молодыми женщинами [47, 53].

Длительность защиты и необходимость ревакцинации

Продолжительность иммунитета после введения 3-х доз вакцины «Гардасил» составляет, как минимум, 5 лет [39, 55], и, что особенно важно, введение провокационной дозы вакцины через 5 лет после завершения вакцинации вызывает резкий подъем титра антител [55], что свидетельствует о наличии иммунной памяти. Запуск процесса новой выработки нейтрализующих антител в ответ на повторный контакт с возбудителем создает основу для длительного иммунитета и свидетельствует о том, что, скорее всего, проведение ревакцинации не потребуется. Исследования в этом направлении продол-

жаются и уже представлены данные о более длительном (в течение 8,5 лет) сохранении титра антител после введения моновалентного компонента вакцины (против ВПЧ 16-го типа) [56].

Переносимость вакцины и нежелательные явления

Во всех исследованиях переносимость вакцины «Гардасил» была хорошей [38, 40, 41, 50, 53, 54, 57]. У вакцинированных наиболее часто наблюдались местные реакции (слабо или умеренно выраженные): боль — в 83,9% случаев, отек — в 25,4% и покраснение — в 24,7% случаев, однако, аналогичные реакции, но в несколько меньшем проценте случаев, наблюдались и в группе лиц, получавших плацебо, содержащее алюминий, — 75,4%, 15,8 и 18,4%, соответственно. Среди системных неблагоприятных явлений у вакцинированных чаще всего отмечалось повышение температуры (13% случаев). Существенные неблагоприятные явления регистрировались менее, чем у 0,1% вакцинированных (бронхоспазм, гастроэнтерит, головная боль/артериальная гипертензия, маточное кровотечение и др.) [47].

Беременность и кормление грудью

Вакцина «Гардасил» отнесена к категории В. Специально спланированных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Потенциальное воздействие вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных не изучалось. Поэтому введение вакцины во время беременности не рекомендовано. В случае наступления беременности вакцинацию следует прервать и завершить после разрешения беременности. Вакцину можно вводить кормящим матерям [47].

Минимальные сроки между введением доз и рекомендации в случае нарушения схемы введения

Минимальный интервал между введением первой и второй дозы составляет 4 нед, между введением второй и третьей — 12 нед. При введении меньшей дозы вакцины или укорочении указанных сроков между введениями доз введение вакцины следует повторить.

В случае удлинения сроков между введением доз начинать вакцинацию заново не следует. Если вакцинация была прервана после введения первой дозы, то вторую дозу следует ввести как можно раньше, при этом интервал между введением второй и третьей дозы должен составлять не менее 12 нед. Если произошла задержка только с введением третьей дозы, то ее следует ввести как можно раньше [47].

Одновременное назначение с другими вакцинами

Вакцина «Гардасил» не является живой вакциной и не содержит компонентов, которые могли бы повлиять на безопасность и эффективность других вакцин. Вакцину «Гардасил» можно вводить одновременно с рекомбинантной вакциной против вируса гепатита В. Кроме того, введение вакцины «Гардасил» может быть совмещено с введением и других вакцин — столбнячно-дифтерийно-коклюшной (DTaP) и квадριвалентной менингококковой конъюгированной (MCV4). Каждая вакцина вводится отдельным шприцом в разные участки тела [47].

Цервикальный скрининг

Вакцинные типы ответственны за возникновение только 70% случаев рака шейки матки и 90% случаев аногенитальных кондилов [7–9, 11]. Женщины в процессе всей

жизни могут инфицироваться онкогенными типами ВПЧ, в отношении которых вакцина не обеспечивает защиты. Кроме того, женщины, которые были сексуально активны до начала вакцинации, на момент вакцинации могут быть уже инфицированы одним или более вакцинными типами ВПЧ, поэтому рекомендации в отношении цервикального скрининга остаются неизменными вне зависимости от того, вакцинирована женщина или нет [47, 58, 59]. Более того, необходимо акцентировать внимание женщины на необходимость регулярного осмотра гинекологом с выполнением Пап-теста и других более современных методов обследования (определение ДНК ВПЧ и др.).

Если женщина на момент вакцинации имеет сомнительный Пап-тест или в нем выявлены какие-либо изменения, или имеет CIN, то она может быть инфицирована любым из 30–40 аногенитальных типов ВПЧ. Такая женщина вряд ли инфицирована всеми 4 вакцинными типами ВПЧ [50]. Более того, она может быть инфицирована типами ВПЧ, в отношении которых вакцинация не проводится. В случае вакцинации такая женщина будет защищена или от оставшихся вакцинных типов, или от всех 4 типов ВПЧ, в отношении которых проводится вакцинация [47, 59].

Вакцина «Гардасил» является профилактической и не оказывает влияние на течение (регрессию или прогрессирование) уже существующих папилломавирусных инфекций и очагов поражения [41]. Поэтому женщина, имеющая CIN, должна быть предупреждена о возможно более низкой эффективности вакцины и необходимости регулярного осмотра гинекологом с проведением соответствующего обследования, а при необходимости и лечения [47, 59].

Обследование перед вакцинацией

Проведение обследования на наличие ВПЧ до начала вакцинации не рекомендуется. Наличие ДНК ВПЧ будет свидетельствовать только о наличии вируса в настоящий момент, а не о перенесенной инфекции. Серологические методы для выявления типоспецифичных АТ ненадежны и не всегда доступны. Кроме того, проведение дополнительного обследования приведет к значительному удорожанию программы вакцинации [59].

Рекомендации различных организаций и профессиональных обществ

Вакцина «Гардасил» рекомендована к применению Экспертным советом по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices — ACIP), Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control — CDC) [47], ВОЗ [60], Американской коллегией акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists — ACOG) [59]. ACIP рекомендует проведение рутинной вакцинации девочкам в возрасте 11–12 лет; вакцинации также подлежат девушки и женщины в возрасте от 13 до 26 лет, ранее не вакцинированные или не закончившие полный курс вакцинации [47]. Комитет ACOG по охране здоровья подростков и Рабочая группа ACOG по иммунизации рекомендуют вакцинировать против ВПЧ девочек, девушек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет. Особое внимание, по их мнению, должно быть уделено девушкам и молодым женщинам в возрасте от 13 до 26 лет, которые обращаются к акушеру-гинекологу за первичной помощью, средствами контрацепции, с различными гинекологическими проблемами или с вопросами, связанными с беременностью. Эти посещения следует использовать для разговора о ВПЧ, потенциальной пользе вакцинации, равно как и для предложения вакцинироваться тем женщинам, которые не были вакцинированы ранее [59].

Каждый день в России
рак шейки матки
уносит **17** жизней¹.



ГАРДАСИЛ®
[Квадριвалентная Рекомбинантная Вакцина
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]

ЧТО ВЫ СДЕЛАЕТЕ, ЧТОБЫ ПОМОЧЬ ЗАЩИТИТЬ СЕБЯ И СВОЮ ДОЧЬ?

Подумайте, застрахованы ли Вы и
Ваша дочь от рака шейки матки?

Эта болезнь вызывается особыми
типами вируса папилломы человека
(ВПЧ).² 8 из 10 женщин инфицируются
этим вирусом в течение жизни³, и
чаще - в молодом возрасте.²

Уже есть вакцина, которая
помогает предотвращать
заболевания, связанные с ВПЧ.²
Защитите свое будущее
уже сегодня!

**Получите консультацию
по телефону:
8-800-555-8888**

1. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2008 г.
2. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. Москва, 2007 г.
3. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. J Infect Dis 2005; 191: 182 - 92.

**Для большей информации
по этому вопросу посетите сайт
www.hpv-vaccine.ru**

Всё, что возможно!



АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ



Союз
педиатров
России

ЛЮБАЯ ВАКЦИНА ИМЕЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

ПЕРЕД ПРИНЯТИЕМ РЕШЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Заключение

Доказательства вирусной этиологии ряда злокачественных новообразований привели к пониманию необходимости и возможности их вакцинопрофилактики. Создание квадριвалентной вакцины против ВПЧ открыло уникальную возможность первичной профилактики рака шейки матки — одного из самых тяжелых и зачастую смертельных заболеваний женщин. Следует особо подчеркнуть, что «Гардасил» является профилактической вакциной и не предотвращает развитие заболевания в случае уже существующих на момент вакцинации поражений шейки матки (CIN) или персистирующей папилломавирусной инфекции. Поэтому особенно важным является проведение вакцинации до начала половой жизни, то есть до контакта с инфекционным агентом. Кроме того, вакцина «Гардасил» не защищает от других менее распространенных типов ВПЧ, поэтому скрининговые программы с выполнением Пап-теста и других методов обследования, по-прежнему, остаются важной мерой вторичной профилактики рака шейки матки.

В России вакцина «Гардасил» разрешена к применению детям и подросткам (обоего пола) в возрасте от 9 до 17 лет

и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет. Проведены исследования иммуногенности, эффективности и безопасности вакцины у женщин более старшего возраста (24–45 лет). Проводятся исследования безопасности и иммуногенности вакцины «Гардасил» у мужчин, лиц с иммунодефицитными состояниями (ВИЧ-инфицированных, лиц, которым выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток или органов, лиц с аутоиммунными заболеваниями).

Данные проведенных исследований у женщин различного возраста и подростков свидетельствуют о почти 100% эффективности и иммуногенности, а также высокой безопасности вакцины «Гардасил». Вакцина включена в календари прививок многих стран. В некоторых из этих стран расходы берет на себя государство, в некоторых — страховые компании с подключением государственных источников финансирования. Есть основания надеяться, что в самом ближайшем будущем эта вакцина будет включена и в российский Национальный календарь прививок, а миллионы российских девушек и молодых женщин будут защищены от рака шейки матки и других заболеваний, ассоциированных с ВПЧ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Румянцев А.Г. Профилактика и контроль инфекционных заболеваний в первичном звене здравоохранения / Руководство для врачей. Часть 1. — М.: Медпрактика-М, 2007. — С. 528.
2. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide // IARC Cancerbase no. 5, version 2.0. Lyon, France: IARC Press, 2004. Доступно на: <http://www-dep.iarc.fr/globocan/methods.htm>.
3. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2007 // C.A. Cancer J. Clin. — 2007. — V. 57, № 1. — P. 43–66.
4. World Health Organization. Initiative for Vaccine Research. Viral cancers. Доступно на: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/print.html.
5. Insinga R.P., Glass A.G., Rush B.B. The health care costs of cervical human papillomavirus-related disease // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2004. — V. 191, № 1. — P. 114–120.
6. Goldie S.J., Kuhn L., Denny L. et al. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost-effectiveness // JAMA. — 2001. — V. 285, № 24. — P. 3107–3115.
7. Clifford G.M., Rana R.K., Franceschi S. et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2005. — V. 14, № 5. — P. 1157–1164.
8. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // N. Engl. J. Med. — 2003. — V. 348, № 6. — P. 518–527.
9. Clifford G.M., Smith J.S., Plummer M. et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis // Br. J. Cancer. — 2003. — V. 88, № 1. — P. 63–73.
10. Schiffman M., Castle P.E. Human papillomavirus: epidemiology and public health // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2003. — V. 127, № 8. — P. 930–934.
11. Wiley D.J., Douglas J., Beutner K. et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention // Clin. Infect. Dis. — 2002. — V. 35 (Suppl. 2). — P. 210–224.
12. Daling J.R., Madeleine M.M., Schwartz S.M. et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors // Gynecol. Oncol. — 2002. — V. 84, № 2. — P. 263–270.
13. Madeleine M.M., Daling J.R., Carter J.J. et al. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer // J. Natl. Cancer Inst. — 1997. — V. 89, № 20. — P. 1516–1523.
14. Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma // Dan. Med. Bull. — 2002. — V. 49, № 3. — P. 194–209.
15. Partridge J.M., Koutsky L.A. Genital human papillomavirus infection in men // Lancet Infect. Dis. — 2006. — V. 6, № 1. — P. 21–31.
16. Gillison M.L., Lowy D.R. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer // Lancet. — 2004. — V. 363, № 9420. — P. 1488–1489.
17. Green G.E., Bauman N.M., Smith R.J.H. Pathogenesis and treatment of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis // Otolaryngol. Clin. North. Am. — 2000. — V. 33, № 1. — P. 187–207.
18. Winer R.L., Lee S.K., Hughes J.P. et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students // Am. J. Epidemiol. — 2003. — V. 157, № 3. — P. 218–226.
19. Kjaer S.K., Chackerian B., van den Brule A.J. et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse) // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2001. — V. 10, № 2. — P. 101–106.
20. Marrazzo J.M., Stine K., Koutsky L.A. Genital human papillomavirus infection in women who have sex with women: a review // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — V. 183, № 3. — P. 770–774.
21. Ho G.Y., Bierman R., Beardsley L. et al. Natural history of cervico-vaginal papillomavirus infection in young women // N. Engl. J. Med. — 1998. — V. 338, № 7. — P. 423–428.
22. Molano M., Van den Brule A., Plummer M. et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study // Am. J. Epidemiol. — 2003. — V. 158, № 5. — P. 486–494.
23. Ho G.Y., Burk R.D., Klein S. et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia // J. Natl. Cancer Inst. — 1995. — V. 87, № 18. — P. 1365–1371.
24. Schlecht N.F., Platt R.W., Duarte-Franco E. et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia // J. Natl. Cancer Inst. — 2003. — V. 95, № 17. — P. 1336–1343.

25. Schiffman M., Kjaer S.K. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* — 2003. — № 31. — P. 14–19.
26. Koshiol J., Lindsay L., Pimenta J.M. et al. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Epidemiol.* — 2008. — V. 168, № 2. — P. 123–137.
27. Castellsague X., Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis — role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* — 2003. — № 31. — P. 20–28.
28. Appleby P., Beral V., Berrington de Gonzalez A. et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies // *Lancet.* — 2007. — V. 370, № 9599. — P. 1609–1621.
29. Appleby P., Beral V., Berrington de Gonzalez A. et al. Carcinoma in the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma in the cervix and 23,017 women without carcinoma in the cervix from 23 epidemiological studies // *Int. J. Cancer.* — 2006. — V. 118, № 6. — P. 1481–1495.
30. Palefsky J.M., Holly E.A. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* — 2003. — № 31. — P. 41–46.
31. Smith J.S., Herrero R., Bosetti C. et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2002. — V. 94, № 21. — P. 1604–1613.
32. Smith J.S., Bosetti C., Munoz N. et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study // *Int. J. Cancer.* — 2004. — V. 111, № 3. — P. 431–439.
33. Castle P.E., Giuliano A.R. Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients — assessing their roles as human papillomavirus cofactors // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* — 2003. — № 31. — P. 29–34.
34. Wright T.C. Current status of HPV vaccination recommendations // *HPV today.* — 2008. — № 14. — P. 8–9.
35. Hofmann K.J., Cook J.C., Joyce J.G. et al. Sequence determination of human papillomavirus type 6a and assembly of virus-like particles in *Saccharomyces cerevisiae* // *Virology.* — 1995. — V. 209, № 2. — P. 506–518.
36. Koutsky L.A., Ault K.A., Wheeler C.M. et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — V. 347, № 21. — P. 1645–1651.
37. Mao C., Koutsky L.A., Ault K.A. et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* 2006. — V. 107, № 1. — P. 18–27.
38. Villa L.L., Costa R.L., Petta C.A. et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial // *Lancet Oncol.* — 2005. — V. 6, № 5. — P. 271–278.
39. Villa L.L., Costa R.L., Petta C.A. et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up // *Br. J. Cancer.* — 2006. — V. 95, № 11. — P. 1459–1466.
40. Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 356, № 19. — P. 1928–1943.
41. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 356, № 19. — P. 1915–1927.
42. Pagliusi S.R., Aguado T.M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction // *Vaccine.* — 2004. — V. 23, № 5. — P. 569–578.
43. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — V. 188, № 6. — P. 1383–1392.
44. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — V. 188, № 6. — P. 1393–1400.
45. Ault K.A., Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials // *Lancet.* — 2007. — V. 369, № 9576. — P. 1861–1868.
46. Schiller J.T., Castellsague X., Villa L.L., Hildesheim A. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particles vaccine clinical trial results // *Vaccine.* — 2008. — V. 26 (Suppl. 10). — P. 53–56.
47. Markowitz L.E., Dunne E.F., Saraiya M. et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // *MMWR Recomm. Rep.* — 2007. — V. 56 (RR-2). — P. 1–24.
48. Joura E.A., Leodolter S., Hernandez-Avila M. et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials // *Lancet.* — 2007. — V. 69, № 9574. — P. 693–702.
49. FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection // *J. Infect. Disease.* — 2007. — V. 196, № 10. — P. 1438–1446.
50. Munoz N., Manalastas R., Pitisuttithum P. et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial // *Lancet.* — 2009. — V. 373, № 9679. — P. 1949–1957.
51. Villa L.L., Ault K.A., Giuliano A.R. et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 // *Vaccine.* — 2006. — V. 24, № 27–28. — P. 5571–5583.
52. Poland G.A., Jacobson R.M., Koutsky L.A. et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a 2-year randomized controlled clinical trial // *Mayo Clin. Proc.* — 2005. — V. 80, № 5. — P. 601–610.
53. Block S.L., Nolan T., Sattler C. et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women // *Pediatrics.* — 2006. — V. 118, № 5. — P. 2135–2145.
54. Reisinger K.S., Block S.L., Lazcano-Ponce E. et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial // *Pediatr. Infect. Dis J.* — 2007. — V. 26, № 3. — P. 201–209.
55. Olsson S.E., Villa L.L., Costa R.L. et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine // *Vaccine.* — 2007. — V. 25, № 26. — P. 4931–4939.
56. Rowhani-Rahbar A., Mao C., Hughes J. et al. Long-term efficacy of a prophylactic human papillomavirus type 16 vaccine. Abstract book of the 25th International Papillomavirus Conference. — 2009.
57. Koutsky L.A., Harper D.M. Chapter 13: Current findings from prophylactic HPV vaccine trials // *Vaccine.* — 2006. — V. 24 (Suppl. 3). — P. 114–121.
58. American College of Obstetricians-Gynecologists ACOG Committee Opinion. Evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in the adolescent. Number 330, April 2006 // *Obstet Gynecol.* — 2006. — V. 107, № 4. — P. 963–968.
59. Committee on Adolescent Health Care; ACOG Working Group on Immunization. ACOG Committee Opinion No. 344: Human papillomavirus vaccination // *Obstet. Gynecol.* — 2006. — V. 108, № 3. — P. 699–705.
60. World Health Organization. New vaccines against cervical cancer major opportunity for developing world [news release]. December 12, 2006. Доступно на: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr73/en/print.html>.

Л.В. Левчук, О.В. Стенникова

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Витамины группы В и их влияние на состояние здоровья и интеллектуальное развитие детей

Контактная информация:

Левчук Лариса Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней Уральской государственной медицинской академии

Адрес: 620086, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел.: (343) 353-90-66

Статья поступила: 04.03.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

В статье представлены данные литературы о физиологической роли витаминов группы В, распространенности дефицита витаминов данной группы в детском возрасте, потребностях детей разного возраста в витаминах группы В, возможных подходах к профилактике и коррекции витаминodefицитных состояний

Ключевые слова: дети, витамины группы В, дефицит, здоровье.

Значительные темпы увеличения размеров тела, морфо-функциональное становление физиологических систем является отличительной чертой растущего организма ребенка. В этих условиях обеспеченность микронутриентами во многом определяет возможности достижения конечного роста, оптимального когнитивного развития, соответствующего возрасту, а также устойчивости ребенка к инфекционным и другим неблагоприятным факторам внешней среды. Имеющиеся исследования, посвященные оценке клинической значимости приема витаминов, микроэлементов и минералов свидетельствуют об их полимодальном положительном влиянии на работу органов, физиологических систем и обмен веществ растущего ребенка. Витамины и минералы способствуют реализации в организме множества функций, сопряженных с деятельностью нервной, эндокринной, иммунной и других систем. Детский организм является особенно чувствительным к дефициту витаминов [1, 2]. К витаминам группы В относятся: тиамин (витамин В₁), рибофлавин (витамин В₂), пиридоксин (витамин В₆), ниацин (витамин РР), цианкобаламин (витамин В₁₂), фолиевая кислота (витамин В₉), пантотеновая кислота (витамин В₅) и биотин (витамин Н). Витамины группы В являются водорастворимыми. В основе их высокой биологической активности лежит участие в построении

ферментных систем в качестве коферментов — низкомолекулярных небелковых веществ, образующих комплекс с ферментами, непосредственно осуществляющими регуляцию биохимических реакций [3].

Витамин В₁ (тиамин) — один из важнейших витаминов группы В, играет ключевую роль в энергетическом обмене, нормализует деятельность ЦНС, периферической нервной системы, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Витамин В₁ входит в состав множества ферментов, самым значимым из которых является транскетотлаза [4]. При дефиците витамина В₁ возникает недостаточность транскетотлазы, вследствие чего происходит накопление в тканях и крови молочной и пировиноградной кислот и, как результат, развитие ацидоза. Из-за недостаточности ферментов замедляется превращение углеводов в липиды, снижается синтез стероидов и ацетилхолина, страдает энергетический обмен. Торможение синтеза липидов является причиной дефицита жизненно необходимых простагландинов и лейкотриенов [5, 6]. Дефицит тиамина может служить причиной внезапной смерти грудных детей [7]. При изучении познавательных функций молодых людей обнаружены холинергические эффекты тиамина в центральной нервной системе, дополнительное потребление тиамина способствовало улучшению познавательных способностей [8].

L.V. Levchuk, O.V. Stennikova

Ural State Medical Academy, Yekaterinburg

Vitamins group B, its role for the state of health and intellectual development of children

This article presents the literature data on physiological role of vitamins group B, prevalence of vitamins of this group deficiency in children, needs of children in vitamins group B, and possible methods of prophylaxis and correction of vitamins deficient states.

Key words: children, vitamins group B, deficiency, health.

Витамин В₂ (рибофлавин) — является ведущим кофактором, обеспечивающим оптимальную активность глутатионредуктазы, эритроцитов и лейкоцитов. Обнаружен синергизм рибофлавина с витамином В₆ и цинком. Витамины В₂, В₆, В₁₂ необходимы для синтеза коферментов ФАД (флавинадениндинуклеотида), никотинамида, пиридоксальфосфата. Недостаток витамина В₂ и пантотеновой кислоты способствует замедлению выработки организмом антител [9].

Витамин В₆ (пиридоксин) — необходим для выработки ряда цитокинов, его дефицит приводит к анемии, задержке роста, атрофии лимфоидной ткани, уменьшению числа лейкоцитов и антител и, следовательно, к снижению резистентности [10]. В младенческом возрасте дефицит пиридоксина может вызывать возникновение судорожных пароксизмов с нарушением сознания, что связывают с недостаточным синтезом тормозных медиаторов в головном мозге [11].

Витамин В₁₂ — цианкобаламин — регулирует синтез глутатиона и липопротеинов в миелиновой ткани, обеспечивая процесс трансметилирования; именно поэтому дефицит витамина В₁₂ сопровождается развитием мегалобластической анемии, неврологических расстройств (фуникулярный миелоз), нейтропении. Иммунодефицит при недостаточности витамина В₁₂ связан с образованием гиперсегментированных нейтрофилов, малоустойчивых к «дыхательному взрыву», который необходим для уничтожения внутриклеточных бактерий и вирусов [4, 12]. Ухудшение познавательных способностей при дефиците витамина В₁₂ связывают с нарушением синтеза миелина и нейромедиаторов, низкая обеспеченность цианкобаламином является фактором риска развития коронарного атеросклероза и нарушения мозгового кровообращения [13].

Дефицит витаминов является одной из важных причин ухудшения состояния здоровья детей. Недостаточная обеспеченность витаминами группы В выявляется у значительного числа детей: по данным разных авторов от 40–60% до 80–90% имеют признаки недостаточности тиамина, рибофлавина, пиридоксина, ниацина и фолиевой кислоты [14, 15]. По данным Тутельяна В.А. (1999 г.) в возрасте 2–7 лет дефицит витамина В₁ был выявлен у 40% детей, витамина В₂ — у 53%, В₆ — у 24%, фолиевой кислоты — у 23%, у школьников недостаточная обеспеченность витамином В₁ регистрируется в 31%, витамином В₂ и В₆ — в 36%, фолиевой кислотой — в 24% случаев [16]. Несмотря на возрастающий социальный уровень населения частота выявляемого дефицита витаминов не снижается. Кроме того, отмечаются сезонные колебания в

обеспеченности витаминами. Так, анализ образцов сыворотки крови у школьников, проживающих в некоторых областях Литвы, показал недостаточное их обеспечение витаминами В₁, В₂ и В₆ в течение зимне-весеннего периода [17]. Заслуживает внимания то, что среди подростков, занимающихся спортом, дефицит витаминов группы В выявляется в 59–77% [18].

Широкая распространенность витаминдефицитных состояний объясняется с одной стороны тем, что дефицит тех или иных витаминов характерен для детей в периоды интенсивного роста, с другой стороны — нарушениями питания, частыми острыми и хроническими заболеваниями. При исследовании витаминного статуса у детей и подростков с хронической гастродуоденальной патологией было показано, что частота полигиповитаминозов (В₂, В₆, С и А) у них обусловлена именно алиментарными факторами, а не нарушенным метаболизмом витаминов [18]. Отмечено, что обеспеченность витаминами снижается, а глубина дефицитов увеличивается к подростковому возрасту, когда частота применения витаминно-минеральных комплексов падает до 7–15% [9].

Основным источником витаминов для человека является пища. Содержание витаминов в пищевом рационе может колебаться по разным причинам: от сорта и видов продуктов, от способов и сроков их хранения, характера технологической обработки пищи, от выбора блюд и привычек в питании. Большое значение имеет состав пищи. При преобладании в пищевом рационе углеводов организму требуется больше витаминов группы В₁, В₂ и С. При недостатке в пище белка снижается усвоение витамина В₂, никотиновой кислоты, витамина С, нарушается преобразование каротина в витамин А. Кроме этого, важное значение в снижении поступления витаминов в организм имеет факт употребления высокорафинированных продуктов. Другой проблемой питания людей, особенно в городах, является употребление консервированной пищи. Применяемые в настоящее время в коммерческом сельском хозяйстве методы культивирования овощей и фруктов привели к тому, что содержание витаминов В₁, В₂, А и С сократилось во многих овощных культурах на 30%. Другими словами, даже строго сбалансированный рацион питания не всегда может удовлетворить потребности организма в витаминах [19, 20].

Все витамины и витаминно-минеральные комплексы для детей должны быть адаптированы для конкретных категорий пациентов и ориентированы на определенные возрастные группы (табл. 1) [21].

При обследовании беременных женщин (Тутельян В.А., 1999 г.) выявлен значительный дефицит большинства ви-

Таблица 1. Рекомендуемые нормы суточной потребности в витаминах группы В для детей (МЗ СССР, 1991 г.)

Возраст, годы	В ₁ , мг	В ₂ , мг	Ниацин, мг	В ₆ , мг	Фолиевая кислота, мг	В ₁₂ , мкг	В ₅ , мг
0–0,5	0,3	0,4	5	0,3	25	0,3	2
0,5–1	0,4	0,5	6	0,6	35	0,5	3
1–3	0,7	0,8	9	1	50	0,7	3
4–6	0,9	1,1	12	1,1	75	1	4
7–10	1,0	1,2	17	1,4	100	1,4	5
11–14 (девочки)	1,1	1,3	15	1,4	150	2	4–7
11–14 (мальчики)	1,3	1,5	17	1,7	150	2	4–7

таминов, в том числе витамина В₁ — в 33%, В₂ — в 59%, В₁₂ — в 32%, В₆ — в 27%, фолиевой кислоты — в 57% [16]. Доказана связь врожденных пороков нервной системы (миеломенингоцеле и анэнцефалии) с дефицитом фолиевой кислоты, врожденных деформаций конечностей и расщелины твердого неба — с дефицитом витамина В₂, врожденной катаракты — с дефицитом никотиновой кислоты. Проведенное в 2003 г. в Екатеринбурге проспективное наблюдение за 182 парами «мать–ребенок» в период от рождения до 6 мес жизни ребенка показало, что у большинства женщин имеется полимикронутриентная недостаточность, в том числе дефицит витамина В₁ выявлялся в 13,3%, витамина В₂ — в 33,3% случаев [21]. Установлено, что дефицит микронутриентов в III триместре беременности достоверно повышает частоту нарушений ранней неонатальной адаптации на 49–64% и рождения детей с низкими антропометрическими показателями на 49% [21]. Обеспеченность матери и ребенка эссенциальными микронутриентами определяет параметры физического и психомоторного развития детей первого года жизни. Разработанная концепция многоуровневой профилактики микронутриентного дефицита у матери и ребенка показала высокую эффективность пренатального назначения витаминно-минеральных комплексов [22, 23].

Выделяют две технологии витаминной и минеральной коррекции: профилактическую и лечебную. Выбор стратегии основывается на выраженности клинической манифестации витаминной недостаточности, которая определяется степенью имеющегося дефицита. Лечебная стратегия коррекции обеспеченности организма витаминами предполагает использование более высоких лечебных доз витаминов, проведение более интенсивных, а в ряде случаев — более длительных курсов коррекции, строго при доказанном дефиците и под постоянным врачебным контролем. В этом случае используются специальные препараты с высокими дозами витаминов, часто применяют витаминные монопрепараты. Лечебная витаминотерапия более строго регламентирует длительность терапии, курс лечения определяется врачом индивидуально для каждого больного, однако при использовании витаминов-кумулянтов, к которым относится витамин В₁₂, курс лечения всегда ограничен.

Для терапевтического воздействия на ключевые звенья метаболизма обязательным является использование витаминов группы В. Взаимозависимость и потенцирующее действие витаминов этой группы было показано на примере их использования в лечении детей с синдромом гиперактивности с дефицитом внимания [24]. Оценка состояния пациентов после лечения, включавшего комплекс витаминов группы В, показывает значительное повышение внимания, а также небольшое снижение гиперактивности и импульсивности [25]. Еще одним примером использования витаминов группы В — это их включение в комплексную терапию детей с серозным менингитом. В процессе катamnестического наблюдения за этими пациентами было установлено, что частота резидуальных последствий в основной группе была достоверно меньшей, при этом определялись преимущественно функциональные нарушения ЦНС [26].

В современной неврологии появилось новое направление — нейродиеология, целью которой является оптимизация терапии психоневрологических заболеваний посредством качественного и/или количественного манипулирования составом рационов питания, алиментарная

профилактика болезней нервной системы, оптимизация психомоторного развития и интеллектуальных функций [27]. Самой распространенной практикой применения диетических подходов в неврологии несомненно является использование витаминов. Роль микронутриентов в формировании когнитивных функций, влиянии на поведение и настроение, противостоянии острым и хроническим стрессам считается признанной с позиций доказательной медицины [28, 29]. Существуют доказательства роли тиамина в улучшении когнитивных функций у больных эпилепсией, влиянии на когнитивные функции витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты [29, 30].

Профилактическая стратегия витаминной коррекции предполагает использование доз витаминов, близких к суточной потребности. Проведение профилактической коррекции возможно без доказанного дефицита [31]. При этом следует иметь в виду, что весь необходимый для человека набор витаминов может поступать в организм только при условии использования в питании всех групп продуктов, тогда как одностороннее питание даже при очень высокой его пищевой ценности не может обеспечить поступление в организм всего спектра витаминов. В частности, свежие овощи и фрукты служат важнейшим источником витамина РР, мясо и мясные продукты — исключительно важный источник витамина В₁₂, злаки и мясо содержат витамины В₁, В₂, В₆, РР. Хотя полностью удовлетворить потребности во всех витаминах только за счет пищевого рациона невозможно. Дополнительное поступление витаминов может быть обеспечено за счет использования в питании специально обогащенных витаминами продуктов, дополнительной витаминизации готовых блюд или индивидуального приема поливитаминных препаратов профилактического назначения.

Использование витаминов с профилактической целью может быть весьма полезным особенно в экологически неблагоприятных зонах, что было продемонстрировано на примере 200 детей дошкольного возраста, проживающих в г. Каменск-Уральский Свердловской области. Добавление витаминов в рацион питания детей в течение 3 мес, сопровождалось снижением заболеваемости на 21%, уменьшением клинических проявлений витаминной недостаточности на 7–17%. Включение витаминов в рацион детей в возрасте 10–14 лет, больных инсулинозависимым сахарным диабетом, существенно увеличило их обеспеченность витаминами В₁, В₂ и В₆ [32].

Проблема нежелательного взаимодействия между отдельными витаминами и минеральными веществами также заслуживает внимания. Известно, что витамин С обладает свойством частичной дезактивации витамина В₁₂. Поэтому в настоящее время во избежание проблем нежелательного взаимодействия нередко прибегают к раздельному приему плохо совместимых компонентов витаминно-минеральных комплексов. Указанная практика позволяет добиться увеличения эффективности компонентов витаминно-минерального комплекса до 50% [33].

Ряд проведенных исследований показал, что на фоне применения витаминно-минеральных комплексов, содержащих профилактические дозы витаминов группы В, существенно улучшается обеспеченность детей витаминами данной группы. На фоне приема препарата «Пиковит Форте» (см. табл. 2), особенностью которого является усиленный витаминами группы В состав, доказано повышение содержания в сыворотке крови детей витаминов В₁, В₂, В₆ [34]. Этот эффект имеет несомненные преимущества у

Пиковит®

Витамины и минералы для успеха Вашего ребенка.



1 год + →



4 года + →



5 лет + →



7 лет + →



Выберите **Пиковит**, который подходит именно Вашему ребенку:

Пиковит сироп создан специально для малышей – детей от 1 года. Он содержит 9 основных витаминов, участвующих в регуляции важнейших биохимических процессов в организме.

Пиковит и **Пиковит Д** таблетки, покрытые оболочкой, показаны детям с 4 лет. Они содержат 10 основных витаминов, а также кальций и фосфор – основные минеральные компоненты костной ткани и зубов.

Пиковит плюс – жевательные таблетки со вкусом банана, предназначены для детей от 5 лет. Содержит 12 витаминов и 4 минерала: кальций, цинк, железо и йод.

Пиковит форте таблетки, покрытые оболочкой, обеспечивают суточную потребность в витаминах школьников, испытывающих повышенные физические и эмоциональные нагрузки и предназначены для детей 7 лет и старше.

Пиковит даст Вашим детям все необходимое для здоровья и успехов в школе, в спорте, в творчестве: иммунитет, концентрацию внимания, повышение умственных способностей, улучшение памяти, веселые улыбки, крепкие кости, здоровые зубы, хорошее настроение! Неудивительно, что маленькие победы Вашего ребенка вскоре станут большими. Удивительно, как много может сделать для него **Пиковит**.

Товар сертифицирован. На правах рекламы.
Перед употреблением прочитайте инструкцию.

Пиковит таблетки, покрытые оболочкой – лекарственный препарат – рег.уд. № П № 013559/01 от 05.09.07
Пиковит сироп – лекарственный препарат – рег.уд. № П № 013559/02 от 31.08.07
Пиковит Д – лекарственный препарат – рег.уд. № П № 013771/01 от 07.12.2007
Пиковит форте – лекарственный препарат – рег.уд. № П № 013746/01 от 26.11.2007
Пиковит плюс – БАД – Отпускается в аптеках без рецепта врача.
Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.25.3.У.10955.12.08 от 19.12.2008 г.»



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

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5. Тел.: (495) 739 66 00. Факс: (495) 739 66 01. E-mail: info@krka.ru

Таблица 2. Содержание витаминов группы В в поливитаминных препаратах для детей

Название препарата	Форма выпуска	В ₁ , мг	В ₂ , мг	В ₅ , мг	В ₆ , мг	В _с , мг	В ₁₂ , мкг	РР, мг	Н, мкг
«Пиковит»	Сироп (5 мл)	1,00	1,0	2,0	0,6	–	1,0	5	–
«Пиковит»	Таблетки	0,25	0,3	1,2	0,3	0,04	0,2	3	–
«Пиковит Форте»	Таблетки	1,50	1,7	10,0	2,0	0,40	6,0	20	–

детей-школьников, для которых характерны повышенные физические и эмоциональные нагрузки. Кроме того, в ходе клинической апробации витаминно-минерального комплекса, содержащего витамины группы В в физиологических дозах для детей старше 6 лет и подростков, показано достоверное уменьшение симптомов интоксикации и гиповитаминоза, увеличение йодурии, нормализация процессов интерферонотенеза [35]. При исследовании содержания витаминов и микроэлементов в сыворотке крови 211 детей в возрасте 5–15 лет на фоне приема биологически активной добавки, содержащей, в том числе и витамины группы В (В₂, В₆, В₁₂) в течение 9 мес, отмечено достоверное повышение уровней витаминов В₁₂, фолиевой кислоты, витаминов А, Е, железа и гемоглобина крови [36, 37]. Назначение витаминных комплексов в дозах микронутриентов, соответствующим суточным потребностям у девочек-подростков с нарушением менструальной функции и дефицитом витаминов В₁ и витамина Е, привело к нормализации гормонального фона [38].

Недостаток витаминов как постоянно действующий круглогодичный фактор весьма актуален у детей дошкольного возраста, когда для адекватного становления психофизиологических функций необходимо достаточное потребление витаминов и минералов, алиментарные нарушения могут отразиться не только на физическом развитии, но и на становлении интеллектуальных функций. В одном отечественном исследовании было показано, что длительное курсовое (4 мес) назначение витаминов в сочетании с микроэлементами детям дошкольного возраста повышает их интеллектуальные способности, приводит к уменьшению жалоб на утомляемость, головную боль, нарушение речи, способствует уменьшению распространенности заболеваний ЛОР-органов и характеризуется благоприятным профилем безопасности [39].

В рамках национального проекта «Образование» в Оренбургской области было проведено исследование по оценке индивидуальных рационов питания учащихся младших классов без учета школьных завтраков ($n = 84$) с целью разработки меню школьных завтраков. Среднесуточный витаминный состав рационов питания школьников 2–3-х классов согласно индивидуальным дневникам питания содержал следующее количество витаминов группы В: витамин В₁ — $0,9 \pm 0,1$ мг (городские дети), $1,0 \pm 0,1$ мг (сельские дети); витамин В₂ — соответственно, $1,3 \pm 0,1$ мг и $1,6 \pm 0,1$ мг; фолиевая кислота — $113 \pm 1,6$ мкг и 139 ± 10 мкг. При анализе содержания витаминов в рационе питания достоверных различий не было выявлено, но обеспеченность сельских школьников всеми изучавшимися витаминами была выше. Вместе с тем, авторами был выявлен значительный дефицит потребления с пищей витаминов группы В, фолатов. Недостаток в рационе витамина В₁ выявлялся у 83% городских и 66,7% — сельских школьников, витамина В₂ — у 42,6% и 18,5% де-

тей, фолиевой кислоты — у 95,7% и 70%, соответственно. Однако известно, что дефицит витаминов трудно компенсировать даже при оптимальной организации школьного питания, так как в данной возрастной группе имеются повышенные потребности в микронутриентах из-за высоких физических, умственных и психосоциальных нагрузок, связанных с началом обучения в школе. С целью коррекции выявленных нарушений предлагается использовать витаминно-минеральный комплекс «Пиковит форте» (КРКА, Словения), включающий оптимальные дозы витаминов В₁, В₂, а также В₆ и В₁₂, сочетанный эффект которых позволяет предупредить развитие переутомления, повысить устойчивость к физическим нагрузкам, повысить аппетит [40].

Витаминно-минеральный комплекс «Пиковит форте», содержащий комплекс витаминов группы В, в количествах, превышающих суточные потребности, также может быть использован для интенсивной витаминотерапии у детей школьного возраста. В результате проведенного открытого сравнительного исследования профилактической эффективности и безопасности применения препарата «Пиковит Форте» в амбулаторных условиях у 79 школьников в возрасте 7–17 лет показано, что в группе детей, принимавших комплекс, в три раза увеличилось число детей, не имевших патологии ЛОР органов, в 5 раз уменьшилось число детей с ринофарингитом и ринитом, исчезли проявления тонзиллита [41]. Состав препарата позволяет достичь адекватной компенсации так называемой неврологической группы витаминов В. Витаминный препарат не только укрепляет защитные силы организма ребенка, но и способствует нормальному функционированию нервной системы учащихся, повышает устойчивость к учебным нагрузкам [42].

«Пиковит Форте» занимает выигрышное положение среди многих современных поливитаминных препаратов как поливитаминный комплекс, содержащий весь спектр необходимых ребенку витаминов в дозах, максимально приближенных к суточной потребности организма. Это современный высококачественный низкоаллергенный препарат с приятным вкусом, который можно применять у детей различных возрастных групп благодаря нескольким формам выпуска — сироп; таблетки, покрытые оболочкой; жевательные таблетки.

Таким образом, дефицит витаминов группы В широко распространен среди детей всех возрастных групп, он оказывает неблагоприятное влияние на здоровье ребенка, включая интеллектуальное развитие. В настоящее время имеются возможности как для профилактики, так и для коррекции любых форм В-витаминной недостаточности у детей. Правильно проводимая витаминотерапия и витаминотерапия в педиатрической практике может стать реальным резервом укрепления здоровья, снижения заболеваемости и повышения качества жизни детского населения России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Студеникин В.М., Балканская С.В., Шелковский В.И. и др. Витаминно-минеральная недостаточность у детей: соматические и психоневрологические аспекты проблемы // *Лечащий врач*. — 2008. — № 1. — С. 19–22.
2. Студеникин В.М. Гиповитаминозы и поливитамины // *Вопросы современной педиатрии*. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 48–51.
3. Руководство по детскому питанию. Под ред. Тутельяна В.А., Коня И.Я. — М., 2004. — С. 661.
4. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. — 2001. — V. 414, № 6865. — P. 813–820.
5. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2007. — С. 544.
6. Северин Е.С. Биохимия. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2006. — С. 825.
7. Lonsdale D. Sudden infant death syndrome requires genetic predisposition, some form of stress and marginal malnutrition // *Med. Hypoth.* — 2001. — № 57. — P. 382–386.
8. Meador K.J., Nichols M.E., Franke P. et al. Evidence of a central cholinergic effect of high — dose of thiamine // *Ann. Neurol.* — 1993. — № 34. — P. 724–726.
9. Громова О.А., Намазова Л.С. Витамины и минералы в современной клинической медицине. — М.: Союз педиатров России, 2003. — С. 57.
10. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. — М.: ПротоТип, 2006. — С. 351.
11. Clayton P.T. B(6)-responsive disorders: A model of vitamin dependency // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 2006. — V. 29, № 2–3. — P. 317–326.
12. Громова О.А., Галицкая С.А., Лиманова О.А. и др. Возможности микронутриентной и фитокаррекции в повышении резистентности к простудным заболеваниям у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 156–160.
13. Siri P.W., Verhoef P., Kok F.J. Vitamins B6, B12 and folate: Association with plasma total homocysteine and risk of coronary atherosclerosis // *J. Nutrition*. — 1998. — V. 17, № 5. — P. 435–441.
14. Ладодо К.С., Громов И.А., Баранник В.А. и др. Применение поливитаминов у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2007. — Т. 4, № 6. — С. 38–41.
15. Лапшин В.Ф. Современные принципы витаминотерапии и витаминотерапии в детском возрасте // *Актуальные вопросы педиатрии*. — 2007. — Т. 1, № 4. — С. 103.
16. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н. Коррекция микронутриентного дефицита как важнейший аспект концепции здорового питания населения России // *Вопросы питания*. — 1999. — № 1. — С. 3–11.
17. Пикелите О.С., Алейник С.И., Якушина Л.М. и др. Пищевая обеспеченность витаминами школьников Литвы // *Вопросы питания*. — 1992. — № 4. — С. 32–35.
18. Коденцова В.М., Вржесинская О.Ф. Метаболизм и статус витаминов у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта // *Вопросы питания*. — 2005. — Т. 74, № 4. — С. 41–45.
19. Студеникин В.М. Гиповитаминозы и поливитамины // *Вопросы современной педиатрии*. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 48–51.
20. Спиричев В.Б. Сколько витаминов человеку надо? — М., 2000. — С. 185.
21. Вахлова И.В. Роль микронутриентного обеспечения беременной и кормящей женщины в развитии и состоянии здоровья новорожденного ребенка // *Вестник Уральской государственной медицинской академии*. Выпуск 14. — Екатеринбург, 2004. — С. 20–21.
22. Щеплягина Л.А., Вахлова И.В., Санникова Н.Е. и др. Эффективность «Мульти-табс Перинатал» для беременных и кормящих женщин. Учебное пособие. — М., 2004. — 18 с.
23. Pediatric nutrition in chronic diseases and development disorders. Prevention, assessment and treatment / Ekvall S.W., Ekvall V.K. (eds). 2-nd ed. — NY.: Oxford University Press, 2005. — 532 p.
24. Чутко Л.С., Кропотов Ю.Д., Яковенко Е.А. и др. Нейромультивит при синдроме нарушения внимания с гиперактивностью у детей // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2002. — № 5. — С. 56–58.
25. Студеникин В.М. Витаминно-минеральные комплексы для беременных — основа формирования неврологического здоровья матери и ребенка // *Лечащий врач*. — 2009. — № 3. — С. 53–55.
26. Скрипченко Н.В. Применение нейромультивита в лечении серозных менингитов. Материалы научной конференции «Проблемы инфекции в клинической медицине». — СПб., 2002. — С. 318.
27. Студеникин В.М., Курбайтаева Э.М., Боровик Т.Э. и др. Нейродиетология — новое направление нейронауки // *Вопросы детской диетологии*. — 2008. — Т. 6, № 1. — С. 40–43.
28. Витамины в нейрорпедиатрии как антистрессорные факторы. Справочное пособие для врачей / Под ред. проф. Студеникина В.М. — М., 2006. — С. 32.
29. Студеникин В.М., Балканская С.В., Шелковский В.И. Результаты применения поливитаминных комплексов «Пиковит» в психоневрологическом отделении // *Русский медицинский журнал*. — 2007. — Т. 15, № 1. — С. 15–19.
30. Malouf R., Areosa S.A. Vitamin B12 for cognition // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003 (CD004326).
31. Намазова Л.С., Громова О.А. Витамины и минералы в современной клинической медицине. Возможности лечебных и профилактических технологий. — М., 2003. — С. 62.
32. Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н., Поздняковский В.М. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. — Новосибирск, 2004. — С. 457.
33. Студеникин В.М., Курбайтаева Э.М., Балканская С.В. и др. Витаминно-минеральные комплексы для детей: азбука эссенциальных веществ // *Лечащий врач*. — 2007. — № 2. — С. 91–93.
34. Громов И.А., Баранник В.А., Торшхоева Р.М. и др. Применение поливитаминов у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2007. — Т. 4, № 6. — С. 38–41.
35. Громова О.А. Исторические и современные аспекты отечественной педиатрической витаминологии // *Педиатрическая фармакология*. — 2008. — Т. 5, № 6. — С. 57–61.
36. Vinod Kumar M., Rajagopalan S. Impact of multiple-micronutrient food supplement on the nutritional status of schoolchildren // *Food Nutr. Bull.* — 2006. — V. 27, № 3. — P. 203–210.
37. Sivakumar B., Nair K.M., Sreeramulu D. et al. Effect of micronutrient supplement on health and nutritional status of schoolchildren: biochemical status // *Nutrition*. — 2006. — V. 22 (Suppl. 1). — P. 15–25.
38. Лиманова О.А., Громова О.А., Красных Л.П. и др. Возможности коррекции витаминного баланса поливитаминами у девочек-подростков с нарушением менструальной функции // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2005. — № 4. — С. 63–67.
39. Дегтева Г.Н., Крылов И.А. Применение витаминно-минерального комплекса для подготовки детей дошкольного возраста к обучению в школе // *Лечащий врач*. — 2009. — № 2. — С. 64–65.
40. Бурцева Т.И., Нотова С.В., Малышева Н.В. и др. Гигиеническая оценка питания школьников Оренбургской области (в рамках экспериментального проекта по организации питания) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 39–43.
41. Громов И.А., Торшхоева Р.М. Опыт применения поливитаминов у школьников // *Педиатрическая фармакология*. — 2008. — Т. 5, № 6. — С. 94–96.
42. Громова О.А., Ребров В.Г., Галицкая С.А. и др. Профилактика В-гиповитаминозов у школьников в период интенсивных учебных нагрузок // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 60–67.

О.В. Стенникова, А.Е. Боборыкина, Л.В. Левчук

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Роль йодного обеспечения в формировании интеллектуального и соматического здоровья детского населения

Контактная информация:

Стенникова Ольга Викторовна, доцент кафедры пропедевтики детских болезней Уральской государственной медицинской академии, кандидат медицинских наук

Адрес: 620029, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел.: (343) 371-89-25

Статья поступила: 07.04.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

48

В статье представлены сведения о физиологической роли йода, распространенности и причинах йодного дефицита среди детского населения Российской Федерации. Рассматривается отрицательное влияние недостаточности йода на соматическое здоровье, формирование познавательных функций и тонкой моторики у детей различного возраста, показатели линейного роста и гармоничность физического развития. Приведены данные российских и зарубежных исследователей о современных способах профилактики дефицита йода.

Ключевые слова: дети, йод, дефицит, профилактика.

Йодный дефицит и обусловленные им заболевания в связи с высокой распространенностью и негативными клиническими последствиями формируют широкий спектр медико-социальных проблем во всем мире [1]. Так, в Европе контроль над йодным дефицитом ведется уже 75 лет, разработана глобальная стратегия профилактики воздействия недостаточности йода на здоровье плода и новорожденного, детей и подростков, определены социальные и экономические последствия (ВОЗ, 2007).

Для России проблема йодного дефицита также чрезвычайно актуальна. По литературным источникам, более чем на 70% территории страны отмечается недостаток йода в воде, почве и продуктах питания местного происхождения [2, 3]. Распространенность йодной недостаточности среди детей в различных регионах Российской Федерации составляет от 15 до 40%, а в отдельных из них — до 80% при разной степени ее выраженности [4].

O.V. Stennikova, A.Ye. Boborykina, L.V. Levchuk

Ural State Medical Academy, Yekaterinburg

The role of provision with iodine in forming of intellectual and somatic health in children

This article presents the data on iodine physiological role, the prevalence and the reasons of iodine deficiency among children in Russian Federation. Authors describe negative influence of iodine deficiency on somatic health, cognitive functions and fine motor coordination forming in children of different age, indices of linear growth and harmonicity of physical development. The data on Russian and foreign trials studying modern methods of prophylaxis of iodine deficiency, was presented.

Key words: children, iodine, deficiency, prophylaxis.

Кроме природной недостаточности, к дефициту йода в организме ребенка могут привести следующие состояния:

- 1) заболевания, сопровождающиеся нарушением всасывания йода в кишечнике (кишечные инфекции и паразитарные заболевания, синдром мальабсорбции, патология поджелудочной железы, желчного пузыря и печени, муковисцидоз);
- 2) генетически детерминированные тиреопатии;
- 3) повышенная потребность в йоде в критические периоды детства (дошкольный, подростковый), а также во время беременности и лактации;
- 4) наличие гиповитаминозов, гипо- и дисмикрэлементозов;
- 5) поступление йода в недоступной для всасывания форме;
- 6) действие медикаментозных препаратов и других факторов окружающей среды химической и физической природы, в том числе и радиационное воздействие [5–8].

Дефицит йода усугубляется нерациональным питанием населения всех возрастных групп, прежде всего детей и подростков. По данным Научного центра здоровья детей РАМН, среди россиян отмечено снижение потребления йода в среднем до 60–80 мкг/сут при среднесуточной норме — 100–200 мкг. Результаты исследований Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана показали, что на большинстве территорий РФ преобладает углеводная модель питания: зафиксировано повышенное потребление картофеля, крупяных, макаронных, хлебобулочных изделий при недостатке овощей, фруктов, молочных продуктов и других источников белков животного происхождения. Выборочное изучение качества рациона фактического питания детей выявило существенный дефицит йода (от 29 до 75% — в зависимости от региона). При этом важно подчеркнуть, что даже рост доходов не приводит к сбалансированности питания большинства семей [3, 9, 10]. Многие родители плохо осведомлены о влиянии йодного дефицита на состояние здоровья детей, необходимости употребления йодированных и морских продуктов (при покупке выбирают не йодированный вариант соли, не соблюдают правила хранения обогащенных йодом продуктов и т.д.) [11].

Йод относится к категории незаменимых для организма человека элементов, являясь облигатным компонентом для синтеза тиреоидных гормонов — трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), с действием которых связывают анаболический (контроль линейного роста), дифференцирующий (созревание нервной, сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем) и прессорный (катехоламинный) эффекты [8].

В эмбриональном периоде тиреоидные гормоны оказывают исключительное действие на формирование основных структур мозга. Рецепторы гормонов щитовидной железы присутствуют в нейронах и глиальных клетках головного мозга. Гормоны стимулируют пролиферацию и миграцию нейробластов, рост аксонов и дендритов, дифференцировку и миелинизацию олигодендроцитов, формирование синапсов; активируют экспрессию гена, кодирующего белок миелина, а также способствуют накоплению липидов и гликопротеидов в нервной ткани. Дефицит тиреоидных гормонов на любом из этапов формирования мозга оборачивается остановкой его развития, большей его подверженностью дегенеративным изменениям, что резко ухудшает интеллектуальные и моторные функции человека [12].

В последние годы показано, что влияние йодного дефицита усиливается посредством сочетанного воздействия материнского и фетального гипотиреозидизма. При этом наличие гипотиреозидизма у матери считается крайне опасным для плода, так как его головной мозг чувствителен к недостатку тиреоидных гормонов уже в I триместре беременности. В связи с этим, если со II триместра щитовидная железа плода не обеспечивает его собственными гормонами в достаточном количестве, то это может привести к патологии высшей нервной деятельности [13].

Таким образом, дефицит йода отрицательно влияет на здоровье населения и, прежде всего, на крайне чувствительную часть популяции — беременных женщин и детей, начиная с фетального периода и периода новорожденности [14]. М. Qian и соавт. (2005) был показан положительный эффект дотации йода женщинам до и во время беременности в предотвращении умственной отсталости у младенцев в йоддефицитном регионе [15]. Авторы продемонстрировали, что эффект стал очевиден уже спустя 3,5 года после введения программы по дотации препаратов йода.

В условиях длительного дефицита йода также, как и при наличии других струмогенных факторов, часто формируется истощение компенсаторных механизмов, что приводит к развитию у ребенка зоба, а также многочисленных заболеваний и ухудшения состояния здоровья, объединенных термином «йоддефицитные заболевания» [12]. Термин был введен ВОЗ в 1983 г., чтобы подчеркнуть, что заболевания щитовидной железы являются далеко не единственным и не самым тяжелым последствием йодного дефицита [4].

В раннем детском возрасте недостаточное йодное обеспечение способствует отставанию в развитии познавательной сферы, замедлению приобретения навыков и тонкой моторики, повышению частоты респираторной заболеваемости. Установлена прямая зависимость замедленных темпов линейного роста и массы тела, дисгармоничности физического развития от степени йодной обеспеченности ребенка [16]. В дошкольном возрасте йодный дефицит приводит не только к заболеваниям щитовидной железы со снижением ее функции, но и к повышению соматической и респираторной заболеваемости, склонности к хроническому течению заболеваний, отставанию в физическом развитии. По данным Щеплягиной Л.А. и соавт. (2003), более чем у 80% детей, проживающих в районе умеренного йодного дефицита, выявляются той или иной степени выраженности недостаточность основных познавательных функций, при этом в большей степени страдают внимание, восприятие, тонкая моторика. Исследования, посвященные изучению влияния недостаточности йода на психомоторное и интеллектуальное развитие школьников в других странах (2006–2007) показали, что у детей с йоддефицитом страдает способность к обучению (устный счет, поиск символов, чтение, обобщение и т.д.) [17, 18].

Распространенность тиреоидной патологии у детей имеет возрастные особенности. Исследованиями Касаткиной Э.П. и соавт. (1994) установлено, что в йоддефицитных районах зоб формируется с первых лет жизни [19]. Авторы также определили повышение тиреоидной заболеваемости в возрасте 3, 5, 7 и 12 лет, связанные с переходом в эти периоды к новому уровню физического и умственного развития ребенка, когда необходим интенсивный синтез тиреоидных гормонов.

В клинической практике накоплено много данных о том, что дефицит тиреоидных гормонов любой степени негативно влияет на детский организм [19]. Обращает на себя внимание высокая частота врожденного гипотиреоза у детей, рожденных от матерей, проживающих в йоддефицитных регионах [20–22]. Частота этой патологии у новорожденных в регионах с достаточным уровнем йода составляет в среднем 1:4000. В йоддефицитных районах регистрируется высокая частота развития транзиторного гипотиреоза. Последний может продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев после рождения. Впоследствии у этих детей нормальная функция щитовидной железы восстанавливается, однако нарушения интеллектуального развития остаются на всю жизнь [23, 24].

В работах ряда исследователей показано, что признаки йодного дефицита имеются у каждого пятого ребенка в возрасте 1–6 мес, а также у половины женщин в III триместре беременности и раннем послеродовом периоде [25, 26]. При этом у 17% детей и 10% кормящих женщин определялись повышенные значения тиреотропного гормона (ТТГ). Доказано, что на йодную обеспеченность ребенка существенно влияли уровень йода в грудном молоке и йодная обеспеченность самой матери; вероятность формирования йоддефицитных заболеваний у младенцев повышается в 5 раз при низком содержании йода в молоке и в 3 раза — при недостаточной йодной обеспеченности матери. Кроме того, отмечено, что показатели физического развития и темпы нервно-психического развития, а также риск развития перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС), а также рахита, хронического энтероколита, анемии, заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями тесно связаны с йодной обеспеченностью ребенка.

Дети с гипотиреозом на фоне йодного дефицита заметно отстают в росте и развитии по сравнению со сверстниками, проживающими в обеспеченных по йоду регионах. Так, в условиях среднетяжелого дефицита йода низкий рост отмечается у 22% детей до 6 лет, после 8 лет число низкорослых уменьшается [27].

Хорошо известно, что тяжелые формы гипотиреоза сопровождаются выраженной задержкой роста. Субклиническая форма тиреоидной гипофункции также влияет на процессы роста, давая менее выраженные задержки физического развития и отклонения в течение пубертатного периода. Только в редких случаях тяжелый гипотиреоз может сопровождаться преждевременным половым развитием. Даже легкие отклонения со стороны функционального состояния щитовидной железы (например, ювенильная струма, которая чаще всего сопровождается относительным дефицитом тиреоидных гормонов) могут приводить к задержке полового развития. Показано, что физическое развитие и формирование вторичных половых признаков в йоддефицитных районах у многих суще-

ственно задерживается. Дисгармоничность массо-ростовых показателей у детей отмечается еще до формирования манифестных форм йоддефицитных заболеваний [28, 29].

Показано, что частота развития зоба у детей в возрасте 7–12 лет с задержкой физического развития составляет 40%; первичный гипотиреоз выявлен у 9% обследуемых; наличие зоба при сочетанной задержке роста и полового развития отмечено у 55% мальчиков и 71% девочек. Кроме того, у 60% девушек-подростков с патологическим течением пубертатного периода имелись морфофункциональные изменения щитовидной железы, гипотиреоз выявлялся у 1/3 пациенток; у этих детей высок процент хронических заболеваний пищеварительной, нервной, мочевыделительной систем [30, 31].

Многими исследователями отмечена зависимость частоты соматической патологии у детей от наличия у них зоба. Риск развития любого хронического заболевания повышается при зобе I степени на 24%, II степени — на 45% [32]. Также показано, что при хроническом гастродуодените у детей понижена функциональная активность щитовидной железы, что сопровождается снижением содержания свободных фракций T_3 и T_4 , а также повышением уровня ТТГ [16, 33].

В 2001 г. ВОЗ разработала новые критерии для определения наличия и тяжести зобной эндемии (табл. 1). Под зобной эндемией следует понимать диффузное увеличение объема щитовидной железы, встречающееся в популяции более чем у 5% детей младшего и среднего возраста, обусловленное дефицитом поступления в организм йода или другими зобогенными факторами [34].

В настоящее время экскреция йода с мочой рассматривается как основной эпидемиологический показатель, характеризующий йодную обеспеченность того или иного региона. Это — высокочувствительный показатель, он быстро реагирует на изменения в потреблении йода и поэтому имеет важнейшее значение не только для оценки эпидемиологической ситуации, но и для контроля программ профилактики йоддефицитных заболеваний. Снижение медианы йодурии с 100 мкг/л подтверждает йоддефицитный характер зобной эндемии [35].

Другими критериями оценки степени тяжести йодного дефицита служат уровни гормонов щитовидной железы (свободных фракций T_3 и T_4) и ТТГ, а также распространенность или частота зоба по данным визуально-пальпаторного метода. При оценке степени увеличения щитовидной железы используется классификация ВОЗ (2001).

Профилактика йоддефицитных состояний подразделяется на первичную и вторичную, массовую, групповую и индивидуальную [3]. Первичная профилактика — это сбалансированное и полноценное питание, которое позволяет избежать развития йоддефицитной патологии.

Таблица 1. Зобная эндемия. Индикаторы и критерии тяжести

Популяционная группа	Критерий	Степени тяжести		
		легкая	среднетяжелая	тяжелая
Новорожденные	ТТГ цельной крови > 5 МЕ/л, %	3,0–19,9	20,0–39,9	> 40
Школьники	Частота зоба, %	5,0–19,9	20,0–39,9	> 30
Школьники	Медиана йодурии, мкг/л	50–99	20–49	< 20



DANONE

Растишка®

**ПОМОЖЕТ СНИЗИТЬ
РИСК ДЕФИЦИТА
КАЛЬЦИЯ!**

Каждый второй ребенок в России испытывает дефицит кальция, важного для здорового роста.*

К сожалению, это не всегда можно определить по внешнему виду малыша.

Снизить риск дефицита у Ваших детей поможет «Растишка» с формулой здорового роста. Во всех продуктах марки «Растишка» есть **сбалансированный комплекс кальция, йода и витамина D** для лучшего усвоения кальция.

Растишка. Формула здорового роста.

* Информация предоставлена ГУ НИИ питания, ГУ Эндокринологический научный центр, ГУ Научный центр здоровья детей Российской академии медицинских наук.



Наиболее безопасным способом ликвидации выявленного и доказанного дефицита йода является потребление морепродуктов (морская рыба, морская капуста). Вторичная профилактика подразумевает предупреждение осложнений при уже выявленных йоддефицитных состояниях. Индивидуальная йодная профилактика осуществляется путем приема йодсодержащих препаратов, йодированной соли отдельными лицами при наличии отягощенного анамнеза, при увеличении щитовидной железы I степени. Данный вид профилактики должен проводиться и контролироваться врачом-эндокринологом. Групповая йодная профилактика осуществляется специалистом в группах риска по развитию йоддефицитных состояний (беременные, кормящие матери, новорожденные и дети раннего возраста, в пубертатном и юношеском периоде, дети с патологией, приводящей к нарушению обмена йода) путем приема физиологических доз йода. Массовая йодная профилактика — это профилактика на популяционном уровне.

В организм человека йод поступает с пищей, водой и воздухом. Суточная потребность в йоде зависит от возраста (табл. 2). Фактическое среднее потребление йода жителями России (по данным скрининга 1997 г.) составляет 40–60 мкг/сут, т.е. является недостаточным. Каждый житель йоддефицитного региона должен получать ежедневно дополнительное количество йода к пище [9, 10]. Сегодня наиболее признанным методом массовой йодной профилактики является йодирование пищевой соли. Преимущество данного метода в том, что он охватывает все население, проживающее в йоддефицитном регионе [4, 13], и в то же время не требует значительных дополнительных финансовых затрат. Обеспечение организма йодом при применении йодированной соли зависит от используемого источника (йодид или йодат калия) и его концентрации в соли, а также срока хранения.

Таблица 2. Возрастные нормы потребления йода в сутки (ВОЗ, 2001)

Возрастной период	Потребность в йоде, мкг/сут
Дети 0–5 лет	90
6–12 лет	120
12 лет и старше	150
Беременные и женщины, кормящие грудью	200

Таблица 3. Критерии оценки эффективности программы профилактики йоддефицитных заболеваний путем всеобщего йодирования соли (ВОЗ, ЮНИСЕФ, ICCIDD, 2001)

Показатель	Цель
Доля семей, употребляющих йодированную соль	> 90%
Медиана йодурии	100–300 мкг/л
Доля образцов с концентрацией < 100 мкг/л	< 50%
Доля образцов с концентрацией < 50 мкг/л	< 20%

В последние годы большинство предприятий, выпускающих соль, используют для ее йодирования более стабильный йодат калия, что позволяет увеличить срок хранения соли до 9 мес. По литературным данным, внедрение йодирования пищевой соли снижает степень зобной эндемии, но не ликвидирует ее полностью. Среди причин, снижающих профилактическую эффективность йодированной соли — непродолжительность ее использования, недостаточная ее доля в структуре закупок пищевой соли. При оценке эффективности программ профилактики йоддефицитных заболеваний учитывается не только уровень экскреции йода с мочой, но и такой показатель, как доля населения, употребляющего йодированную соль [4, 35] (табл. 3).

В последние годы увеличивается количество продуктов питания, обогащенных йодом. Данные зарубежных авторов демонстрируют эффективность использования в качестве профилактики дефицита йода, обогащенных им продуктов — йодированных масла, печенья, воды [17, 36]. В нашей стране перспективным считается обогащение кисломолочных продуктов, с учетом их доступности для широких кругов населения, многолетних семейных традиций употребления, а также хорошего восприятия детьми. В качестве примера можно привести серию кисломолочных продуктов «Растишка» (Данон, Россия). Формула обогащения данных продуктов разработана в соответствии с рекомендациями НИИ питания РАМН и учитывает физиологические потребности детей дошкольного возраста. В частности, употребление 100 г продукта «Растишка» обеспечивает 15% суточной потребности в йоде ребенка в возрасте 4–6 лет. Помимо этого, в комплекс обогащения включены кальций (180 мг/100 г продукта) и витамин D (0,375 мг/100 г).

Детский и подростковый период, беременность, кормление грудью — критические периоды, когда потребность в микроэлементах возрастает, и организм нуждается в регулярном дополнительном приеме фармакологических препаратов йода. В таких случаях проводится индивидуальная и групповая йодная профилактика, которая осуществляется путем длительного приема йодсодержащих препаратов, восполняющих природный йодный дефицит, или витаминно-минеральных комплексов [1, 24, 26, 37]. В период адаптации растущего организма к различным условиям внешней и внутренней среды для нормального развития ЦНС, интенсивного формирования навыков и речи, своевременного линейного роста необходимо включать в рацион продукты питания (печенье, йогурт и т.п.), обогащенные йодом, Fe, Zn, витамином А и другими микронутриентами или применять витаминно-минеральные препараты, содержащие йод в дозе 100–150 мкг, в комплексе мероприятий по профилактике нарушений когнитивных функций и соматического здоровья детского населения [38, 39].

Таким образом, проблема йодной обеспеченности остается актуальной во всех странах мира. Дефицит йода в антенатальном, неонатальном и постнатальном периодах часто имеет необратимые последствия, результатом которых становятся низкие показатели качества здоровья детей, снижение их интеллектуального развития и репродуктивного потенциала населения в целом. Употребление в пищу продуктов, обогащенных йодом, прием препаратов калия йодида или витаминно-минеральных комплексов с йодом может рассматриваться в качестве эффективного средства профилактики йоддефицитных состояний в различные периоды детского возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Щеплягина Л.А., Долбова Л.А. Эффективность профилактики и коррекции дефицита йода у детей раннего возраста // Педиатрия. — 2006. — № 4. — С. 75–80.
- Общественный координационный Совет по профилактике йоддефицитных заболеваний в Российской Федерации. Группы риска йоддефицитных заболеваний. Меры профилактики // Бюллетень № 2. — 2004. — С. 22–25.
- Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1999. — С. 48.
- Йоддефицитные заболевания у детей и подростков: диагностика, лечение, профилактика (научно-профилактическая программа Союза педиатров России) / Руководители: Баранов А.А., Дедов И.И. — М., 2005. — 44 с.
- Демин В.Ф., Демин В.Ф., Ключиных С.О. и др. Значение неблагоприятных экологических факторов в формировании детской патологии // Педиатрия. — 1995. — № 3. — С. 98–101.
- Софронова Л.В., Кориюкина И.П., Вдовина Г.П. и др. Йодурия — показатель тяжести йодного дефицита в экологически неблагоприятном регионе // Российский педиатрический журнал. — 2001. — № 6. — С. 29–30.
- Самсонова Л.Н., Иващенко В.Н., Пыков М.И. и др. Йодная профилактика и состояние здоровья детей первого года жизни, проживающих в промышленном мегаполисе с природным дефицитом йода // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 5. — С. 102–104.
- Широкова В.И., Голоденко В.И., Демин В.Ф. и др. Йодная недостаточность: диагностика и коррекция // Педиатрия. — 2005. — № 6. — С. 68–72.
- Воронцов И.М. Проблемы питания детей в возрасте 1–3 лет и пути их решения // Вопросы детской диетологии. — 2004. — Т. 2, № 3. — С. 33–36.
- Копытько М.В., Конь И.Я., Батурин А.К. Оптимизация методов изучения фактического питания дошкольников, посещающих детские организованные коллективы // Вопросы детской диетологии. — 2003. — Т. 1, № 4. — С. 9–12.
- Козлова Л.В., Алимова И.Л., Пашинская Н.Б. Оценка степени тяжести йодного дефицита в Смоленской области // Российский педиатрический журнал. — 2003. — № 3. — С. 22–25.
- Касаткина Э.П. Диффузный нетоксический зоб (структура, профилактика и лечение) / Материалы республиканского совещания-семинара главных детских эндокринологов субъектов Российской Федерации. — Смоленск, 1999. — С.53–64.
- Щеплягина Л.А., Макулова Н.Д., Маслова О.И. Йод и интеллектуальное развитие ребенка // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10, № 7. — С. 358–363.
- Glinoe D., Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny // Thyroid. — 2000. — № 10. — P. 871–887.
- Qian M., Wang D., Watkins W. et al. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China // Asia Pac. J. Clin. Nutr. — 2005. — V. 14, № 1. — P. 32–42.
- Никитина И.Л. Йоддефицитные заболевания у детей Забайкалья: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2000. — 24 с.
- Zimmermann M., Connolly K., Bozo M. et al. Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: a randomized, controlled, double-blind study // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — V. 83, № 1. — P. 108–114.
- Amarra M., Bongga D., Penano-Ho L. Effect of iodine status and other nutritional factors on psychomotor and cognitive performance of Filipino schoolchildren // Food Nutr. Bull. — 2007. — V. 28, № 1. — P. 47–54.
- Касаткина Э.П. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков (плерная лекция) // Проблемы эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 3. — С. 3–7.
- Курмачева Н.А., Щеплягина Л.А. Эффективность йодной профилактики у беременных женщин и детей // Российский педиатрический журнал. — 2003. — № 3. — С. 26–28.
- Петунина Н.А. Синдром гипотиреоза // Российский медицинский журнал. — 2005. — Т. 3, № 6. — С. 295–301.
- Щеплягина Л.А., Нестеренко О.С., Курмачева Н.А. Состояние здоровья новорожденных от матерей с увеличением щитовидной железы // Российский педиатрический журнал. — 2004. — № 4. — С. 56–58.
- Малиевский О.А. Неонатальный скрининг на гипотиреоз в определении тяжести зобной эндемии и оценке эффективности йодной профилактики // Педиатрия. — 2002. — № 1. — С. 45–49.
- Щеплягина Л.А. Эффективность профилактики дефицита йода у матери и ребенка // Consilium medicum. Педиатрия. — 2006. — № 1. — С. 46–51.
- Вахлова И.В. Клиническое значение микронутриентов для здоровья матери и ребенка в Уральском регионе. Принципы профилактики и коррекции: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Екатеринбург, 2005. — 45 с.
- Курмачева Н.А. Профилактика йодного дефицита у детей первого года жизни (медико-социальные аспекты): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — 48 с.
- Софронова Л.В. Принципы мониторинга йоддефицитных заболеваний у детей в Пермском регионе: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Пермь, 2002. — 48 с.
- Шарапова О.В., Дедов И.И., Корсунский А.А. и соавт. Йоддефицитные заболевания у детей в Российской Федерации // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 8–14.
- Свинарев М.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности йодного дефицита у детей (диагностика, лечение, профилактика): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2002. — 48 с.
- Вязников В.Г. Оценка здоровья и тиреоидного статуса у детей с задержкой физического развития: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 2001. — 24 с.
- Щеплягина Л.А. Медико-социальные последствия роста напряженности зобной эндемии для детей и подростков // Тиреоид Россия. — 1997. — С. 41–42.
- Шилко М.В. Дисфункции щитовидной железы и особенности репродуктивного здоровья девочек-подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 1999. — 24 с.
- Бородулина Т.В. Функциональное состояние эндокринных желез у детей с хроническим гастродуоденитом. Новые технологии в диагностике и лечении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 1999. — 26 с.
- Консенсус. Эндемический зоб у детей: терминология, диагностика, профилактика и лечение // Проблемы эндокринологии. — 1999. — Т. 45, № 6. — С. 29–30.
- Герасимов Г.А. Йодирование соли — эффективный путь ликвидации йоддефицитных заболеваний в России // Проблемы эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 6. — С. 7–10.
- van Stuijvenberg M., Kvalsvig J., Faber M. et al. Effect of iron-, iodine-, and beta-carotene-fortified biscuits on the micronutrient status of primary school children: a randomized controlled trial // Am. J. Clin. Nutr. — 1999. — V. 69, № 3. — P. 497–503.
- Петеркова В.А., Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю. и соавт. Альтернативные методы проведения йодной профилактики с целью компенсации йодной недостаточности у детей. Применение в качестве йодной профилактики поливитаминного препарата Юникап-М и йодида калия // Педиатрия. — 1996. — № 6. — С. 72–75.
- Zimmermann M., Jooste P., Mabapa N. et al. Treatment of iodine deficiency in school-age children increases insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations and improves somatic growth // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — V. 92, № 2. — P. 437–442.
- He M., Yang Y., Han H. et al. Effects of yogurt supplementation on the growth of preschool children in Beijing Suburbs // Biomed. Environ. Sci. — 2005. — V. 18, № 3. — P. 192–197.

П.Ф. Литвицкий, Т.Г. Синельникова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. Часть 3

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: 14.05.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

В лекции анализируются современные данные об этиологии, основных звеньях патогенеза и принципах лечения синдромов первичной и вторичной недостаточности механизмов врожденного иммунитета, являющихся результатом нарушений в двух системах: фагоцитирующих клеток и комплемента.

Ключевые слова: недостаточность системы иммунобиологического надзора, незавершенный фагоцитоз, фагоцитарная недостаточность, недостаточность системы комплемента.

54

1. Фагоцитоз как компонент системы неспецифической резистентности организма и патологические синдромы, развивающиеся при его расстройствах

Фагоцитоз — активный биологический процесс, заключающийся в обнаружении, поглощении и внутриклеточном уничтожении специализированными клетками (фагоцитами) чужеродных агентов.

Фагоцитоз осуществляют специализированные клетки — фагоциты. Еще И.И. Мечников разделил фагоциты на микрофаги и макрофаги. К микрофагам относятся малые по диаметру полиморфноядерные гранулоциты (6–8 мкм). Это, в первую очередь, нейтрофилы, а также эозинофилы и базофилы.

Макрофагами называют моноциты крови и происходящие из них макрофаги тканей и органов. Диаметр этих клеток достигает 20 мкм. Моноциты крови, попадая в

ткань, образуют популяцию тканевых макрофагов (гистиоциты, печеночные клетки Купфера, остеокласты, клетки микроглии, альвеолярные, плевральные, перитонеальные макрофаги и др.).

Моноциты и тканевые макрофаги рассматривают как единую систему мононуклеарных фагоцитов.

Лимфоциты, астроциты и клетки микроглии мозга также относят к фагоцитам, так как они способны поглощать патогены и экспрессировать молекулы МНС II класса.

1.1. Стадии фагоцитоза

Основные этапы фагоцитоза сходны для всех фагоцитирующих клеток.

В процессе фагоцитоза условно выделяют несколько основных стадий: 1) таксис к объекту фагоцитоза, 2) распознавание его фагоцитом и адгезия к нему, 3) поглощение объекта фагоцитоза и образование фаголизосомы,

P.F. Litvitskiy, T.G. Sinel'nikova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Innate immunity: mechanisms of realization and pathological syndromes. Part III

The lecture analyzes a modern data on etiology, pathogenesis, and principles of treatment of primary and secondary insufficiency of innate immune mechanisms, which are the result of disorders in two systems: phagocyte cells and complement.

Key words: immunobiological response system surveillance, incomplete phagocytosis, phagocytal insufficiency, complement system insufficiency.

4) разрушение объекта (переваривание, процессинг),
5) выведение продуктов его деградации из фагоцита.

Активированные при контакте с патогеном эндотелиальные клетки и макрофаги вырабатывают колониестимулирующие факторы гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ). Эти цитокины способствуют образованию гранулоцитов, моноцитов и макрофагов в костном мозге и стимулируют их активность, что приводит к развитию нейтрофильного лейкоцитоза, который является одним из важнейших системных проявлений воспаления.

Таксис — направленное движение фагоцитов, определяемое градиентом химических и других факторов (хемотаксинов или хемоаттрактантов, электротаксинов). Свойствами активации таксиса обладают микробные компоненты, активированные факторы комплемента, цитокины.

Таксис фагоцитирующих клеток может быть нарушен действием репеллентов (веществ, вызывающих отрицательный хемотаксис) и токсинов, препятствующих направленному движению фагоцита. Эти вещества вырабатывают микроорганизмы для защиты себя от фагоцитоза.

Распознавание объекта фагоцитоза и адгезия к нему.

При фагоцитозе микробов, грибов, паразитов, а также опухолевых, вирусинфицированных и собственных измененных клеток распознавание осуществляется с помощью рецепторов (табл. 1), расположенных на мембранах фагоцитов.

♦ *Лектиноподобные рецепторы* соответствующей специфичности на поверхности фагоцитов идентифицируют и связывают сахаридные группы глюкозы, галактозы, фруктозы, маннозы фагоцитируемого объекта. Их взаимодействие активирует и вовлекает в процесс Т-хелперы.

♦ *TREM-1* (the triggering receptor expressed in myeloid cells-1, или *триггерные рецепторы миелоидных клеток-1*) образуются фагоцитами в присутствии инфекционного агента (бактерий или грибов). Соединение их с лигандами на поверхности бактерий активирует фагоцитоз, стимулирует генерацию активных форм кислорода и миелопероксидазы, а также продукцию провоспалительного цитокина ИЛ 8. Воспалительная реакция может быть усилена присутствием TREM-1 на поверхности миелоидных клеток. Это происходит при микробном сепсисе, когда на поверхности перитонеальных нейтрофилов экспрессируют молекулы TREM-1. В таких случаях терапевтическим подходом к устранению патологии может служить воздействие на указанный рецептор.

♦ *Toll-рецепторы фагоцитов*, соединяясь с липополисахаридными и другими лигандами патогена, индуцируют выработку цитокинов и устранение самого носителя.

♦ *Трансмембранные белки типа I, II, MARCO макрофагов и эндотелиальных клеток* обладают функцией «мусорщиков». Они устраняют бактерии и измененные клетки из циркуляции.

♦ Фагоциты имеют такие рецепторы как интегрины *LFA-1*, *Mac-1*, β_2 -интегрины группы *VLA*, распознающие белки межклеточного матрикса (фибронектин, коллаген, ламинин и другие), а также рецепторы для цитокинов, гормонов и медиаторов.

♦ *Рецепторы для компонентов комплемента* CR1, CR2, CR3, CR4 способствуют поглощению клетки-мишени.

♦ *Рецепторы для антител* (Fc-фрагментов иммуноглобулинов) выполняют при фагоцитозе роль опсонин.

В ряде случаев, для распознавания объектов фагоцитоза и эффективной их адгезии, особенно капсулообразующих

Таблица 1. Основные продукты секреции фагоцитов

Секретируемые вещества	Эффекты
Ферменты: - нейтральные протеиназы – <i>коллагеназа, эластаза</i> - гидролазы – <i>лизоцим</i>	- разрушают тканевый детрит - гидролизуют пептидогликаны стенок бактерии
Компоненты комплемента: - C1, C3a, C4, C5a - C3b	- участвуют в развитии воспаления и аллергических реакций - опсонизируют объекты фагоцитоза
Метаболиты кислорода: <i>супероксидный анион, перекись водорода</i>	реализуют цитотоксический эффект в отношении микробов и опухолевых клеток
Продукты метаболизма азота: - оксид азота - радикал NO^-	обеспечивают бактерицидное действие, особенно в отношении микобактерий
Плазменные протеины: <i>фибронектин</i>	- опсонизирует объекты фагоцитоза - участвует в формировании межклеточного матрикса - облегчает межклеточное взаимодействие
Метаболиты арахидоновой кислоты: <i>PGE₂</i> <i>тромбоксан A₂</i> <i>лейкотриены</i>	- участвуют в воспалении (обладают хемотаксическим действием, повышают проницаемость стенок сосудов) - участвуют в реакциях иммунного ответа - опсонизируют объекты фагоцитоза
Цитокины: <i>ИЛ 1</i> <i>ИЛ 6</i> <i>ИЛ 8</i> <i>ФНО α</i>	- участвуют в воспалительной реакции (увеличивают экспрессию молекул адгезии, стимулируют фагоцитоз) - усиливают синтез белков острой фазы - индуцируют лихорадку - обеспечивают противовирусную защиту - регулируют иммунный ответ - стимулируют миелопоэз

микроорганизмов, необходимы опсонины — белки, потенцирующие фагоцитоз. В процессе опсонизации происходит обволакивание клетки-мишени или корпускулярных антигенов молекулами, к которым имеются рецепторы на фагоцитах. Опсонизирующими свойствами обладают также иммуноглобулины (IgG1, IgG3), частично IgA, компоненты комплемента (C3b, C4b), белки острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген, маннозосвязывающий лектин, α 1-антитрипсин, гаптоглобин и др.).

Адгезия осуществляется благодаря взаимодействию Fc-фрагмента иммуноглобулинов с Fc-рецептором на мембране фагоцита или рецепторов для других указанных белков с этими белками, или же опосредованно, С-реактивный белок стимулирует фагоцитоз через активацию комплемента и взаимодействие с рецептором Fc γ RI. Синтез острофазных белков в печени стимулируют цитокины, в частности, интерлейкин 6. С-реактивный белок и фибриноген являются диагностическими показателями, которые позволяют мониторировать течение воспалительного процесса. Однако, некоторым микроорганизмам (золотистый стафилококк, вирус герпеса) удается избежать опсонизации благодаря специальным белкам, которые связывают опсонизирующие антитела, препятствуя адгезии фагоцитов к этим патогенам.

Адгезия фагоцитов к клеткам-мишеням является одним из факторов их активации, необходимым для реализации последующих стадий фагоцитоза. В фагоцитах при этом активируются метаболические процессы, в том числе — реакции пентозофосфатного шунта, гликолиз, гликогенолиз, накапливается восстановленный НАДФ. Это обеспечивает реализацию ряда важных процессов: экспрессию гликопротеинов HLA I и II, респираторный взрыв, дегрануляцию лейкоцитов.

Поглощение объекта фагоцитоза и образование фаголизосомы. Рецепторы на поверхности фагоцита, распознающие объект фагоцитоза и взаимодействующие с ними структуры на клетках-мишенях, расположены равномерно по поверхности обоих видов клеток. Это дает возможность фагоциту полностью охватить мишень. В результате сокращения актиновых волокон цитоплазматических и желатинизации цитоплазмы объект фагоцитоза оказывается окруженным мембраной фагоцита, которая замыкается по так называемому zipper-механизму (принцип застежки «молнии»). Образуется мембранная везикула — фагосома, погруженная внутрь клетки. Условием поглощения мишени служит активация протеинкиназы C и мобилизация Ca²⁺. Затем мембрана фагосомы сливается с лизосомой и образуется фаголизосома. Предполагается, что этот процесс протекает с участием механизмов перекисного окисления жирных кислот мембран и с нарушением их гидрофобных связей. Образование фаголизосомы сопровождается секрецией медиаторов воспаления (ИЛ 1, ИЛ 6, ФНО, лейкотриенов и др.) и активных форм кислорода. При дегрануляции все эти компоненты поступают в воспалительный экссудат, где оказывают бактериолитическое и цитолитическое действие.

Разрушение объекта фагоцитоза — внутриклеточное «переваривание» (киллинг). Этот процесс реализуется благодаря активации двух основных механизмов: кислородозависимого и кислороднезависимого.

Кислороднезависимые механизмы активируются в процессе слияния фагосомы и лизосом. Первыми токсическое действие на микробную стенку оказывают лактоферрин и лизоцим, затем к ним присоединяются катионные белки (CAP57, CAP37), протеиназы (коллагеназа, эластаза), катепсин G и дефенсины. Показано, что благодаря своей способности встраиваться в липидный слой клетки, дефенсины нарушают ее проницаемость и тем самым способны уничтожать широкий спектр бактерий, грибов и вирусов.

На гибель и разрушение микроорганизмов влияет состояние pH. В фаголизосоме значение pH меняется поэтапно

от нейтрального, сменяющегося на щелочной, до кислого. Сдвиг pH в щелочную сторону в присутствии супероксид-аниона способствует активации лактоферрина, катионных белков дефенсинов.

Поступление в фаголизосому ионов водорода приводит к закислению ее внутренней среды, что может оказывать бактериостатическое или бактерицидное действие и способствует активации кислых гидролаз лизосом.

Кислородзависимые механизмы играют ведущую роль в деструкции объекта фагоцитоза. Эта цитотоксичность сопряжена со значительным повышением интенсивности метаболизма с участием кислорода, что получило название респираторного взрыва. Он длится в течение нескольких секунд. При этом потребление кислорода фагоцитом увеличивается во много раз.

В результате респираторного взрыва образуются метаболиты кислорода, обладающие высокой антимикробной активностью: свободные радикалы, перекиси, синглетный кислород. В основе этого процесса лежит усиленное потребление и расщепление глюкозы, сопровождающееся накоплением НАДФ. НАДФ-оксидаза (флавопротеин цитохромредуктаза) плазматической мембраны и цитохром b в присутствии хинонов трансформируют O₂ в анион супероксида (O₂⁻), проявляющий выраженное повреждающее действие. В последующих реакциях O₂⁻ может трансформироваться в другие активные формы кислорода: синглетный кислород (¹O₂), гидроксильный радикал (OH⁻), пероксид водорода (H₂O₂). Этот процесс катализирует супероксиддисмутаза (СОД). Пероксид водорода обладает меньшим, чем O₂⁻ повреждающим действием, но в присутствии миелопероксидазы конвертирует ионы Cl⁻ в ионы HClO⁻, обладающие значительным бактерицидным действием.

Образовавшиеся активные радикалы вызывают повреждение и деструкцию белков и липидов мембран, нуклеиновых кислот и других химических соединений объекта фагоцитоза. При этом сам фагоцит защищен от действий этих токсических антимикробных форм кислорода, поскольку в его цитоплазме имеются комплексы защитных ферментов (СОД, устраняющей супероксидный анион, глутатионпероксидаза и каталаза, инактивирующие H₂O₂) и неферментных факторов (глутатион, витамины E, C, жирные кислоты).

Антимикробным действием обладают также оксид азота и радикал NO⁻, продукты азотного метаболизма, образующиеся в результате метаболизма аргинина под влиянием NO-синтетазы, которая образуется в фагоцитах, активированных эндотоксинами бактерий или провоспалительными цитокинами. Эти метаболиты оказывают мощный неселективный цитостатический эффект. Он имеет особо важное значение при разрушении микобактерий, устойчивость к которым коррелирует с активностью NO-синтетазы.

Поврежденный кислородозависимыми и независимыми механизмами объект фагоцитоза подвергается деструкции с участием лизосомальных ферментов. Образовавшиеся продукты какое-то время хранятся в остаточных тельцах и могут быть утилизированы клеткой или выводятся из нее путем экзоцитоза.

Помимо внутриклеточной нейтрализации патогенов фагоциты, особенно активированные макрофаги, обладают способностью секретировать биологически активные вещества, участвующих в реакциях системы неспецифи-

ческой защиты организма. Группы секретируемых фагоцитами веществ представлены в табл. 1.

Важнейшими следствиями активации секреторной активности фагоцитов является повышение антимикробной эффективности организма, стимуляция фагоцитоза, регуляция процессов воспаления и иммунитета.

1.2. Незавершенный фагоцитоз

Поглощенные фагоцитами патогены обычно инактивируются и разрушаются. В этом случае речь идет о завершеном фагоцитозе. Но фагоцитоз может быть незавершенным, когда микроорганизмы не только не погибают, но и сохраняют способность к размножению в самом фагоците. В таком случае заболевание приобретает затяжной рецидивирующий характер. Выживание и персистенция микробов возможно при:

- ♦ **блокаде слияния лизосом с фагосомой** при инфицировании вирусами (например, гриппа), бактериями (например, микобактериями) и простейшими (например, токсоплазмой);

- ♦ **устойчивости к действию лизосомальных ферментов некоторых микроорганизмов**, обладающих плотными гидрофобными клеточными стенками или снабженных капсулами (например, гонококки и стафилококки);

- ♦ **резистентности микробов к кислородзависимым механизмам разрушения**. Этот феномен обнаружен у *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus*, *Pseudomonas cepacia*, *Chromobacterium violaceum*, которые сами способны вырабатывать фермент каталазу, расщепляющую перекись водорода;

- ♦ **способности патогенных микроорганизмов быстро покидать** фагосому после поглощения и длительно пребывать в цитоплазме клеток (например, риккетсии).

1.3. Синдромы недостаточности СИБН как результат нарушения фагоцитоза

От эффективности фагоцитоза в целом и каждого из его этапов в большой степени зависит резистентность организма от инфекции. **Дефекты фагоцитоза развиваются в условиях: 1) снижения числа фагоцитов (т.е. лейкопений) и/или 2) угнетения активности фагоцитов.**

Эти дефекты могут быть **первичными** (обусловленными наследственной или врожденной патологией), либо **вторичными** (развивающимися как симптомы других форм патологии).

1) Дефекты фагоцитоза в результате снижения числа лейкоцитов (лейкопении, главным образом, нейтро- и моноцитопении). Многие формы патологии являются результатом снижения числа фагоцитов. Эти дефекты могут быть наследственными или приобретенными в онтогенезе.

К группе наследственных лейкопений относятся:

- ♦ **Ретикулярная дисгенезия.** Это одна из наиболее тяжелых форм комбинированного иммунодефицита, когда нарушен процесс дифференцировки всех видов лейкоцитов. Это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования сопровождается поражением стволовой клетки родоначальницы миело- и моноцитопоза.

- ♦ **Недостаточность рецепторов Г-КСФ** (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора). Заболевание связано с дефектом гена, кодирующего синтез рецепторов к Г-КСФ. Снижение чувствительности стволовых клеток костного мозга к Г-КСФ проявляется тяжелой лей-

копенией, нейтропенией и предрасположенностью к гемобластозам.

- ♦ **Синдром Костмана.** Эта форма патологии характеризуется значительным повышением уровней двух разновидностей цитолитического белка тирозинфосфатазы, которые вызывают нарушение внутриклеточной передачи сигнала. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. При нем снижено число лейкоцитов, в основном, за счет нейтрофилов (до 100 и менее в 1 мкл крови).

- ♦ **Синдром Шедьяка-Хигаси (Шедьяка-Штайнбринка-Хигаси).** При этом синдроме происходит блокада пролиферации миелостволовой клетки. Это приводит к многочисленным последствиям: недостаточности фагоцитоза, гипогаммаглобулинемии, нейтропении, тромбоцитопении. Характерны низкая активность миелопероксидазы, торможение хемотаксиса, патологические изменения внутриклеточных гранул и ядер всех видов лейкоцитов, дефекты гранул с положительной пероксидазной реакцией, цитоплазматические включения, альбинизм, гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, анемия, психомоторные дефекты и сниженная резистентность к инфекциям.

- ♦ **Синдром Швахмана.** Проявляется лейкопенией, нейтропенией (в сочетании с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы) и частым развитием инфекционных заболеваний.

- ♦ **Синдром периодической наследственной лейкопении и нейтропении.** Он наследуется аутосомно-доминантно и проявляется регулярными, с интервалом примерно в 21 день, периодами снижения числа нейтрофилов и общего количества лейкоцитов, сочетающимися с частым развитием разнообразных инфекций. Возможной причиной синдрома является обратимое подавление лейкопоэза.

- ♦ **Синдром хронической идиопатической нейтропении.** Синдром имеет аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный тип наследования. Как правило, он носит доброкачественный характер, но нередко сопровождается инфекционными заболеваниями.

К группе приобретенных лейкопений относят большое число синдромов, характеризующихся снижением числа лейкоцитов в единице объема крови. При этом общее число циркулирующих в крови лейкоцитов, включая моно- и гранулоциты, снижено в результате 1) угнетения их образования, либо 2) усиления их деструкции.

1) Лейкопении в результате угнетения процесса образования нейтрофилов являются следствием:

- ♦ **применения лекарственных препаратов**, подавляющих лейкопоэз. Отдельные группы препаратов могут оказывать угнетающее действие на миело- и лимфопоэз (например, антимикробные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, цитостатики, нейролептики, транквилизаторы, противосудорожные препараты, некоторые диуретики).

Степень подавления лейкопоэза зависит от дозы и длительности применения препаратов. Наиболее часто ятрогенная лейкопения возникает при назначении цитостатиков и иммунодепрессантов, которые широко применяются при терапии пациентов со злокачественными новообразованиями и аутоиммунными заболеваниями. Эти препараты подавляют стволовые клетки костного мозга. Из современных средств подобным эффектом обладают рекомбинантные биопрепараты (например, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор Г-КСФ);

- ◆ лейкопенической формы миелолейкоза;
 - ◆ подавления лейкопоза при метастазировании опухолей в костный мозг;
 - ◆ тяжелых инфекционных заболеваний (брюшного тифа, инфекционного мононуклеоза, вирусного гепатита, СПИДа и других);
 - ◆ периодической приобретенной нейтропении, проявляющейся снижением общего числа лейкоцитов (в основном, за счет нейтрофилов) с временным интервалом в несколько недель в сочетании с увеличением в крови числа NK клеток.
- 2) Нейтропении в результате повышенного разрушения нейтрофилов развиваются в условиях:
- ◆ длительного применения отдельных antimicrobных лекарственных препаратов (антибиотиков, сульфаниламидов, фенотиазин, ртутных диуретиков) и ряда других средств, которые в качестве гаптенных могут спровоцировать развитие аутоиммунной реакции с разрушением лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов;
 - ◆ спленомегалии, сопровождающейся повышенным лизисом лейкоцитов в селезенке (например, при лизомных болезнях накопления или портальной гипертензии);
 - ◆ образования большого количества антител к лейкоцитам, например, при ревматоидном артрите (синдроме Фелти) или системной красной волчанке.

2) Дефекты фагоцитоза в результате нарушения функциональной дееспособности фагоцитов. Наследствен-

ные формы этой разновидности патологии фагоцитов связаны с генетически обусловленным снижением, в основном, функции фагоцитирующих клеток, часто сочетающимся с нейтропенией. Эти формы патологии редко бывают изолированными. Они широко распространены и, как правило, сочетаются с нарушениями в иммунной системе.

В настоящем разделе характеризуются те наследственные синдромы, при которых патология фагоцитов является основной (табл. 2).

◆ **Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ).**

Возникновение заболевания связано с дефектом внутриклеточной деструкции фагоцитированных микроорганизмов в результате недостаточной продукции супероксидных радикалов, синглетного кислорода и перекиси водорода. Примерно в 60% случаев заболевание наследуется сцеплено с X-хромосомой, в 40% — аутосомно-рецессивно.

При сцепленной с полом форме ХГБ изменения локализованы в Xp21, что приводит к дефекту белка 91kDa мембранного компонента цитохрома b558, с которым связывается НАДФ-оксидаза. Этот фермент выполняет ключевую роль в генерации бактерицидных активных форм кислорода, дефицит которых приводит к угнетению процессов уничтожения поглощенных фагоцитом микроорганизмов.

Таблица 2. Наследственные и приобретенные формы нарушения фагоцитоза

Нарушенные функции	Наследственные формы:			Причины приобретенных форм
	заболевания	тип наследования	пораженные клетки	
Адгезия	Дефицит адгезии лейкоцитов	Аутосомно-рецессивный	Нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, NK клетки	Хронические бактериальные, вирусные, грибковые инфекции, в том числе ВИЧ. Гемодиализ. Новорожденность. Лекарственные препараты: аспирин, ибупрофен, глюкокортикоиды, этанол
	Дефицит специфических гранул нейтрофилов	Аутосомно-рецессивный?	Нейтрофилы	
Кинез, хемотаксис	Синдром Швахмана	Аутосомно-рецессивный	Нейтрофилы	Ожоговая болезнь, сахарный диабет, злокачественные новообразования, коллагенозы, длительное голодание, СПИД, вирусные заболевания (герпес, грипп). Синдром «ленивых лейкоцитов» при сахарном диабете. Лекарственные препараты: индометацин, напроксен, фенилбутазон, глюкокортикоиды
	Синдром Чедиака–Хигаси	Аутосомно-рецессивный	Нейтрофилы, макрофаги, NK клетки	
	Синдром Йова	Аутосомно-доминантный	Нейтрофилы	
Переживание	Хроническая гранулематозная болезнь	1. Сцепленный с X-хромосомой 2. Аутосомно-рецессивный	Нейтрофилы, макрофаги Нейтрофилы	Лучевая болезнь, сахарный диабет, уремия, лейкозы, хронический пиелонефрит, стафилококковые инфекции, сепсис, голодание. Новорожденность. Лекарственные препараты: цитостатики, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин, циклофосфан
	Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы нейтрофилов	Сцепленный с X-хромосомой	Нейтрофилы	
	Дефицит специфических гранул нейтрофилов	Аутосомно-рецессивный	Нейтрофилы	Острый миелобластный и миеломонобластный лейкоз
	Синдром Шедьяка–Хигаси	Аутосомно-рецессивный		
	Дефицит миелопероксидазы	Аутосомно-рецессивный	Нейтрофилы	

Аналогичный дефект возможен и при аутосомно-рецессивной форме патологии, связанной с недостаточностью либо цитозольного компонента (белка 22 kDa) цепи цитохрома b558, либо одного из двух белков P47 и P67 (хромосомы 1, 7, 16, 21 и др.). В результате образование супероксиданиона кислорода и перекиси водорода нарушается. Кислородзависимая бактерицидная активность фагоцитов снижается.

Микроорганизмы, выделенные из тканей больных ХГБ (стафилококки, *E.coli*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella*, грибы рода *Nocardia* и *Aspergillus*), как правило, продуцируют каталазу. Особая тяжесть течения заболевания у этих больных, по-видимому, связана со способностью каталазы расщеплять перекись водорода, тем самым дополнительно снижая активность кислородзависимых цитотоксических реакций фагоцита.

Клинически заболевание манифестируется уже на первом году жизни. Больные страдают лимфаденитом, стоматитом и гингивитом. У них формируются хронические гранулемы, особенно в коже, лимфоузлах, печени и легких. Гранулемы, возникающие в кишечнике, могут привести к кишечной непроходимости, в мочевыводящей системе — к обструкции мочевых путей. Характерно развитие тяжелой пневмонии с обширным поражением легочной ткани с вовлечением плевры. Тяжесть и продолжительность инфекций поддерживается неспособностью к расщеплению хемоаттрактантов, стимулирующих воспалительный процесс, а незавершенный фагоцитоз способствует образованию гранул.

Основным лабораторным диагностическим критерием при ХГБ является оценка фагоцитарной активности лейкоцитов (киллинга). В клинической практике для этого используют НСТ-тест (невозможность восстановления нитросиний тетразолия). Суть этого метода заключается в оценке эффективности перехода растворимого красителя нитросинего тетразолия в нерастворимое соединение синего цвета в цитоплазме клеток под влиянием супероксиданиона. Количество нерастворимого красителя пропорционально активности реакции. В крови определяется анемия, лейкоцитоз, гипергаммаглобулинемия.

Лечение заболевания комплексное. Оно включает: 1) хирургическое удаление гнойников и 2) массивную длительную терапию антибиотиками. Временный эффект достигается при введении нейтрофильной массы от донора — члена семьи больного. Иммунокоррекция гамма-интерфероном способна активировать бактерицидный эффект через кислороднезависимые механизмы, например — активацию лизосомальных ферментов. Эффективны также пересадка костного мозга и имплантация нормальных генов в геном стволовых клеток.

♦ **Синдром Шедьяка-Хигаси (Шедьяка-Штайнбринка-Хигаси).** Заболевание вызвано мутацией гена, расположенного в 1-й хромосоме. При этом синдроме происходит блокада пролиферации миелостволовой клетки. Он имеет комбинированный характер и проявляется функциональной недостаточностью фагоцитоза, гипогаммаглобулинемией, нейтропенией, тромбоцитопенией.

Дефекты фагоцитоза в значительной мере вызваны нарушением полимеризации микротрубочек цитоскелета лейкоцитов. Это приводит к торможению подвижности лейкоцитов, их хемотаксиса, образования в них фаголизосом и сочетается со снижением активности миелопероксидазы и внутриклеточной бактерицидности.

Клинически заболевание проявляется частыми инфекциями. Особенно характерно развитие тяжелых повторных гнойных заболеваний стрептококковой и стафилококковой природы. Возможны гепатоспленомегалия и лимфаденопатия.

Лабораторные исследования выявляют гигантские азурофильные гранулы в цитоплазме нейтрофилов, тельца Дёле (образованные шероховатая эндоплазматическим ретикулумом), увеличение продукции свободных радикалов, панцитопению во время рецидива, нарушение функции НК клеток.

Прогноз неблагоприятный. Больные, как правило, погибают в детском возрасте от сепсиса или кровотечения.

Лечение направлено на борьбу с инфекцией, проводится заместительная терапия.

♦ **Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы нейтрофилов.**

Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа является необходимым компонентом гексозного монофосфатного шунта. При дефекте, связанном с мутацией гена G6-PD нейтрофилов, находящимся на X-хромосоме, развивается дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, который приводит к снижению продукции НАДФ и, соответственно, нарушению образования супероксида. В результате угнетается киллинг и снижается переваривающая способность нейтрофилов. При дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы так же, как и при ХГБ, теряется способность лейкоцитов уничтожать продуцирующие каталазу (которая расщепляет перекись водорода) внутриклеточные микробы.

По клиническим проявлениям заболевание сходно с ХГБ, однако, проявляется в более старшем возрасте. В отличие от ХГБ, при дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы развивается гемолитическая анемия, связанная со снижением этого фермента в эритроцитах.

♦ **Дефицит специфических (вторичных) гранул нейтрофилов.**

Для нейтрофилов характерно наличие двух типов гранул, содержащих различные ферменты. Относительно редко встречаются больные, у которых в цитоплазме нейтрофилов отсутствуют специфические (вторичные) гранулы, в норме содержащие лактоферрин. В результате нарушается один из факторов кислороднезависимого киллинга микроорганизмов. Кроме того, специфические гранулы содержат мембранные компоненты НАДФ-оксидазы, рецепторы некоторых хемоаттрактантов и опсонинов, рецепторы ламинина — белка соединительной ткани.

Дефицит содержимого специфических гранул приводит к снижению продукции свободных радикалов и перекиси водорода, экспрессии молекул адгезии и рецепторов хемоаттрактантов, активности хемотаксиса.

Наряду с патологией нейтрофилов выявляется снижение числа альфа-гранул тромбоцитов, с чем связано нарушение образования белого тромба. Клинически заболевание проявляется рецидивирующими кожными инфекциями и инфекционным поражением носоглотки, прогрессирующими легочными заболеваниями, медленным заживлением ран, а также геморрагическим синдромом.

♦ **Дефицит миелопероксидазы.**

Наиболее часто встречающийся дефект лейкоцитов. Наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Миелопероксидаза преобразует перекись водорода в анион OCI^- , обладающий микробицидной активностью.

Дефицит миелопероксидазы вызывает неспособность гранулоцитов к киллингу грибов рода *Candida*.

При наличии грубой мутации и в ассоциации с другими заболеваниями, в частности, с сахарным диабетом, больные страдают тяжелыми повторными кандидозными инфекциями, однако, возможно развитие хронических воспалительных инфекций и другой этиологии.

Отсутствие сочетанной патологии благоприятно сказывается на течении болезни. В этих случаях недостаток миелопероксидазы нейтрофилов компенсируют другие бактерицидные механизмы, в частности, усиленное образование супероксидов и перекиси водорода.

При лабораторном исследовании НСТ-тест выявляет повышение окислительного метаболизма гранулоцитов. Прогноз благоприятный.

Лечение симптоматическое: используются противогрибковые препараты, антиоксиданты.

◆ Синдром Швахмана.

Патогенетической основой заболевания является наследственная гипоплазия костного мозга и недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Клинически проявляется лейкопенией, нарушением подвижности и хемотаксиса нейтрофилов, тромбоцитопенией и анемией, а также анорексией и рецидивирующей диареей со стеатореей. У больных детей отмечаются частые гнойные сино-пульмональные и кожные инфекции, может наблюдаться гипогаммаглобулинемия. Характерна задержка роста и общего развития, проявления дисэмбриогенеза (аномалии формы и числа пальцев, метафизарные дизостозы, косоглазие).

При лабораторном исследовании крови определяется нейтрофильная лейкопения, гипохромная анемия, тромбоцитопения, возможна гипогаммаглобулинемия. В кале выявляются нерасщепленные триглицериды. При изучении дуоденального содержимого резко снижена или отсутствует активность трипсина и панкреатической липазы. В основе лечения — антибактериальная терапия, активация костномозгового кроветворения, препараты гамма-интерферона, заместительная терапия ферментными препаратами.

◆ Синдром Йова (синдром Джоба, синдром гиперпродукции IgE).

Тип наследования синдрома аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью. При нем наблюдается нарушение хемотаксиса лейкоцитов. Это связано с гиперпродукцией IgE и секрецией моноцитами фактора, подавляющего хемотаксис. В результате снижения продукции T1 хелперов повышается продукция T2 хелперов и гиперпродукция IgE. Избыточное содержание IgE сочетается с дефицитом IgA, что сопровождается кожной гиперчувствительностью к антигенам *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Характерны «холодные абсцессы», которые не сопровождаются общей и местной воспалительной реакцией, а также кандидомикоз и рецидивирующие гнойные пневмонии. Особенностью гнойных осложнений при синдроме Йова является отсутствие генерализации процесса.

При лабораторном исследовании определяется эозинофилия, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышенное содержание IgE. Прогноз, как правило, благоприятный. Принципы терапии такие же, как и при хронической гранулематозной болезни.

◆ Дефицит маннозосвязывающего белка.

Маннозосвязывающий белок — сывороточный белок острой фазы, который является опсономом для дрожжей,

бактерий и некоторых вирусов, облегчая их фагоцитоз. Этот белок участвует в активации комплемента по лектиновому пути.

При дефектах гена маннозосвязывающего белка нарушается фагоцитоз микробов, возможно развитие хронических воспалительных инфекций.

2. Факторы комплемента как компонент системы неспецифической резистентности организма и патологические синдромы, развивающиеся при ее расстройствах

Система комплемента — группа, состоящая по меньшей мере из 26 сывороточных белков — компонентов комплемента (табл. 3). Они синтезируются преимущественно гепатоцитами, тканевыми макрофагами и фибробластами и присутствуют в плазме крови в неактивном состоянии.

Таблица 3. Факторы системы комплемента, объекты их воздействия и эффекты

Факторы комплемента	Объекты воздействия факторов комплемента и их эффекты
Классический путь	
C1q	Взаимодействует с Fc-фрагментами антител иммунных комплексов, что активирует C1r
C1r	Расщепляется с образованием протеазы C1s, гидролизующей компоненты C4 и C2
C4	Расщепляется с образованием C4a и C4b, адсорбирующихся на мембранах клеток и принимающего участие в конвертировании C3
C2	C2 взаимодействует с C4b и конвертирует C1s в C2b (протеазный компонент C3/C5 конвертазы)
C3	Расщепляется C2b на анафилатоксин C3a и опсонин C3b; является компонентом C3/C5 конвертазы; служит компонентом альтернативного и лектинового путей активации.
Альтернативный путь	
Фактор В	Аналог C2 классического пути активации
Фактор D	Сывороточная протеаза, активирующая фактор В путем его расщепления
Мембраноатакующий комплекс	
C5	Расщепляется комплексом C3/C5; C5a является анафилатоксином; C5b фиксирует C6
C6	Взаимодействует с C5b и образует фиксирующий комплекс для C7
C7	Взаимодействует с C5b и C6, затем весь комплекс встраивается в клеточную стенку и фиксирует C8
C8	Входит в комплекс C5–C7 и фиксирует C9
C9	После взаимодействия с комплексом C5–C8 полимеризуется, что приводит к лизису мембраны клетки; взаимодействует с комплексом C5b, C6 и C7; служит компонентом альтернативного и лектинового путей активации.

После активации факторы комплемента становятся неотъемлемой составляющей системы неспецифической резистентности организма. Они тесно связаны с двумя другими каскадными компонентами плазмы крови — системами кининов и гемостаза (включающей, в свою очередь, свертывающую, противосвертывающую и фибринолитическую подсистемы).

Система комплемента участвует также в реакциях адаптивного иммунитета, обеспечивает взаимодействие между неспецифическим и иммунным звеньями системы иммунобиологического надзора организма.

К числу основных эффектов факторов комплемента в системе неспецифической резистентности организма относят (табл. 4):

- *нарушение целостности внешней мембраны микробов* мембраноатакующим комплексом (МАК) и их последующий лизис;
- *стимуляция фагоцитоза* за счет опсонизации клеток-мишеней и корпускулярных антигенов;
- *активация хемотаксиса фагоцитирующих клеток*; некоторые компоненты комплемента являются хемотаксисом для фагоцитов;
- *участие в развитии воспаления* за счет стимуляции процесса высвобождения гистамина из тучных клеток и базофилов, активации гранулоцитов, стимуляции хемотаксиса;

Таблица 4. Основные эффекты факторов системы комплемента и их фрагментов

Фактор/фрагмент комплемента	Биологические эффекты фактора/фрагмента
C2a	Эстераза (к эфирам аргинина и лизина)
C2b	Кининоподобная активность; увеличение подвижности фагоцитов
C3a, C4a, C5a	Анафилатоксины; высвобождают гистамин, серотонин, другие вазоактивные медиаторы из тучных клеток; увеличивают проницаемость стенок капилляров
C3b, iC3b, C4b	Адгезия и опсонизация объектов фагоцитоза; связывают иммунные комплексы с мембранами фагоцитов (усиление фагоцитоза) и эритроцитов (элиминация комплексов макрофагами селезенки и печени)
C5a	Хемотаксис и хемокинез; повышение активности фагоцитов; высвобождение ИЛ 1, фактора активации тромбоцитов
C5b6789 (мембрано-атакующий комплекс)	Повреждение мембран; формирование трансмембранных каналов; цитоллиз
Ba	Хемотаксис нейтрофилов
Bb	Активация макрофагов (прилипание и распластывание на чужеродной поверхности)

- *участие в развитии аллергических реакций* (анафилатоксины C5a и C3a);
- *удаление иммунных комплексов.*

2.1. Пути активации факторов системы комплемента

Появление дееспособных факторов комплемента происходит в процессе их активации, представляющей собой серию каскадных саморегулирующихся ферментативных протеолитических реакций (рис. 1).

Активация факторов комплемента может происходить по двум путям: *классическому* и *альтернативному*. К настоящему времени описан третий — *лектиновый* путь активации факторов комплемента.

Согласно принятой терминологии, факторы, участвующие в классическом пути активации, обозначены латинской буквой «С» и цифрой, которая указывает на последовательность их открытия (а не на очередность участия в процессе активации). Белки, участвующие в альтернативном пути, называют факторами, которые имеют буквенное обозначение.

В процессе активации возможна фрагментация компонентов. Фрагменты — субъединицы факторов комплемента обозначают латинскими буквами «а», «b», «с», «d», и т.д. Индекс «i» указывает на промежуточные короткоживущие субъединицы, образующиеся в процессе протеолиза. Компоненты альтернативного пути активации обозначены заглавными латинскими буквами (например, фактор В или фактор Н).

Каждый из путей активации комплемента, в конце концов, сводится к расщеплению его компонента C3. В дальнейшем реализуется общий механизм активации комплемента — формирование мембраноатакующих комплексов — МАК (включающих факторы от C5 до C9). МАК встраивается в мембрану клетки-мишени, образует в ней трансмембранные поры и активирует процесс последующего лизиса клетки-мишени.

♦ Классический путь активации комплемента.

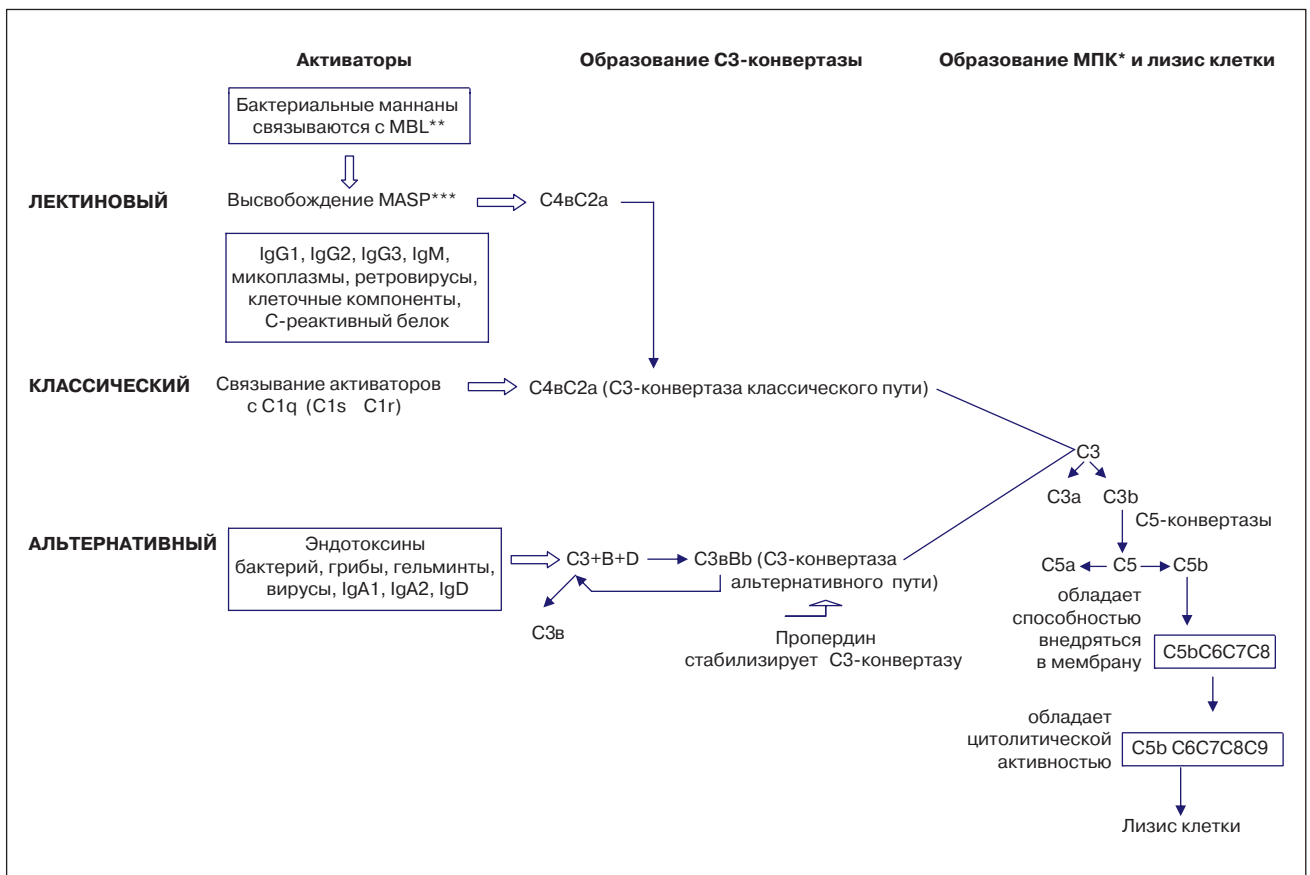
Он быстрый и весьма эффективный. Запускается при связывании фрагмента C1q иммунными комплексами, образованными IgG1, IgG2, IgG3, IgM и антигеном на поверхности клетки-мишени. Активация комплемента может быть вызвана также некоторыми ретровирусами, микоплазмами, факторами апоптозных клеток, С-реактивным белком.

Ряд конформационных изменений приводит к активации C1r и сериновой протеазы C1s, которая расщепляет C4 (на C4a и C4 b) и C2 (на C2a и C2 b) с последующим образованием комплекса C4b2a, который представляет собой C3-конвертазу классического пути. Этот фермент расщепляет C3 на два фрагмента: C3a и C3b. C3a обладает свойствами хемотаксиса и менее выраженной анафилатической активностью. C3b обладает опсонизирующей активностью для фагоцитов, повышает их адгезивность, стимулирует эндоцитоз АПК и В клеток, способствует удалению иммунных комплексов. C3b участвует в образовании комплекса, обладающего активностью C5-конвертазы (C4b2a3b). Образование C5-конвертазы (по классическому и альтернативному путям) выводит весь процесс (каскад) к завершающей стадии — лизису клетки.

♦ Альтернативный путь активации комплемента.

Он отличается более медленным развитием и меньшей эффективностью. Его пусковыми факторами служат бактериальные эндотоксины, многие грибки, вирусы, опухо-

Рис. Пути активации факторов комплемента



Примечание:

* МПК — мембраноповреждающий комплекс; **MBL (mannose-binding lectin) — маннозо-распознающий лектин;

*** MASP (mannose-activated serum proteases) — маннозо-зависимые сывороточные протеазы.

левые клетки, при иммунном ответе — иммунные комплексы, образованные IgA1, IgA2, IgD.

Центральным звеном альтернативного пути активации является образование *С3-конвертазы*. В этом пути участвуют факторы С3, D (относится к сериновым протеазам) и В (проактиватор С3), пропердин (фактор Р). *С3-конвертаза альтернативного пути* (С3bBb) образуется из фрагментов С3b и Bb. Фермент продолжает расщеплять С3 до С3b, обеспечивая тем самым нарастающую активацию комплемента и деструкцию иммунных комплексов. Фактор D оказывает протеолитическое действие, способствует связыванию фактора В и образованию новых молекул С3bBb.

Пропердин (Р) является стабилизатором комплекса С3bBb. Он предохраняет *С3-конвертазу альтернативного пути* от диссоциации и способствует ее накоплению на поверхности клетки-мишени. Образующийся комплекс Р (С3bBb) выполняет функцию *С5-конвертазы*.

Действия *С5-конвертазы* классического и альтернативного пути идентичны. *С5-конвертаза* расщепляет компонент С5 на С5a и С5b фрагменты. С5a — сильный анафилактиксин. С5b связывает компонент С6, а затем С7. Присоединение С8 делает комплекс С5b678 способным проникать в мембрану. Присоединение молекул С9 многократно повышает

литическую активность комплекса. Объединение компонентов комплемента в С5b6789 образует мощный мембраноатакующий комплекс. Встраивание МАК в наружную мембрану клетки-мишени приводит к ее лизису.

◆ **Лектиновый путь активации комплемента.** Он инициируется связыванием терминальных групп бактериальных манноз поверхности микробной клетки с маннозсвязывающим лектином лейкоцитов и плазмы крови (структурный аналог С1q). Лектиновый путь реализуется при отсутствии комплексов антиген-антитело. Взаимодействие происходит на поверхности бактериальной клетки с последующим расщеплением С4, С2 компонентов комплемента с образованием *С3 конвертазы классического пути* (С4b2a). В остальном лектиновый путь активации комплемента совпадает с классическим.

2.2. Регуляторы факторов системы комплемента

Избыточная активация системы комплемента может привести к повреждению собственных клеток. Этого не происходит, поскольку этот процесс регулируется, а возможность лизиса собственных клеток предотвращается с помощью ряда дублирующих механизмов, включающих взаимодействие компонентов комплемента с белками, которые играют роль регуляторов системы комплемента.

◆ **Ингибитор C1-эстеразы** подавляет ферментативную активность C1-эстеразы путем диссоциации ее на субъединицы C1q, C1r, C1s. Он также подавляет активность плазмина, калликреина, фактора Хагемана и XI фактора свертываемости крови.

◆ **Фактор I** относится к сериновым протеазам, который разрушает C3b с образованием субъединицы, не позволяющей образовывать комплекс C4b2b3b.

◆ **Фактор H** является кофактором инактивации C3b фактором I. Оба эти фактора служат плазменными ингибиторами альтернативного пути активации комплемента. Фактор H конкурирует с фактором В за молекулы C3b. Фактор В, в свою очередь, стабилизирует C3b и предотвращает ингибирование, вызванное плазменными ингибиторами образования конвертазы.

◆ **S-протеин (витронектин)** продуцируется макрофагами, эндотелием и тромбоцитами. Он предохраняет клетки-мишени и собственные клетки от пенетрации в липидный слой клеточных мембран мембраноповреждающего комплекса. Этот механизм способен предотвратить развитие васкулитов.

◆ **DAF (decay-accelerating factor)** — фактор распада. Он инактивирует процесс объединения C3b и C4b на поверхности клеток и образование конвертазы. Таким образом, собственные клетки защищаются от цитолитического действия комплемента.

◆ **HRF (homologous restriction factor), MCP (membrane cofactor protein), протектин (CD59)**, также как и DAF, являются мембранными протективными факторами. Они защищают клетку от комплементзависимого лизиса в результате подавления связывания и полимеризации C9.

2.3. Биологическая активность факторов системы комплемента

Основные биологические эффекты факторов комплемента и их фрагментов в реализации механизмов системы неспецифической резистентности организма представлены в табл. 3.

Конечный результат активации комплемента — лизис чужеродных для СИБН организма и поврежденных клеток, на поверхности которых осуществляется каскад этих реакций. Образующиеся при активации факторов системы комплемента вещества обладают хемотаксическими, адгезивными и сосудорасширяющими свойствами (C3a, C4a, C5a), анафилактическим эффектом (C5a и в меньшей степени C3a), провоспалительным и проаллергическим действием.

Процессы адгезии и опсонизации потенцируют фагоцитоз, предотвращая накопление избытка иммунных комплексов, которые удаляются из кровотока с помощью фагоцитоза.

Участие системы комплемента в иммунных реакциях свидетельствует о взаимозависимости неспецифического и специфического звеньев СИБН. Оно не ограничивается **антителозависимым лизисом клеточных антигенов**.

Компоненты комплемента участвуют в регуляции самого иммунного ответа. Связывание с рецепторами на поверхности В лимфоцитов приводит к усилению иммунного ответа на антиген и генерации В лимфоцитов памяти.

Компоненты системы комплемента влияют также на супрессорную активность лимфоцитов. Их иммунорегулиру-

ющая активность проявляется в трансформации иммунных комплексов в растворимую форму, в удалении из кровотока с помощью фагоцитоза и предотвращение, тем самым, иммунокомплексной патологии.

2.4 Недостаточность факторов системы комплемента и связанные с ней патологические синдромы

Первичная недостаточность системы комплемента. Она составляет не менее 2% первичных иммунодефицитов и сочетается с дефектами всех основных компонентов классического и альтернативного путей их активации (табл. 5).

Наиболее частыми в клинической практике являются следующие:

◆ Дефицит компонентов классического пути активации комплемента C1 (субъединицы C1q, C1r и C1s), C2 или C4. Он вызывает **предрасположенность к заболеваниям иммунной аутоагрессии**, вызываемым нарушениями процессов формирования и удалении иммунных комплексов, например, к системной красной волчанке или ревматоидному артриту.

◆ Дефекты фактора C3. Этот фактор играет ключевую роль в системе комплемента. При его дефиците развиваются многие, характерные для недостаточности этой системы в целом, нарушения в том числе — падение опсонизирующей способности, бактерицидной и хемотаксической активности, **снижение устойчивости организма к гнойным инфекциям**. С дефицитом C3 связана недостаточная эффективность удаления иммунных комплексов клетками, несущими рецепторы C3.

◆ Дефекты факторов H и I приводят к **повторным пиогенным инфекциям**.

◆ Недостаточность компонентов C5, C6, C7 и C8 обуславливают **неспособность формировать мембраноатакующий комплекс**, терминальных компонентов, а также компонентов альтернативного пути.

◆ Патологические изменения фактора D и пропердина вызывают **предрасположенность к инфекциям**, причинами которых являются два вида бактерий рода *Neisseria* — *N. gonorrhoeae* и *N. meningitidis*. Это связано с тем, что основным механизмом устранения этих микроорганизмов является их комплементзависимый лизис.

◆ Недостаточность активации факторов системы комплемента по альтернативному пути с участием пропердина может привести к **развитию менингококкового сепсиса**.

Вторичная (приобретенная) недостаточность системы комплемента. Этот класс патологии развивается в постнатальном периоде как результат тяжелых заболеваний или действия других ненаследственных повреждающих факторов.

Наиболее часто это наблюдается при:

◆ **недоношенности новорожденных** в связи со структурной и функциональной недифференцированностью их систем, в том числе — системы комплемента;

◆ **недостатке синтеза компонентов комплемента в печени** при печеночной недостаточности, голодании;

◆ **избыточном выведении или потреблении («расходо-вании») факторов комплемента**. Так, при нефротическом синдроме факторы комплемента (B, P, C4) с избытком теряются с мочой. Чрезмерное потребление комплемента отмечается при серповидноклеточной анемии, малярии, системной красной волчанке;

Таблица 5. Наследственные формы недостаточности системы комплемента и патологические синдромы, развивающиеся при них

Фактор комплемента	Тип наследования патологии	Дефектный ген/хромосома	Патологические синдромы/формы патологии
C1 (субъединицы C1q, C1r)	Аутосомно-рецессивный	C1q (хромосома 1) C1r (хромосома 12)	Тяжелые рецидивирующие инфекции; волчаночный синдром; иммунокомплексная патология
C2	Аутосомно-доминантный	C2 (хромосома 6)	Волчаночный синдром; васкулиты; иммунокомплексная патология
C3	Аутосомно-рецессивный	C3 (хромосома 19)	Рецидивирующие гнойные инфекции (пневмония, отит, менингит, септицемия); иммунокомплексная патология
C4	Аутосомно-рецессивный	C4 (хромосома 6)	Волчаночный синдром; рецидивирующие отиты, пневмонии
C5	Аутосомно-рецессивный	C5 (хромосома 9)	Рецидивирующие гнойные инфекции (вследствие нарушения хемотаксиса)
C6, C8	Аутосомно-рецессивный	C6 (хромосома 5) C8 (хромосома 1)	Рецидивирующие инфекции, вызываемые <i>Neisseria</i> в связи с отсутствием мембраноатакующих комплексов к ним; волчаночный синдром
C7	Аутосомно-рецессивный	C7 (хромосома 5)	Рецидивирующие инфекции, вызываемые <i>Neisseria</i> в связи с отсутствием мембраноатакующих комплексов к ним; волчаночный синдром; васкулиты
C9	Аутосомно-рецессивный	C9 (хромосома 5)	Недостаточность бактерицидной и гемолитической активности; диссеминированная гонококковая инфекция

♦ **повышенной активации системы комплемента.** Это наблюдается при длительном контакте крови с чужеродными поверхностями, например, эндопротезов сосудов или мембран искусственной почки. Системное избыточное образование активированных факторов комплемента с последующим их дефицитом (вследствие его избыточного потребления) отмечается при постреперфузионном синдроме и сепсисе;

♦ **блокаде факторов системы комплемента аутоантителами.** Например, при мезангиокапиллярном хроническом гломерулонефрите образуются аутоантитела к C3-конвертазе альтернативного пути комплемента (C3Nef — нефритический фактор). Аутоагрессивные антитела к C3-конвертазе классического пути выявляются при остром гломерулонефрите, системной красной волчанке, липодистрофиях. Эти антитела препятствуют высвобождению C3. В результате этого нарушается выведение иммунных комплексов, активируется лизис эндотелиальных клеток, снижается устойчивость к пиогенной инфекции.

По клиническим проявлениям первичные и вторичные формы недостаточности системы комплемента похожи. Они обусловлены недостаточностью опсонизации, хемотаксиса и цитолиза и **манифестируются рецидивирующими и хроническими бактериальными инфекциями, иммунопатологическими синдромами.**

Недостаточность регуляторной функции факторов системы комплемента.

Система комплемента выполняет важную функцию по управлению активностью и направленностью многих процессов неспецифической и специфической резистентности организма. Расстройство этой функции приводит к существенным расстройствам в нем (табл. 6). К числу наиболее клинически значимых форм относят:

♦ **недостаточность C1-ингибитора комплемента.** Она может быть как наследственной, так и приобретенной. И та и другая приводит к комплементзависимому ангионевротическому отеку (АНО).

Ангионевротический отек **наследственного генеза** аутосомно-доминантного типа характеризуется рецидивирующими эпизодами отека кожи, слизистых оболочек верхних дыхательных путей и ЖКТ.

Развитие отека связано с врожденным дефицитом (АНО I типа) или функциональной недостаточностью (АНО II типа) ингибитора C1-эстеразы. Ангионевротический отек может быть вызван и структурными изменениями C1-ингибитора комплемента, который образует агрегаты с белками плазмы крови (АНО III типа).

В норме C1-ингибитор комплемента угнетает активность C1r и C1s субкомпонентов комплемента C1, предупреждая таким образом избыточную активность C2 и C4 компонентов комплемента.

Недостаточность ингибитора C1 приводит к неконтролируемой активации компонентов комплемента, усиленному распаду C4 и C2 и образованию вазоактивного пептида C2a — эффектора ангионевротического отека. Он и обеспечивает повышение проницаемости стенок микрососудов с развитием отека.

Помимо регуляции активности факторов системы комплемента C1-ингибитор участвует в процессах свертывания крови. Он подавляет активность плазмина, под действием которого происходит образование из C2a кинина и брадикинина, которые, в свою очередь, потенцируют развитие отека.

Приобретенный комплементзависимый АНО может наблюдаться у больных с лимфопролиферативными злокачественными новообразованиями. Снижение C1q-ингибитора связано с ускорением в 2–3 раза его метаболизма.

Таблица 6. Формы патологии, развивающиеся при нарушении регуляторных функций факторов системы комплемента

Фактор комплемента	Наследственные (первичные) нарушения			Вторичные (приобретенные) нарушения
	тип наследования	дефект гена	патология	
Отсутствие ингибитора C1/ его недостаточность	Аутосомно-доминантный	Ингибитора C1 (хромосома 11) делеция гена, точечная мутация гена	Ангioneвротический отек (АНО) I типа АНО II типа	Лимфопролиферативные заболевания; приобретенный аутоиммунный АНО
Фактор I	Аутосомно-рецессивный	Фактора I (хромосома 4)	Повторные гнойные инфекции	–
Фактор H	Аутосомно-рецессивный	Фактора H (хромосома 1)	Повторные гнойные инфекции	–
Фактор P (пропердин)	Рецессивный, сцепленный с X-хромосомой	Фактора P (X-хромосома)	Снижение устойчивости к инфекции, особенно рода <i>Neisseria</i>	Нефротический синдром; состояния после спленэктомии
DAF, HRF, протектин	Рецессивный, сцепленный с X-хромосомой	Дефект гена, кодирующего синтез фосфоинол гликолипида (X-хромосома)	Гемолиз эритроцитов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией	–

При вторичном дефиците C1-ингибитора снижен и уровень C1-компонента комплемента (в отличие от первичной формы).

Приобретенный аутоиммунный АНО развивается также при блокировании ингибитора C1 аутоантителами (IgG). В этом случае уровень C1 не изменен, но снижено содержание C4. Помимо комплементзависимой формы, АНО может иметь аллергическую природу. В этом случае он развивается по механизму гиперчувствительности 1 типа (опосредован IgE). Аллергенами, при этом, чаще всего являются лекарственные препараты, пищевые аллергены, вещества яда жалящих насекомых.

Клинические признаки АНО могут появиться уже в раннем возрасте. Обострения возникают после хирургического вмешательства или тяжелого стресса. Отеки локализованы в области верхних дыхательных путей, ЖКТ, дистальных отделов конечностей. Отек гортани может осложниться асфиксией, а отек кишечника его непроходимостью.

Лабораторная диагностика выявляет снижение C1-ингибитора и C4, C2, C3 компонентов комплемента.

♦ **Отсутствие клеточных ингибиторов литической функции комплемента** на поверхности эритроцитов у больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Это вызывает тяжелый гемолиз эритроцитов.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафава–Микели) наследуется сцеплено с полом по

рецессивному типу. При этом заболевании наблюдается дефект гена, который кодирует фермент, отвечающий за синтез фосфоиносitol гликолипида. Отсутствие фосфоиносitol гликолипида препятствует фиксации протекторов к клеточной мембране эритроцитов и уменьшает степень подавления активности комплемента на поверхности клеток. Это приводит к избыточному лизису эритроцитов.

Методы устранения состояний, вызванных недостаточностью регуляторных эффектов факторов системы комплемента.

В качестве естественного источника факторов компонентов комплемента при их дефиците применяется свежемороженая плазма. Ее вливание больным с дефицитом C5, C3 и ингибитора C3b приводит к улучшению состояния и нормализации лабораторных показателей. В последнее время для лечения этого заболевания применяют очищенный концентрат ингибитора C1-эстеразы.

Для стимуляции синтеза C1-ингибитора используют эпсилон-аминокапроновую кислоту и препараты с ослабленными андрогенными свойствами, например, даназол и станозол. При хирургических вмешательствах с применением наркоза с интубацией, при удалении зубов прием даназола начинают за три дня до операции, а непосредственно перед операцией переливают свежемороженую плазму крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воробьев А.А., Быков А.С., Караулов А.В. Иммунология и аллергология. Цветной атлас. — М.: Практическая медицина. — 2006. — С. 32–57.
2. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. — Санкт-Петербург изд. «Наука». — 2006. — 261 с.
3. Литвицкий П.Ф. Патопфизиология. — М. — ГЭОТАР-медиа. — 2007. — С. 212–237.
4. Gould B. Pathophysiology for the Health Profession. — 2006. — P. 46–53.
5. Vivier E., Colonna M. Immunology of Natural Killer Cell Receptors. — Springer. — 2006. — 350 p.

М.А. Масчан^{1,2}, Г.А. Новичкова¹¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии МЗ РФ, Москва² Российская детская клиническая больница Росздрава, Москва

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Контактная информация:

Масчан Михаил Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии № 1 Российской детской клинической больницы

Адрес: 117997, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-94-23

Статья поступила: 14.05.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз — редкое и зачастую фатальное расстройство регуляции иммунного ответа, в основе патогенеза которого лежат дефекты клеточной цитотоксичности и гиперпродукция провоспалительных цитокинов. Различают генетически детерминированные формы гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и вторичные гемофагоцитарные синдромы, ассоциированные с инфекциями, злокачественными новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями и иммунодефицитами. В статье дается краткое описание патогенеза, клинических проявлений и подходов к терапии гемофагоцитарных синдромов.

Ключевые слова: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, иммуносупрессия, циклоспорин А, этопозид, дексаметазон.

66

Термин «гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз» очерчивает круг врожденных и приобретенных заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции иммунного ответа, приводящее к аномальной активации цитотоксических Т лимфоцитов и моноцитов/макрофагов, их аккумуляции в пораженных органах и развитию системного воспалительного ответа. В клинике гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз определяется как характерное сочетание клинических (лихорадка, спленомегалия) и лабораторных (панцитопения, коagulопатия, дислипидемия) проявлений, отражающих гиперактивацию иммунной системы и мультиорганное воспалительное повреждение.

Термин «гемофагоцитарный синдром» является полным синонимом термина «гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз» и подчеркивает синтетический подход к установ-

лению данного диагноза [1]. Понятие «гемофагоцитоз» обозначает патоморфологический феномен фагоцитоза зрелых форменных элементов крови тканевыми макрофагами. Феномен гемофагоцитоза широко распространен и данное понятие не является эквивалентом гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза как нозологической формы.

Согласно классификации, принятой Обществом по изучению гистиоцитозов в 1997 г., гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз относится к группе заболеваний с вариабельным клиническим течением, подгруппе заболеваний, развивающихся из клеток макрофагального ряда [2]. На наш взгляд к первичным, то есть генетически детерминированным гемофагоцитарным синдромам следует относить семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, а также ряд редких первичных иммуноде-

М.А. Maschan^{1,2}, G.A. Novichkova¹¹ Federal Scientific Clinical Center of Children's Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow² Russian Children's Clinical Hospital, Moscow

Hemophagocytal lymphohistiocytosis

Hemophagocytal lymphohistiocytosis is a rare and frequently fatal disorder of immune response regulation, based on defects of cell cytotoxicity and hyper production of pro-inflammatory cytokines. This disease is divided to genetically determinate types of hemophagocytal lymphohistiocytosis and secondary hemophagocytal syndromes, associated to infections, malignant neoplasm, autoimmune disease and immunodeficiency. The article gives a brief description of pathogenesis, clinical symptoms, and methods of hemophagocytal lymphohistiocytosis treatment.

Key words: hemophagocytal lymphohistiocytosis, immunosuppression, ciclosporin A, etoposide, dexamethasone.

фицитных состояний, при которых развитие гемофагоцитарного синдрома предопределено характером генетического дефекта (X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, синдромы Chediak-Higashi, Griscelli тип II и Hermaski-Pudlak тип II) [3]. К вторичным гемофагоцитарным синдромам относят формы, развивающиеся в связи с инфекционным процессом, злокачественным новообразованием, аутоиммунной патологией, иммунодефицитами различной этиологии. Представление о современном подходе к классификации гемофагоцитарных синдромов дает рис. 1.

Следует подчеркнуть, что в ряде случаев отнесение заболевания к вторичным или первичным формам носит условный характер. По мере расшифровки молекулярных механизмов развития гемофагоцитарных синдромов и генетических изменений, стоящих за этими механизмами, граница между вторичными и генетически детерминированными лимфогистиоцитозами утрачивает четкость и становится «серой зоной». В 1-й части настоящего обзора обобщены данные о патогенезе, клинических проявлениях и терапии на примере семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза; во 2-й части рассматриваются вторичные гемофагоцитарные синдромы.

Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Заболевание впервые описано в 1952 г. J.W. Farquhar и A.E. Claireaux [4]. Авторы сообщили о стремительно прогрессирующем, фатальном заболевании у двух новорожденных сибсов. В клинической картине доминировали лихорадка, рвота, диарея, повышенная возбудимость и выраженная спленомегалия. Лабораторные изменения были представлены нормохромной анемией, гранулоцитопенией и тромбоцитопенией. В обоих случаях заболевание закончилось летально. На аутопсии была выявлена значительная гистиоцитарная пролиферация в лимфоузлах, печени и почках с активным фагоцитозом эритроцитов.

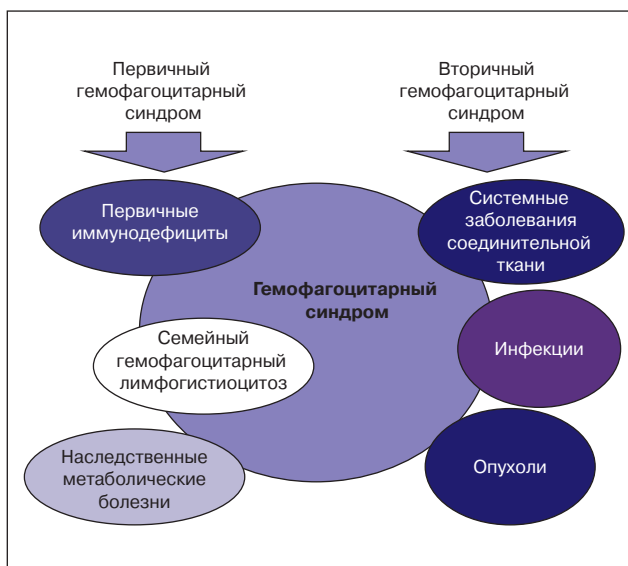
Патогенез

Гомеостаз иммунной системы подразумевает существование механизмов, координирующих запуск и остановку иммунного ответа в соответствии с необходимостью контроля инфекционного процесса.

При физиологическом развитии протективного иммунного ответа на инфекцию включаются механизмы, ограничивающие активацию эффекторов иммунной системы по мере эрадикации инфекционного агента. Важную, хотя и не вполне ясную роль в негативной регуляции клеточного иммунитета играют механизмы клеточной цитотоксичности, то есть комплекс внутриклеточных процессов, обеспечивающий высвобождение (экзоцитоз) цитотоксических гранул NK клеток и цитотоксических Т лимфоцитов в направлении клеток-мишеней [5–7].

В основе патогенеза первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза лежит нарушение механизмов клеточной цитотоксичности, ведущее к дефекту негативной регуляции иммунного ответа. Дефект механизмов NK-клеточной и Т-клеточной цитотоксичности выявляется в стандартных тестах *in vitro* и рассматривается в качестве базового патологического процесса как при первичных, так и при вторичных формах гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Этот постулат получил фундаментальное подтвержде-

Рис. 1. Соотношение первичных и вторичных форм гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза



ние в последние годы, когда была частично расшифрована генетическая природа первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и показано, что все идентифицированные мутации приводят так или иначе к нарушению функции цитотоксических гранул [6].

Взаимосвязь процессов клеточной цитотоксичности с механизмами негативной регуляции иммунного ответа остается предметом изучения. В качестве наиболее вероятных механизмов постулируются следующие:

- активность NK клеток и цитотоксических Т лимфоцитов обеспечивает уничтожение антиген-презентирующих клеток, участвующих в активации адаптивного иммунитета;
- экзоцитоз цитотоксических гранул обеспечивает «индуцированную активацией смерть клеток» — один из основных механизмов негативного контроля клеточного иммунитета [3].

Безусловно, нельзя исключить существование альтернативных механизмов.

Вторым важным элементом патогенеза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза является гиперцитокинемия. Аномально высокая концентрация ряда цитокинов в крови пациентов была убедительно продемонстрирована в ряде исследований. В результате активации Th1 лимфоцитов происходит гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как интерферон (ИФН) γ , интерлейкины (ИЛ) 2, 6, 12, 18, которая не компенсируется продукцией противовоспалительных цитокинов (ИЛ 10 и др.) [8–10].

Активированные Th1- и Tc1 лимфоциты секретируют провоспалительные цитокины, наиболее значимыми из которых являются ИФН γ и фактор некроза опухоли α . Гиперцитокинемия, или «цитокиновый шторм», активирует систему моноцитов/макрофагов, способствует их аккумуляции в органах и тканях, приводящей к органной дисфункции. Провоспалительные цитокины непосредственно обуславливают ряд характерных проявлений гемофагоцитарного синдрома, таких как лихорадка, метаболические нарушения, а также подавление кроветворения. Вследствие активации макрофагов развивается также цент-

ральный патоморфологический феномен заболевания — фагоцитоз зрелых форменных элементов крови [1]. Тонкие механизмы гемофагоцитоза не расшифрованы, однако, представляется вероятным, что патологический гемофагоцитоз является преувеличенным эквивалентом нормальных механизмов клиренса стареющих форменных элементов крови макрофагами.

Генетика и молекулярная биология

Наследственная природа семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза была постулирована в первых описаниях данной патологии. В настоящее время идентифицированы четыре генетических локуса, ассоциированных с развитием семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [11–15]. В 3 локусах определены гены, мутации в которых ведут к развитию заболевания. В табл. 1 суммирована информация о генетически детерминированных формах гемофагоцитарного синдрома, то есть семейном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе и ряде первичных иммунодефицитов, закономерно сопровождающихся развитием гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [3].

Продукты всех идентифицированных генов, а также генов, мутации которых ведут к развитию родственных генетических синдромов, принимают участие в экзоцитозе цитотоксических гранул либо являются их функционально значимым компонентом.

Эпидемиология

По данным J. Henter заболеваемость семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом составляет приблизительно 1,2 случая на 1 000 000 детей до 15 лет в год или 1 на 50 000 новорожденных в год [16]. Клиническая манифестация заболевания развивается у большинства пациентов на первом году жизни, редко — при рождении, примерно у 20% детей первые клинические признаки за-

болевания появляются в возрасте старше 3-х лет. Возраст манифестации в семье часто совпадает.

Клинические и лабораторные проявления

Клинически гемофагоцитарный синдром проявляется длительной лихорадкой, рефрактерной к антимикробной терапии, спленомегалией, отечным синдромом, геморрагическим синдромом, гепатомегалией, симптомами поражения центральной нервной системы [17, 18].

Заболевание начинается, как правило, остро. Триггером клинической манифестации заболевания являются банальные инфекции (особенно герпес-вирусные). Клинических знаков, указывающих на предсуществующий иммунодефицит, выявить не удастся. Физическое и психомоторное развитие пациента до момента развития гемофагоцитарного синдрома обычно не страдает. На 1-м этапе обследования часто диагностируют «внутриутробную инфекцию» либо (на более поздних этапах развития болезни) «сепсис», «менингоэнцефалит». Некупирующаяся лихорадка и явления интоксикации становятся причиной госпитализации в инфекционный стационар, где при обследовании зачастую удается лабораторными методами подтвердить инфицирование цитомегаловирусом или другим распространенным патогеном. Назначение этиотропной терапии не приводит к существенному улучшению состояния пациента. Временное улучшение состояния может наблюдаться при назначении кортикостероидов «по тяжести состояния». Сохраняется лихорадка, прогрессирует гепатоспленомегалия, появляется и нарастает неврологическая симптоматика, включающая раздражительность, рвоту/срыгивание, отказ от еды, судороги, менингеальные знаки. В отдельных случаях начало заболевания проходит под маской изолированного энцефалита, энцефаломиелита, повторные приступы которого ведут к формированию стойкого неврологического дефицита [19].

Таблица 1. Генетические дефекты при первичных гемофагоцитарных синдромах

Заболевание	Локус	Ген	Белок	Функция	Клинический фенотип
Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL)1	9q21.3-22	?	?	?	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
FHL2	10q21-22	PRF1	Перфорин	Цитолиз клеток-мишеней	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
FHL3	17q25	UNC13D	Munc13-4	Биогенез гранул	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
FHL4	6q24	STX11	Синтаксин	Биогенез гранул	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
Синдром Chediak-Higashi	1q42.1	LYST	Регулятор трафика лизосом	Биогенез гранул	Дисфункция нейтрофилов, частичный альбинизм, гигантские гранулы в нейтрофилах, лейкопения + гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
Синдром Griscelli 2	15q15	RAB27	RAB27A	Биогенез гранул	Частичный альбинизм, тромбоцитопения + гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
X-сцепленный лимфопролиферативный синдром	Xq25	SH2D1A	SLAM-ассоциированный белок	Передача сигнала в НК- и Т лимфоцитах	Дисгаммаглобулинемия, лимфомы, фульминантная ЭБВ-инфекция + гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
Синдром Hermansky-Pudlak	5q14.1	AP3B1	βA-3P	Биогенез гранул	Частичный альбинизм, нейтропения, тромбоцитопатия + гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Клинические проявления заболевания, несмотря на тяжесть, не являются специфичными и позволяют установить диагноз гемофагоцитарного синдрома только в сочетании с характерными лабораторными проявлениями [20].

Лабораторные проявления облигатно включают цитопению периферической крови, с вовлечением 2-х и более ростков кроветворения. Как правило, на ранних этапах выявляют анемию и тромбоцитопению, затем, по мере прогрессии заболевания, развивается лейкопения и нейтропения. Характерно развитие коагулопатии, наиболее часто проявляющейся гипофибриногенемией, реже — тотальной гипокоагуляцией, обусловленной печеночно-клеточной недостаточностью. Среди показателей биохимического анализа крови наиболее специфичным является гипертриглицеридемия, развитие которой обусловлено ингибированием липопротеин-липазы. Метаболические аномалии часто включают гипоальбуминемию, гипонатриемию, повышение уровня маркеров гепатоцеллюлярного повреждения: аланин- и аспартатаминотрансферазы (соответственно, АЛТ и АСТ) билирубина, лактатдегидрогеназы. Характерно повышение содержания ферритина сыворотки, порой до экстремального уровня ($> 10\,000$ мкг/л). При анализе спинномозговой жидкости обнаруживают умеренный лимфоцитарно-моноцитарный плеоцитоз (5–50 клеток в 1 мкл), повышение уровня белка. В миелограмме при стандартном окрашивании отмечается полиморфная картина костного мозга с активированными моноцитами/макрофагами, явлениями фагоцитоза клеточных элементов (эритроцитов, реже — тромбоцитов и лейкоцитов). Наиболее специфичным лабораторным проявлением гемофагоцитарного синдрома является снижение NK-клеточной цитотоксичности [21], которое сохраняется и после достижения ремиссии. Это может служить важным признаком при дифференциальной диагностике первичных и вторичных форм гемофагоцитарного синдрома.

Исследование молекулярных основ патогенеза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза позволило предложить ряд новых методик, позволяющих в ряде случаев не только подтвердить диагноз, но и определить генетический субвариант заболевания. К таким методикам относится определение экспрессии белка перфорина в Т лимфоцитах и NK клетках при помощи иммуногистохимического исследования биопсийного материала, либо проточной цитометрии [22]. Аномальная экспрессия маркера CD107 при исследовании цитотоксической функции активированных NK клеток позволяет верифицировать субварианты, обусловленные аномалиями экзоцитоза цитотоксических гранул [23]. Основные клинические и лабораторные проявления гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза суммированы в табл. 2.

Патоморфология

В костном мозге, селезенке, лимфатических узлах выявляется инфильтрация моноцитами/макрофагами, не несущими черт клеточной атипии. Инфильтрат содержит также существенное количество малых лимфоцитов. Феномен гемофагоцитоза удается выявить в 50–60% случаев. По мере прогрессии заболевания наблюдается обеднение клеточного инфильтрата, вплоть до развития картины аплазии костного мозга. Поражение печени проявляется лимфоцитарно-моноцитарной инфильтрацией портальных трактов, что соответствует картине хронического персистирующего гепатита. Гемофагоцитоз в биоптате печени

Таблица 2. Клинические и лабораторные проявления гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза

Клинические проявления	Лабораторные проявления
Лихорадка	Анемия, тромбоцитопения, лейкопения
Спленомегалия	Гипофибриногенемия, гипокоагуляция
Гепатомегалия	Гипертриглицеридемия, повышение уровня ферритина
Кровоточивость	Гипоальбуминемия, гипонатриемия
Лимфоаденопатия	Высокие уровни лактатдегидрогеназы, АЛТ, АСТ, билирубина
Желтуха	Гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах
Неврологическая симптоматика: судороги, нарушения сознания, возбудимость, рвота, менингеальные знаки	Снижение активности НК-клеток
Отеки	Лимфоцитарно-моноцитарный плеоцитоз, повышение содержания белка в спинномозговой жидкости

выявляют редко [24]. Гистология поражения нервной системы варьирует от лимфоцитарно-моноцитарной инфильтрации мозговых оболочек, периваскулярной инфильтрации до формирования очагов некроза вещества головного и, реже, спинного мозга с исходом в глиоз [25].

Диагностика

Диагноз гемофагоцитарного синдрома устанавливают на основании признанных международных диагностических критериев (табл. 3) [20, 26]. Для установления диагноза необходимо выполнение 5 из 8 клинических и лабораторных критериев. Следует подчеркнуть, что выявление гемофагоцитоза как патогистологического феномена не является ни необходимым, ни достаточным элементом для установления диагноза гемофагоцитарного синдрома. Вспомогательными диагностическими признаками являются неврологические симптомы в сочетании с умеренным плеоцитозом и повышенным уровнем белка в спинномозговой жидкости, повышение уровня АЛТ, АСТ, билирубина и лактатдегидрогеназы.

В пользу семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза свидетельствует развитие заболевания на первом году жизни, семейный анамнез, указывающий на ауто-сомно-рецессивное наследование (родственный брак, смерть sibлигов в младенчестве от «внутриутробной инфекции», «сепсиса»), персистенция дефектов клеточной цитотоксичности после достижения клинко-лабораторной ремиссии заболевания.

Окончательная верификация формы гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза выполняется на основании молекулярно-генетического анализа генов *PRF1*, *MUNC13D*, *STX11* а также (при наличии клинических и лабораторных

Таблица 3. Диагностические критерии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (2004)

Показатели
• Лихорадка $\geq 38,5^\circ \text{C}$ > 7 дней
• Спленомегалия (печень выступает более чем 3 см из-под края реберной дуги)
• Цитопения в 2 и более линиях
Гемоглобин $< 90 \text{ г/л}$, тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $< 1 \times 10^9/\text{л}$
• Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия
– триглицериды $\geq 2,0 \text{ ммол/л}$ или $\geq 3\text{SD}$
– фибриноген $\leq 1,5 \text{ г/л}$
• Ферритин $\geq 500 \text{ мкг/л}$
• sCD25 $\geq 2500 \text{ Ед/л}$
• Снижение активности NK-клеток
• Гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе

указаний) генов *SH2D1A*, *RAB27*. В России молекулярно-генетическая диагностика семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза выполняется на базе Медико-генетического научного центра РАМН.

Дифференциальный диагноз

После установления диагноза гемофагоцитарного синдрома необходимо дифференцировать вторичные формы с генетически детерминированными вариантами [27]. Часто задача эта становится трудноразрешимой, так как манифестация первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза может запускаться банальной инфекцией, а данные специальных верифицирующих исследований, как правило, недоступны на момент решения вопроса о терапии. С точки зрения последствий неконтролируемого развития заболевания, гемофагоцитарный синдром является одним из наиболее серьезных неотложных состояний в педиатрии, поэтому при наличии полного симптомокомплекса гемофагоцитарного синдрома и отсутствии однозначных указаний на устранимую первопричину, показано начало иммуносупрессивной химиотерапии по протоколу HLH-2004.

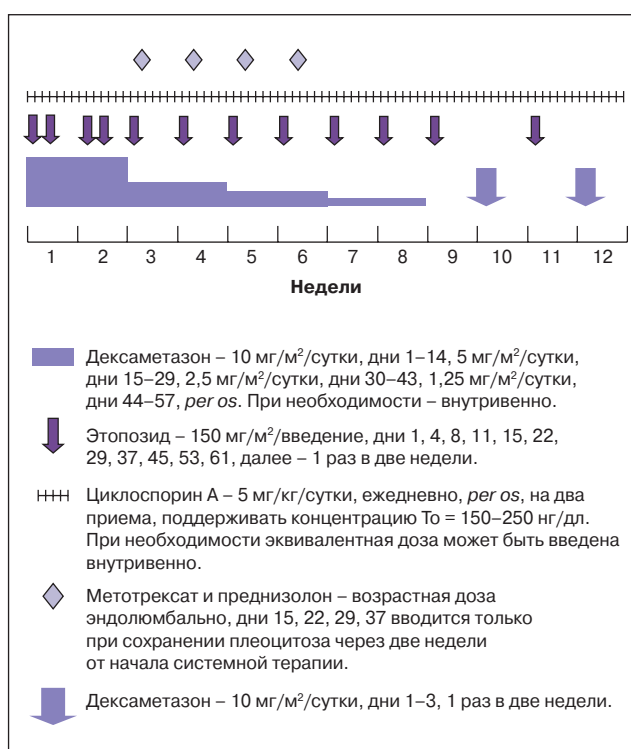
Терапия

Современная стратегия терапии семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза облигатно включает последовательное проведение комбинированной иммуносупрессивной химиотерапии и трансплантацию кроветворных стволовых клеток. Наиболее распространенная схема терапии предложена Международным обществом по изучению гистиоцитозов в протоколе HLH-94, с незначительными изменениями в протоколе HLH-2004 [28, 26]. Базовыми препаратами являются дексаметазон, этопозид и циклоспорин А. Циклоспорин А может применяться в виде внутривенной инфузии (Сандиммун) либо в виде микроэмульсии (Сандиммун Неорал). Единственным принципиальным отличием протокола HLH-2004 от более ранней

версии является начало терапии циклоспорином А с первых дней лечения. Общий план терапии представлен на рис. 2. Спинномозговые пункции с интратекальным введением метотрексата и преднизолона выполняются в том случае, если контроль за патологическим процессом на территории ЦНС не достигается системной терапией. Комбинированное применение этих препаратов позволяет установить полный либо частичный контроль за клиническими и лабораторными проявлениями заболевания более чем у 90% пациентов [29]. Альтернативный подход к терапии состоит в комбинированной иммуносупрессии антитимоцитарным глобулином и циклоспорином А [30]. К сожалению, достижение ремиссии является лишь первым шагом на пути к излечению. В случае, если не удастся своевременно выполнить трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, вероятность рецидива и смерти от заболевания приближается к 100%. При своевременном выполнении трансплантации общая выживаемость составляет более 60% [29]. Следует отметить, что качество жизни пациентов, перенесших трансплантацию может существенно страдать в связи с проявлениями хронической реакции трансплантат-против-хозяина и неврологическим дефицитом, сформировавшимся в исходе специфического поражения ЦНС.

При подготовке к трансплантации принципиальными вопросами являются выбор донора, а также режима кондиционирования. Оптимальные результаты трансплантации достигаются при использовании родственного совместимого донора; близки по эффективности трансплантации от неродственного совместимого донора. Результаты трансплантации от частично-совместимых неродственных и родственных (гаплоидентичных) доноров существенно уступают трансплантациям от гистосовмес-

Рис. 2. Схема терапии, протокол HLH-2004



Сандиммун® Неорал® – рациональный выбор для базисной терапии ревматоидного артрита



Раннее начало
лечения



Активное
динамическое
наблюдение



Комбинированная
терапия



Сандиммун®
Неорал®

САНДИММУН® 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 полиоксидиловое 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 лечение болезни «трансплантата против хозяина» (БТПХ); 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 полиоксидиловому касторовому маслу (например, Кремофор® ЕЛ). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** 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, концентрации липидов в крови, концентрации 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. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и избегать повышенной инсоляции. Не следует использовать калийсодержащие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать потребления с пищей большого количества калия. Рекомендуется мониторирование концентрации калия и магния в сыворотке. Следует 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, у 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, ципрофлоксацин, ванкомицин, мелфалан, триметоприм (+сульфаметоксазол); НПВП; блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов; такролимус, нифидитин, лерканидин, ингибиторы ТМГ-КоА редуктазы, колицин, дигоксин, этопозид, зевролимус, сиропимус, репаглинид, производные фибровой кислоты, кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, эритромицин, азитромицин, кларитромицин; пероральные контрацептивы, дилтиазем, нифедипин, верапамил, метоклопрамид, даназол, метипреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амлодипин, холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз, иматиниб, нефазодон; барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфадимидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, зевобой, продырявленный, тиклопидин, сульфаниразол, 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, парестезии, чувство усталости, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипомagneмия, мышечные судороги, миалгии. Иногда: признаки энцефалопатии, такие, как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, агитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атакия; 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

тимого сиблинга, однако, и в этом случае вероятность успеха превышает 40% [31–34]. Малое число выполненных трансплантаций неродственной пуповинной крови не позволяет объективно судить о преимуществах и недостатках данного источника стволовых клеток. При выполнении трансплантации от родственного совместимого сиблинга необходимо детальное обследование донора с целью исключения доклинической фазы заболевания. Следует подчеркнуть, что выполнение трансплантации от «неидеального» донора в «идеальное» время, то есть в период ремиссии или стабилизации заболевания, дает пациенту существенно больше шансов на благополучный исход, чем многомесячное ожидание «идеального» донора, приводящее к реактивации заболевания и смерти до трансплантации.

Традиционно в качестве стандартного режима кондиционирования предлагается миелоаблативный режим с включением бусульфана в дозе 16–20 мг/кг, циклофосфамида в дозе 200 мг/кг и этопозида в дозе 900 мг/м². Данная установка основана на историческом опыте, свидетельствующем о высокой частоте неприжизнения трансплантата, особенно при выполнении трансплантации вне ремиссии. В ряде публикаций последнего времени прослеживается тенденция к применению режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью, основанных на применении нуклеозидных аналогов (флударабин) и антилимфоцитарных антител (АТГ, алемтузумаб). Принимая во внимание незлокачественную природу заболевания, распространение таких режимов кондиционирования представляется перспективным [10, 35].

Вторичный гемофагоцитарный синдром

В современных представлениях о вторичном гемофагоцитарном синдроме получили отражение результаты клинических наблюдений и лабораторных исследований в различных областях медицины. На протяжении нескольких десятилетий было убедительно продемонстрировано, что симптомокомплекс гемофагоцитарного синдрома может развиваться при различных приобретенных заболеваниях, включая инфекции, злокачественные новообразования, системные аутоиммунные заболевания, а также

при первичных иммунодефицитах и наследственной метаболической патологии [36]. Обобщить механизмы развития вторичных гемофагоцитарных синдромов не представляется возможным в связи с гетерогенностью данной нозологической группы и недостатком фундаментальных исследований в этой области. Общим финальным результатом патологической регуляции иммунной системы является, как и при первичных лимфогистиоцитозах, активация Т лимфоцитов и макрофагов и гиперпродукция провоспалительных цитокинов. Ниже суммированы базовые представления об основных группах вторичных гемофагоцитарных лимфогистиоцитозах [36].

Гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекцией

Ассоциация ненаследственных форм гемофагоцитарного синдрома с течением инфекции была впервые описана в группе пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию после трансплантации солидных органов [37]. Развитие гемофагоцитарного синдрома может сопровождать вирусные инфекции, особенно инфекции герпес-вирусами, бактериями, микромицетами и простейшими [38]. В табл. 4 представлены основные патогены, ассоциированные с развитием гемофагоцитарного синдрома.

Подчеркнем, что для каждого инфекционного агента развитие гемофагоцитарного синдрома является редким, непрогнозируемым осложнением и его диагностика требует от врача-инфекциониста известной настороженности и твердых представлений о диагностических критериях гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Возможны два клинических сценария развития гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с инфекцией: в первом случае гемофагоцитарный синдром развивается у пациента с установленным диагнозом инфекционного заболевания; во втором — инфекция манифестирует одновременно с гемофагоцитарным синдромом, выдвигая на первый план вопрос о дифференциальной диагностике первичного и вторичного гемофагоцитарного синдрома.

В клинике патогномичные проявления конкретной инфекционной патологии сочетаются с типическими чертами гемофагоцитарного синдрома. Вне зависимости от

Таблица 4. Микроорганизмы, ассоциированные с вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом

Вирусы	Бактерии	Грибы	Простейшие
Вирус Эпштейна–Барр Цитомегаловирус Герпес симплекс Варицелла зостер Герпес 6 типа Герпес 8 типа ВИЧ Аденовирусы Гепатит А Гепатит В Гепатит С Парвовирус В19 Краснуха (у взрослых) Грипп А (H5N1) Парагрипп III тип Денге	<i>Brucella melitensis</i> <i>Chromobacterium violaceum</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> (лихорадка Q) <i>Ehrlichia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Rickettsia</i> <i>Mycobacterium avium/intracellulare</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> (болезнь Лайма) <i>Leptospira</i> <i>Spirocheta pallidum</i> (врожденный сифилис)	<i>Aspergillus</i> <i>Candida albicans</i> <i>Cryptococcus</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Penicillium marneffei</i> <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Trychophyton beigeli</i>	<i>Leishmania</i> <i>Babesia</i> <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Toxoplasma gondii</i>

временного соотношения гемофагоцитарного синдрома и инфекционного процесса, центральным становится вопрос об оптимальном балансе этиотропной и иммуносупрессивной терапии. С одной стороны, этиотропной терапии может быть недостаточно для контроля гемофагоцитарного синдрома, который зачастую непосредственно угрожает жизни пациента, с другой стороны, интенсивная иммуносупрессия может критически осложнить контроль инфекционного процесса, особенно если речь идет о диссеминированной микобактериальной или грибковой инфекции. Единного регламентированного подхода к терапии гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с инфекцией не существует. С целью контроля гемофагоцитарного синдрома к этиотропной антимикробной терапии добавляют инфузию высокодозного иммуноглобулина в дозе 1–2 г/кг/курс [39]. В зависимости от тяжести гемофагоцитарного синдрома и темпов прогрессии после начала этиотропной терапии принимают решение о необходимости, сроках и объеме иммуносупрессивной терапии, которая обычно включает кортикостероиды в дозе от 2 до 30 мг/кг/сутки (по преднизолону) и циклоспорин А. Дополнительно, с целью контроля гиперцитокинемии может выполняться терапевтический плазмаферез. Исключение составляет гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз ассоциированный с вирусом Эпштейн–Барр (ЭБВ-инфекция). Это необычное осложнение ЭБВ-инфекции относительно часто встречается в Юго-Восточной Азии. Патогенетически ЭБВ-ассоциированный гемофагоцитарный синдром представляет собой эктопическое инфицирование Т лимфоцитов и НК клеток вирусом Эпштейн–Барр, ведущее к моноклональной пролиферации последних и гиперпродукции провоспалительных цитокинов [40–42]. Для гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с ЭБВ-инфекцией характерно тяжелое прогрессирующее течение. Для контроля заболевания требуется полноценная терапия этопозидом, дексаметазоном и циклоспорином А в соответствии с рекомендациями протокола для первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, а в ряде случаев и трансплантация костного мозга [43, 44].

Гемофагоцитарный синдром, ассоциированный со злокачественными опухолями

Гемофагоцитарный синдром может сопровождать различные злокачественные опухоли, такие как острый лимфобластный лейкоз, герминогенно-клеточные опухоли, карциномы, чаще всего — неходжкинские лимфомы [45–47]. Развитие гемофагоцитарного синдрома может происходить во время проведения химиотерапии у пациентов с установленным ранее диагнозом злокачественного новообразования, либо являться первым клиническим проявлением опухолевого процесса. Патогенетически развитие гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с опухолью, может быть обусловлено ятрогенной иммуносупрессией, либо аномальной биологической активностью опухолевых клеток. Для детей и молодых взрослых наиболее характерна связь гемофагоцитарного синдрома с ЭБВ-ассоциированными НК/Т-клеточными лейкозами/лимфомами и анапластическими крупноклеточными лимфомами, для взрослых — с В-клеточными лимфомами [48–50]. Дифференциальный диагноз не представляет трудностей у пациентов с установленным диагнозом злокачественно-

го новообразования, однако, требует исключительно скрупулезного анализа гистологического материала при развитии ГФС в дебюте лимфомы, при отсутствии значимого объемного процесса. Современный иммуногистохимический, цитометрический анализ, исследование клональности, цитогенетические и молекулярно-биологические методы позволяют верифицировать диагноз даже при наличии минорной опухолевой популяции.

Терапия гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с опухолями, должна включать препараты, направленные на контроль гемофагоцитарного синдрома, то есть кортикостероиды, этопозид и циклоспорин А в различных комбинациях. Интеграция этих препаратов в программную химиотерапию, соответствующую нозологии, требует индивидуализации и зачастую отступление от стандартного протокола.

Гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с системными аутоиммунными заболеваниями

В литературе, посвященной проблемам детской ревматологии, с середины 1980-х годов вошел в употребление термин «синдром активации макрофагов». Этим термином обозначали цитопению, идиопатическое поражение печени, сопровождающееся тяжелой коагулопатией у пациентов с системной формой ювенильного ревматоидного артрита. Морфологически в биоптате печени выявляли картину активного гепатита с лимфоцитарно-моноцитарной инфильтрацией портальных трактов, а в костном мозге — гистиоцитарную инфильтрацию с явлениями гемофагоцитоза. С течением времени стало очевидно, что в совокупности клинических и лабораторных проявлений синдром активации макрофагов в значительной степени идентичен симптомокомплексу, известному в гематологии как гемофагоцитарный синдром [51–53].

Гемофагоцитарный синдром может сопровождать такие заболевания, как системная красная волчанка, ювенильный дерматомиозит, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, системную склеродерму, однако, чаще всего встречается при системном ювенильном ревматоидном артрите [54]. Клинико-лабораторный симптомокомплекс гемофагоцитарного синдрома в целом соответствует классическому описанию, отличаясь в некоторых деталях, таких как частота поражения ЦНС, которое существенно чаще встречается при первичных формах. Гемофагоцитарный синдром может развиваться как в дебюте заболевания, так и во время иммуносупрессивной терапии. Относительный вклад дисфункции иммунной системы в рамках основного заболевания и ятрогенной иммуномодуляции в развитие синдрома активации макрофагов не ясен. Показано, что у части пациентов с системным ювенильным ревматоидным артритом выявляются транзиторные аномалии функции НК клеток, аналогичные таковым при семейном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе [55]. По мере разрешения патологического процесса показатели клеточной цитотоксичности восстанавливаются до нормальных значений.

Дифференциальный диагноз гемофагоцитарного синдрома и обострения течения ювенильного ревматоидного артрита представляет определенную трудность, так как ряд клинических проявлений активности заболевания, таких как лихорадка и спленомегалия характерны как для системного ювенильного ревматоидного артрита в стадии

Таблица 5. Дифференциальный диагноз гемофагоцитарного синдрома и обострения системного ювенильного ревматоидного артрита

Проявление	Обострение ювенильного ревматоидного артрита	Гемофагоцитарный синдром
Лихорадка	Интермиттирующая	Постоянная
Сыпь	Преходящая, пятнистая	Геморрагическая
Гепатоспленомегалия	+	+
Лимфоаденопатия	+	+
Артрит	+	-
Серозит	+	-
Энцефалопатия	-	+
Лейкоциты/нейтрофилы	↑↑	↓↓
Гемоглобин	↓, микроцитоз	↓
Тромбоциты	↑↑	Норма или ↓
СОЭ	↑↑	Норма или ↓
Билирубин, АЛТ, АСТ	Норма или ↑	↑↑
Протромбиновый индекс/АЧТВ	Норма	↓↓
Фибриноген	↑↑	↓↓
Ферритин	↑	↑↑
Растворимый CD25, CD163	Норма или ↑	↑↑

обострения, так и для гемофагоцитарного синдрома. В табл. 5 суммированы дифференциально-диагностические признаки гемофагоцитарного синдрома и ювенильного ревматоидного артрита.

Терапия, как правило, включает внутривенное введение высоких доз иммуноглобулина, кортикостероиды в режиме пульс-терапии и циклоспорин А. Этопозид резервируется для редких случаев агрессивного течения гемофагоцитарного синдрома и прогрессии на фоне проведения стартовой иммуносупрессивной терапии.

Заключение

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз — жизнеугрожающее нарушение регуляции иммунного ответа, требующее междисциплинарного взаимодействия на этапе установления диагноза и проведения современной иммуносупрессивной и сопроводительной терапии. Внедрение в педиатрическую практику единых диагностических критериев и алгоритма терапии позволит своевременно выявлять и лечить пациентов с этой тяжелой патологией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Favara B.E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a hemophagocytic syndrome // Semin. Diagn. Pathol. — 1992. — V. 9, № 1. — P. 63–74.
2. Новичкова Г.А., Минков М., Масчан М.А., Чернов В.М. Гистиоцитозы в кн. Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. — М., 2007.
3. Arceci R.J. When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes // Curr. Opin. Hematol. — 2008. — V. 15, № 4. — P. 359–367.
4. Farquhar J.W., Claireaux A.E. Familial haemophagocytic reticulosis // Arch. Dis. Child. — 1952. — V. 27, № 136. — P. 519–525.
5. Filipovich A.H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a lethal disorder of immune regulation // J. Pediatr. — 1997. — V. 130, № 3. — P. 337–338.
6. Henter J.I. Biology and treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: importance of perforin in lymphocyte-mediated cytotoxicity and triggering of apoptosis // Med. Pediatr. Oncol. — 2002. — V. 38, № 5. — P. 305–309.
7. Voskoboinik I., Smyth M.J., Trapani J.A. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis // Nat. Rev. Immunol. — 2006. — V. 6, № 12. — P. 940–952.
8. Henter J.I., Elinder G., Soder O. et al. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // Blood. — 1991. — V. 78, № 11. — P. 2918–2922.
9. Osugi Y., Hara J., Tagawa S. et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis // Blood. — 1997. — V. 89, № 11. — P. 4100–4103.
10. Jordan M., Filipovich A.H. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: a journey of a thousand miles begins with a single (big) step // Bone Marrow Transplant. — 2008. — V. 42, № 7. — P. 433–437.
11. Dufourcq-Lagelouse R., Jabado N., Deist F. et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis to 10q21–22 and evidence for heterogeneity // Am. J. Hum. Genet. — 1999. — V. 64, № 1. — P. 172–179.
12. Ohadi M., Lalloz M.R., Sham P. et al. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3–22 by homozygosity mapping // Am. J. Hum. Genet. — 1999. — V. 64, № 1. — P. 165–171.
13. Stepp S.E., Dufourcq-Lagelouse R., Deist F. et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // Science. — 1999. — V. 286, № 5446. — P. 1957–1959.

14. Stadt U., Schmidt S., Kasper B. et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11 // *Hum. Mol. Genet.* — 2005. — V. 14, № 6. — P. 827–834.
15. Feldmann J., Callebaut I., Raposo G. et al. Munc13–4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3) // *Cell.* — 2003. — V. 115, № 4. — P. 461–473.
16. Henter J.I., Elinder G., Soder O. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Acta Paediatr. Scand.* — 1991. — V. 80, № 4. — P. 428–435.
17. Arico M., Janka G., Fischer A. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society // *Leukemia.* — 1996. — V. 10, № 2. — P. 197–203.
18. Janka G.E. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Eur. J. Pediatr.* — 1983. — V. 140, № 3. — P. 221–230.
19. Haddad E., Sulis M.L., Jabado N. et al. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Blood.* — 1997. — V. 89, № 3. — P. 794–800.
20. Henter J.I., Elinder G., Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society // *Semin. Oncol.* — 1991. — V. 18, № 1. — P. 29–33.
21. Egeler R.M., Shapiro R., Loechele B. Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1996. — V. 18, № 4. — P. 340–345.
22. Kogawa K., Lee S. M., Villanueva J. et al. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members // *Blood.* — 2002. — V. 99, № 1. — P. 61–66.
23. Marcenaro S., Gallo F., Martini S. et al. Analysis of natural killer-cell function in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL): defective CD107a surface expression heralds Munc13–4 defect and discriminates between genetic subtypes of the disease // *Blood.* — 2006. — V. 108, № 7. — P. 2316–2323.
24. Nezelof C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as a syndrome: correlation of clinicopathological data // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1989. — V. 6, № 3. — P. 207–211.
25. Henter J.I., Nennesmo, I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis // *J. Pediatr.* — 1997. — V. 130, № 3. — P. 358–365.
26. Henter J.I., Horne A., Arico M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2007. — V. 48, № 2. — P. 124–131.
27. Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment // *Int. J. Hematol.* — 1997. — V. 66, № 2. — P. 135–151.
28. Henter J.I., Arico M., Egeler R.M. et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1997. — V. 28, № 5. — P. 342–347.
29. Henter J.I., Samuelsson-Horne A., Aric, M. et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunotherapy and bone marrow transplantation // *Blood.* — 2002. — V. 100, № 7. — P. 2367–2373.
30. Mahlaoui N., Ouachee-Chardin M. et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients // *Pediatrics.* — 2007. — V. 120, № 3. — e622–e628.
31. Adachi S., Kubota M., Akiyama Y. et al. Successful bone marrow transplantation from an HLA-identical unrelated donor in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Bone Marrow Transplant.* — 1997. — V. 19, № 2. — P. 183–185.
32. Baker K.S., Delaat C.A., Steinbuch M. et al. Successful correction of hemophagocytic lymphohistiocytosis with related or unrelated bone marrow transplantation // *Blood.* — 1997. — V. 89, № 10. — P. 3857–3863.
33. Jabado N., de Graeff-Meeder E.R., Cavazzana-Calvo M. et al. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with bone marrow transplantation from HLA genetically nonidentical donors // *Blood.* — 1997. — V. 90, № 12. — P. 4743–4748.
34. Ouachee-Chardin M., Elie C. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients // *Pediatrics.* — 2006. — V. 117, № 4. — e743–e750.
35. Cooper N., Rao K., Gilmour K. et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Blood.* — 2006. — V. 107, № 3. — P. 1233–1236.
36. Janka G., Imashuku S., Elinder G. et al. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* — 1998. — V. 12, № 2. — P. 435–444.
37. Risdall R.J., McKenna R.W., Nesbit M.E. et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis // *Cancer.* — 1979. — V. 44, № 3. — P. 993–1002.
38. Fisman D.N. Hemophagocytic syndromes and infection // *Emerg. Infect. Dis.* — 2000. — V. 6, № 6. — P. 601–608.
39. Asci G., Toz H., Ozkahya M. et al. High-dose immunoglobulin therapy in renal transplant recipients with hemophagocytic histiocytic syndrome // *J. Nephrol.* — 2006. — V. 19, № 3. — P. 322–326.
40. Kasahara Y., Yachie A., Takei K. et al. Differential cellular targets of Epstein–Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection // *Blood.* — 2001. — V. 98, № 6. — P. 1882–1888.
41. Kasahara Y., Yachie A. Cell type specific infection of Epstein–Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2002. — V. 44, № 3. — P. 283–294.
42. Kawaguchi H., Miyashita T., Herbst H. et al. Epstein–Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein–Barr virus-associated hemophagocytic syndrome // *J. Clin. Invest.* — 1993. — V. 92, № 3. — P. 1444–1450.
43. Imashuku S., Hibi S., Ohara T. et al. Effective control of Epstein–Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. Histiocyte Society // *Blood.* — 1999. — V. 93, № 6. — P. 1869–1874.
44. Imashuku S., Kuriyama K., Teramura T. et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein–Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — V. 19, № 10. — P. 2665–2673.
45. Myers T.J., Kessimian N., Schwartz S. Mediastinal germ cell tumor associated with the hemophagocytic syndrome // *Ann. Intern. Med.* — 1988. — V. 109, № 6. — P. 504–505.
46. Nakamoto T., Ogawa S., Mano H. et al. Hemophagocytic syndrome associated with non-Hodgkin's lymphoma of B-cell type // *Am. J. Hematol.* — 1994. — V. 47, № 4. — P. 335–336.
47. Okada Y., Nakanishi I., Nomura H. et al. Angiotropic B-cell lymphoma with hemophagocytic syndrome // *Pathol. Res. Pract.* — 1994. — V. 190, № 7. — P. 718–724.
48. Takahashi N., Miura I., Chubachi A. et al. A clinicopathological study of 20 patients with T/natural killer (NK)-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome with special reference to nasal and nasal-type NK/T-cell lymphoma // *Int. J. Hematol.* — 2001. — V. 74, № 3. — P. 303–308.
49. Chin M., Mugishima H., Takamura M. et al. Hemophagocytic syndrome and hepatosplenic gamma/delta T-cell lymphoma with isochromosome 7q and 8 trisomy // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2004. — V. 26, № 6. — P. 375–378.
50. Shimazaki C., Inaba T., Nakagawa M. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome // *Leuk. Lymphoma.* — 2000. — V. 38, № 1–2. — P. 121–130.
51. Grom A.A. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2003. — V. 15, № 5. — P. 587–590.
52. Morris J.A., Adamson A.R., Holt P.J. Still's disease and the virus-associated haemophagocytic syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* — 1985. — V. 44, № 5. — P. 349–353.
53. Prieur A.M., Fischer A., Griscelli C. Still's disease and haemophagocytic syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* — 1985. — V. 44, № 11. — P. 806.
54. Cortis E., Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis // *Acta Paediatr. Suppl.* — 2006. — V. 95, № 452. — P. 38–41.
55. Grom A.A. Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? // *Arthritis Rheum.* — 2004. — V. 50, № 3. — P. 689–698.

А.Б. Сугак, Е.И. Алексеева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Перикардиты: этиология, классификация, клиника, диагностика, лечение. Часть 2

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: 22.04.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

Различные по этиологии виды перикардитов — вирусные, бактериальные, туберкулезные и аутоиммунные — имеют сходную клиническую симптоматику, но существенно различаются по частоте встречаемости, прогнозу заболевания и тактике лечения. Благодаря достижениям лучевых методов визуализации, молекулярной биологии и иммунологии появилась возможность ранней специфической диагностики и назначения этиологической терапии при воспалительных заболеваниях перикарда. Во 2-й части лекции представлены основные принципы дифференциальной диагностики специфических форм перикардитов, характеристика отдельных наиболее часто встречающихся видов, лечение и тактика ведения пациентов с перикардитами.

Ключевые слова: дети, перикардиты.

Дифференциальная диагностика специфических форм перикардитов

Перикардиты различной этиологии имеют сходную клиническую симптоматику и возможные осложнения. Однако, для определения прогноза и выбора оптимальной тактики лечения принципиальным является разделение перикардитов на вирусные, бактериальные и аутоиммунные. В таблице представлены общие принципы дифференциальной диагностики перикардитов различной этиологии [1]. Остановимся на краткой характеристике наиболее часто встречающихся видов перикардитов.

Вирусный перикардит [2–5]. Вирусные инфекции у детей могут сопровождаться развитием острого доброкачественного перикардита, который часто называют идиопатическим. Среди возбудителей преобладают вирусы Коксаки и ЕСНО, а также цитомегаловирус и вирус гриппа. Воспалительные изменения происходят вследствие

прямого воздействия вируса, а также иммунных реакций (противовирусных или аутоиммунных) или того и другого. Возбудителя удается обнаружить в перикардальном выпоте или при биопсии перикарда с помощью серологических реакций или полимеразной цепной реакции (ПЦР), но в большинстве случаев этиология остается неподтвержденной, поскольку пункция и биопсия перикарда — небезопасные процедуры, а их диагностическая значимость невелика. Увеличение уровня сывороточных антител к вирусу более чем в 4 раза служит предположительным, но не диагностическим признаком вирусного перикардита. В пользу вирусной этиологии свидетельствует связь заболевания с эпидемией вирусных инфекций. Симптомы острого вирусного перикардита включают лихорадку, недомогание и потерю аппетита, боль в груди (иногда выраженную), тахикардию без признаков сердечной недостаточности. Обычно слышен шум трения пери-

A.B. Sugak, Ye.I. Alekseeva

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

Pericarditis: etiology, classification, clinic, diagnostics, treatment. Part II

Pericarditis maybe caused by different agents: viruses, bacteria, tuberculosis, and it may be autoimmune. All these types of diseases have similar clinical signs, but differ by prevalence, prognosis and medical tactics. Due to achievements of radial methods of visualization, molecular biology, and immunology, we have an opportunity to provide early specific diagnostics and etiological treatment of inflammatory diseases of pericardium. The second part of lecture presents main principles of differential diagnostics of specific types of pericarditis, gives characteristics of several often accruing types of disease, and describes treatment and tactics of management of patients with pericarditis.

Key words: children, pericarditis.

Таблица. Дифференциальная диагностика перикардитов различной этиологии [1]

Признак	Вирусные	Бактериальные	Туберкулезные	Аутореактивные
Кардиотропный возбудитель	Энтеро-, ЕСНО-, адено-, цитомегало-, Эпштейна–Барр, простого герпеса, гриппа, парво В19, вирусы гепатита А, В, С, ВИЧ	Стафилококки, пневмококки, стрептококки, <i>Neisseria</i> , <i>Proteus</i> , грамотрицательные палочки, <i>Legionella</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Аутоиммунные процессы при отсутствии вирусных и бактериальных возбудителей
Лабораторный метод, подтверждающий этиологию	ПЦР или гибридизация <i>in situ</i>	Окрашивание по Граму, посев на флору, ПЦР для <i>Borrelia</i> и <i>Chlamidia pneumoniae</i>	Окрашивание по Цилю–Нильсену, окрашивание аурамином О, выращивание культуры, ПЦР	Выявление антисарколемных и антимиолевых антител (IgG, IgA), отрицательный результат ПЦР для кардиотропных возбудителей
Встречаемость, %	30	5–10 на 100 тыс. пациентов	< 4 (преимущественно в Африке и Южной Америке)	20–30
Женщины : мужчины	3 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1
Предрасполагающие факторы	Неизвестны	Хронический алкоголизм, иммунодефицитные состояния	Алкоголизм, ВИЧ-инфекция	Аутоиммунные заболевания
Клинические признаки	Соответствуют острому перикардиту, часто субфебрильная температура	Гектическая лихорадка, злокачественное течение	Субфебрильная температура, хроническое течение	Субфебрильная температура, хроническое течение
Размер выпота	Различный, преимущественно небольшой	Различный	Различный, преимущественно большой	Различный
Тампонада	Нечасто	Нет	Часто	Нечасто
Спонтанная ремиссия	Часто	Нет	Нет	Редко
Частота возврата, %	30–50%	Редко	Часто	> 25%
Характер перикардialного выпота	Серозный / серозно-геморрагический	Гнойный	Серозно-геморрагический	Серозный
Содержание белка в перикардialной жидкости	>3 г/дл	Высокое	Высокое / среднее	Среднее
Содержание лейкоцитов в перикардialной жидкости	>5000/мл	>10000/мл	В среднем > 8000	В среднем <5000/мл
Цитологический анализ перикардialной жидкости	Активированные лимфоциты и макрофаги (редкие). АДА — отрицательные	Гранулоциты и макрофаги (сплошь), АДА — отрицательные	Гранулоциты и макрофаги (умеренное количество). АДА — положительные (>40 Ед/мл)	Активированные лимфоциты и макрофаги (редкие). АДА — отрицательные
Пери- и эпикардialная биопсия	Лимфоцитарный пери- и эпикардит, ПЦР — положительный для кардиотропных вирусов	Лейкоцитарный эпикардит	Казеозные гранулемы, положительный результат ПЦР для <i>M. tuberculosis</i>	Лимфоцитарный пери-/эпикардит, ПЦР — отрицательный для кардиотропных бактерий и вирусов
Летальный исход при отсутствии лечения	Зависит от возбудителя и наличия тампонады	100%	85%	При отсутствии лечения тампонады
Внутриперикардialное лечение	Дренаж при необходимости, без внутриперикардialного введения глюкокортикоидов	Дренаж и промывание (физиологическим раствором), гентамицин 80 мг интраперикардialно	Дренаж при необходимости	Дренаж, интраперикардialное введение триамцинолона
Перикардioтомия/перикардэктомия	Редко необходима	Всегда необходима	Редко необходима	Редко необходима
Системное лечение	Внутривенно иммуноглобулины, интерферон (при энтеровирусном перикардите)	Внутривенно антибиотики	Противотуберкулезные препараты + преднизолон	НПВП, колхицин, преднизолон / азатиоприн
Констрикция	Редко	Часто	Часто (30–50%)	Редко

карда с быстрой обратной динамикой, имеется небольшой перикардиальный выпот, на ЭКГ регистрируются типичные изменения. В клиническом анализе крови — нейтрофильный лейкоцитоз. Небольшие по объему серозные перикардиты зачастую обнаруживаются случайно во время эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования. Диагностику помогают такие экстракардиальные симптомы вирусной инфекции, как фарингит, герпангина, миалгии, насморк, кашель и др. Течение обычно легкое, доброкачественное, тампонада и констриктивный перикардит развиваются крайне редко. Выздоровление происходит самостоятельно в течение 2–4 нед. Лечение — симптоматическое, может включать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); при рецидивирующем, тяжелом или длительном течении могут понадобиться глюкокортикоиды, при подтвержденной специфической вирусной этиологии — противовирусные препараты.

Перикардиальный выпот встречается у 25–50% ВИЧ-инфицированных детей, но тампонада сердца бывает редко [3, 6]. Непосредственной причиной перикардита является инфекционный (вирусный, бактериальный, грибковый) или опухолевый (саркома Капоши, лимфома) процесс. При лечении перикардитов у ВИЧ-инфицированных пациентов противопоказано назначение глюкокортикоидов, за исключением туберкулезного перикардита.

Гнойный перикардит обычно развивается в результате распространения инфекции из гнойного очага в легких (при пневмонии или эмпиеме плевры), а также может возникнуть при сепсисе, иммунодефиците, после травмы грудной клетки и операций на сердце [2, 3, 7, 8]. Для этого заболевания характерны острое начало, гектическая лихорадка и выраженная интоксикация. Гнойный перикардит сопровождается болевым синдромом; как правило, выслушивается шум трения перикарда. В клиническом анализе крови — выраженный нейтрофильный лейкоцитоз. На фоне лечения антибиотиками по поводу основного заболевания клиническая картина гнойного перикардита может быть стертой. В этом случае особенно высок риск тампонады сердца. Ограничиваться консервативной терапией нельзя, поскольку даже при вовремя начатой и правильно подобранной антибактериальной терапии смертность высока (у взрослых пациентов — 40%) [9]. Лечение гнойного перикардита хирургическое — проводят дренирование полости перикарда широким катетером, часто с последующим искусственным созданием пневмоперикарда, внутриперикардиальным введением антибиотиков и протеолитических ферментов. После выздоровления за больным длительно наблюдают, поскольку высок риск развития констриктивного перикардита.

Туберкулезный перикардит — это осложнение туберкулеза других локализаций [2–4, 10]. Болезнь начинается постепенно, с недомогания, потери аппетита, невысокой температуры и ночных потов; позже появляются классические признаки перикардита, может быть перикардиальный выпот. Болевой синдром не выражен, боль может иррадиировать в левое плечо, лопатку. При туберкулезе перикарда на поверхности перикардиальных листков появляются специфические бугорки без образования выпота в полости перикарда (милиарный туберкулез, «жемчужница», туберкулома перикарда). Характер воспалительных изменений способствует формированию хронического процесса с констрикцией (в 30–50% случаев), возможна тампонада сердца [11]. Диагноз ставят на основании обнаружения *Mycobacterium tuberculosis* в перикардиальном выпоте или при гистологическом исследовании биопсированного перикарда [12]. Диагностическим признаком также является повышение активности аденозиндеаминазы и концентрации интерферона γ в пери-

кардиальном выпоте. Противотуберкулезные средства эффективны, однако, в связи с высоким риском развития констриктивного перикардита рекомендуется проводить раннюю перикардэктомию. О целесообразности применения глюкокортикоидов при туберкулезном перикардите высказываются противоположные мнения.

Вовлечение в процесс перикарда возможно практически при всех ревматических болезнях, особенно при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, узелковом полиартериите [2, 3, 10, 13, 14]. Диагноз ставят по совокупности симптомов основного заболевания и перикардита. Иногда проявления перикардита и высокая температура могут предшествовать поражению суставов. Как правило, перикардиты сопровождаются небольшим количеством выпота либо проявляются только утолщением листков перикарда, часто носят рецидивирующий характер. Тяжесть состояния обусловлена основным заболеванием.

Признаки перикардита при ревматизме обычно появляются на 1–2-й нед атаки, вскоре после вальвулита и миокардита или одновременно с ними [2, 3]. Выпот бывает небольшим, тампонада и констриктивный перикардит развиваются очень редко. На аутопсии перикардит при ревматизме встречается в большинстве случаев, тогда как клинически диагноз ставят редко из-за отсутствия шума трения перикарда и типичных изменений ЭКГ. Перикардит при ревматизме всегда свидетельствует о панкардите и делает прогноз менее благоприятным.

Примером асептического аутоиммунного перикардита является *постперикардиотомный синдром*, который может возникнуть после любой операции на сердце, сопровождавшейся вскрытием перикарда [2, 3, 10, 15, 16]. Клинические проявления перикардита возникают в типичные сроки — от 1-й до 4-й недели после операции, хотя возможно их появление в интервале от 3 сут до полугода после операции. У пациентов появляются лихорадка, перикардиальный выпот, впоследствии — констриктивный перикардит. Главную роль в диагностике играет ЭхоКГ, но сам по себе перикардиальный выпот не позволяет поставить диагноз, поскольку небольшой выпот к моменту выписки после операций на сердце с перикардиотомией имеется у половины детей. В клиническом анализе крови при постперикардиотомном синдроме выражены нейтрофильный лейкоцитоз и повышение СОЭ. Причиной слипчивого процесса в перикарде может быть организация оставшейся после операции крови (вследствие неадекватного гемостаза, дренажа, интенсивной гепаринизации). Лечение включает постельный режим, применение ацетилсалициловой кислоты (120 мг/кг в сут) или колхицина в течение нескольких недель (даже после исчезновения выпота) с постепенным снижением дозы в течение 6 нед; более резкая отмена может привести к рецидивам, которые возникают у 10–15% больных. При неэффективности ацетилсалициловой кислоты прибегают к глюкокортикоидам.

Перикардит после *острого инфаркта миокарда* в большинстве случаев появляется через 1–3 дня после трансмурального инфаркта миокарда из-за взаимодействия заживающего некротизированного эпикарда с надлежащим перикардом [17]. Второй тип перикардита, связанного с инфарктом миокарда — *синдром Дресслера* — обычно появляется спустя несколько недель или месяцев после инфаркта [18]. Он сходен с постперикардиотомным перикардитом. Вероятно, этот синдром также вызывается аутоиммунным механизмом и связан с признаками системного воспаления, включая лихорадку и полисерозит. После инфаркта миокарда также возможно развитие гемоперикарда вследствие разрыва свободной стенки желудочка.

Среди асептических перикардитов описаны случаи *аллергических перикардитов* после прививок, введения противостолбнячной сыворотки, некоторых лекарственных препаратов (новокаиномид, гидралазин, дилантин и др.); при этом перикардит сопровождают другие аллергические проявления (сыпь, артрит, лимфаденит, лихорадка, эозинофилия) [10, 19].

Уремический перикардит может развиваться при почечной недостаточности [2, 3, 20]. Описывают 2 формы: 1) уремический перикардит вследствие асептического воспаления листков перикарда, связанного с азотемией; 2) диализ-ассоциированный перикардит вследствие неадекватного диализа и избытка жидкости. Выпот в полости перикарда обычно небольшой по объему, чаще перикардит сухой, хотя возможно наличие значительного количества выпота. Морфологически выявляются утолщение и адгезия листков перикарда, поэтому для уремического перикардита характерен шум трения перикарда даже при наличии выпота. Возможно повышение температуры тела; боли в сердце отмечаются редко. Изменений на ЭКГ не выявляется, поскольку реактивные изменения затрагивают только листки перикарда. При адекватном диализе перикардит исчезает в течение 1–2 нед, НПВП и глюкокортикоиды, как правило, не используются [21].

При *острых и хронических лейкозах* очаги патологического кроветворения могут появляться и в сердце [2]. На листках перикарда образуются диффузные узелковые разрастания, в полости накапливается геморрагический экссудат. Перикардит возникает при *лимфогранулематозе* (около 5% случаев), при этом в перикарде разрастается специфическая ткань, накапливается большое количество жидкости, в дальнейшем возможен переход в слипчивый процесс. При лимфогранулематозе перикардит может быть следствием лучевой терапии.

Перикардит может сопутствовать первичным и вторичным *опухолям перикарда* [2, 10, 22]. Первичные опухоли перикарда встречаются в 40 раз реже, чем метастатические. Мезотелиома — наиболее частая первичная опухоль перикарда. Как правило, выпот в перикарде свидетельствует о злокачественности опухоли; иногда он может быть первым проявлением болезни. Выпот носит серозно-фибринозный или геморрагический характер, может быть выраженным, плохо поддается лечению и рецидивирует.

К другим причинам перикардита и перикардального выпота относятся лучевая терапия средостения, инородные тела в перикарде или рядом с ним. При перикардальном выпоте, сохраняющемся в течение 2–3 мес после облучения средостения, проводят дренирование путем субксофидальной перикардиотомии. К редким причинам перикардального выпота относятся расслаивающая аневризма аорты, саркоидоз, миеломная болезнь и острый панкреатит [3].

Скопление в околосердечной сумке содержимого невоспалительного происхождения может имитировать экссудативный перикардит; однако, эти состояния следует дифференцировать, поскольку тактика их лечения различна [2].

Гемоперикард (скопление крови в полости перикарда) может быть травматического и нетравматического происхождения [2, 3]. Гемоперикард возникает после тупой травмы или проникающего ранения, а также после прямого массажа сердца, при прободении сердечной мышцы катетером во время зондирования полостей сердца. Иногда гемоперикард образуется вскоре после оперативного вмешательства на сердце (в случае неудовлетворительного гемостаза). При кровотечении очень быстро может произойти тампонада сердца, поэтому одновременно с приготовлениями к операции проводят экстренный перикардиоцентез.

Гидроперикард — скопление в околосердечной сумке избыточного количества перикардальной жидкости без примеси фибрина (транссудат) [2, 23, 24]. Как правило, возникает при выраженной правожелудочковой сердечной недостаточности, о чем свидетельствует наличие периферических отеков, асцита, выпота в плевральных полостях. В отличие от гидроперикарда, при экссудативном перикардите системные проявления долго отсутствуют и полость перикарда является единственным местом скопления жидкости. При ЭхоКГ в пользу экссудативного перикардита свидетельствуют утолщение перикардальных листков, значительное количество жидкости; при гидроперикарде объем выпота чаще небольшой, листки перикарда не изменены. При пункции в случаях гидроперикарда в полученной жидкости отсутствуют форменные элементы крови, имеется небольшое количество белка (транссудат). Боли в области сердца, шума трения перикарда и изменений на ЭКГ, типичных для перикардита, не бывает. Тампонада сердца при гидроперикарде не развивается, при купировании недостаточности кровообращения исход благоприятный — экссудат полностью рассасывается.

Перикардальный выпот без признаков воспаления встречается у 5–30% пациентов с *гипотиреозом* [10, 25]. Описаны случаи гидроперикарда у детей с синдромом Дауна, часто сопровождающимся гипотиреозом [26]. Жидкость накапливается медленно, и тампонада случается редко. Лечение тиреоидными гормонами уменьшает количество выпота.

У многих женщин во время *беременности* обнаруживается небольшой или умеренный гидроперикард без клинических проявлений [27]. Сдавление сердца при этом встречается редко. При лечении таких пациентов следует соблюдать особую осторожность, поскольку ацетилсалициловая кислота способствует преждевременному закрытию артериального протока у плода, а колхицин при беременности противопоказан.

Жидкость в полости перикарда у *плода* может быть определена при ЭхоКГ с 20-й нед гестации; в норме толщина слоя жидкости не более 2 мм. Увеличение количества выпота может быть признаком водянки плода, резус-конфликта, гипопальбуинемии, иммунной патологии, внутриутробной инфекции или опухолевого процесса [28].

Хилоперикард возникает при сообщении перикардальной полости и грудного лимфатического протока в результате травмы, врожденных аномалий или, как осложнение, при операциях на открытом сердце, лимфангиоме средостения, гамартоме, лимфангиэктазии и обструкции грудного протока [29, 30]. Для установления топографии грудного протока и выявления места сообщения лимфатического сосуда с полостью перикарда проводят компьютерную томографию органов грудной клетки и лимфографию.

Лечение

Лечение больных с острым «сухим» перикардитом преимущественно симптоматическое, но при обязательном учете этиологии заболевания, которая может потребовать специфической терапии [1, 7, 31]. Если острый перикардит служит проявлением системной болезни, положительная динамика обычно отмечается в ответ на лечение основного заболевания.

Всем пациентам рекомендуется *исключить физическую нагрузку* до полного исчезновения боли в груди.

При наиболее часто встречающихся идиопатических или вирусных перикардитах как самостоятельных заболеваний цель терапии — облегчить боль и воспаление. НПВП — основа терапии, эти препараты эффективны с целью облегчения боли у 85–90% пациентов. Ацетилсалициловая кислота (80–100 мг/кг в сут в 3–4 приема),

индометацин (0,5–2 мг/кг/сут в 3 приема) и ибупрофен (30–40 мг/кг/сут в 3–4 приема) назначают наиболее часто, предпочтение отдается ибупрофену, поскольку он дает меньше побочных эффектов. Выраженность симптомов у пациента обычно уменьшается в течение суток с момента назначения противовоспалительной терапии [32].

Если боль в груди сохраняется в течение 2 нед лечения НПВП, должен быть назначен другой НПВП или добавлен колхицин [33, 34]. Колхицин (1–2 мг в 1-й день, затем 0,5–1 мг/сут в течение 6 мес) продемонстрировал свою эффективность в лечении острого перикардита как самостоятельно, так и в комбинации с ибупрофеном. Даже если боль купирована быстро, прием НПВП продолжают до 4 нед, колхицина — до 3 мес (для минимизации риска развития возвратного перикардита). В последние годы колхицин рекомендуется в качестве препарата, снижающего риск рецидива перикардита.

Если боль сохраняется, несмотря на комбинированную терапию, назначают глюкокортикоиды. Преднизолон *per os* в дозе 1–1,5 мг на 1 кг массы тела в сут применяют по крайней мере 4 нед, затем в течение 3 мес дозу медленно снижают. Отсутствие ответа на глюкокортикоиды обычно свидетельствуют о неадекватности (недостаточности) дозы или ранней быстрой отмене [32]. Внутриперикардialное введение глюкокортикоидов эффективно при остром перикардите без увеличения риска рецидивов, однако, эта инвазивная процедура ограничена в применении [35]. Лечение перикардитов глюкокортикоидами дает хороший эффект, но не предотвращает рецидивов. Поэтому системное назначение глюкокортикоидов не рекомендуется как стартовая терапия при 1-м эпизоде перикардита, а показано пациентам с заболеваниями соединительной ткани, аутореактивным и уремическим перикардитом или возвратным перикардитом с выраженной симптоматикой, устойчивым к НПВП и колхицину.

Перикардиоцентез (пункция перикарда) показан пациентам с тампонадой сердца или с предполагаемым (установленным) гнойным или неопластическим перикардитом [1, 3, 7, 31]. У пациентов с небольшим или средним количеством выпота неизвестной этиологии ни перикардиоцентез, ни биопсия перикарда для диагностики обычно не применяются.

В случае угрозы тампонады пациенту проводят консервативную терапию при постоянном наблюдении с контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). Инфузионная терапия может приводить к временному улучшению у пациентов с резко пониженным объемом циркулирующей крови (гиповолемическая тампонада сердца). Применение инотропных кардиопрепаратов обычно неэффективно, поскольку они всегда повышают эндогенную адренергическую стимуляцию. При переводе на искусственную вентиляцию легких у пациентов с тампонадой возможно внезапное падение АД из-за положительного внутригрудного давления, которое сопровождается усугублением нарушения наполнения сердца. При отсутствии клинических признаков тампонады (повышенного венозного давления и парадоксального пульса) ультразвуковая констатация умеренного или выраженного перикардialного выпота и даже диастолического коллапса правых камер сердца не является прямым показанием к перикардиоцентезу. Не рекомендуется проводить дренаж перикарда у пациентов с нетравматическим перикардialным выпотом с коллапсом правых отделов сердца, если у них отмечается стабильное АД (систолическое > 110 мм рт. ст.) без парадоксального пульса (дыхательные вариации систолического АД < 10 мм рт. ст.). В то же время такой пациент должен находиться под тщательным наблюдением, так как добав-

ление даже небольшого количества перикардialной жидкости может привести к тампонаде.

При нарастании тяжести или изначально выраженных признаках тампонады жидкость из перикарда необходимо эвакуировать. Для успешного осуществления пункции конечно-диастолическое расстояние между листками перикарда перед правым желудочком по данным ЭхоКГ должно составлять не менее 1,0–1,5 см. Перикардиоцентез иногда позволяет спасти больному жизнь, однако, он может вызывать аритмии и кровотечение в полость перикарда [36, 37]. Поэтому (за исключением жизненных показаний) проводить перикардиоцентез следует в условиях, где доступна специализированная помощь и есть условия для кардиореанимации.

Анализ перикардialной жидкости [1, 23]. В перикардialной жидкости, полученной при перикардиоцентезе, определяют число эритроцитов и лейкоцитов, проводят ее цитологическое исследование для диагностики новообразований, определяют триглицериды. При экссудативном выпоте относительная плотность перикардialной жидкости составляет 1,018–1,20 г/л, содержание белка — выше 30 г/л; реакция Ривальта — положительная, из лейкоцитов преобладают нейтрофилы и лимфоциты; атипичные клетки определяют при опухолевом перикардите, LE-клетки — при системной красной волчанке. Транссудат отличается прозрачностью, бедностью форменными элементами крови, цвет — соломенно-желтый, относительная плотность < 1,018 г/л, содержание белка < 3%, реакция Ривальта отрицательная. Также определяют pH, концентрацию глюкозы, лактатдегидрогеназы, общего белка. Однако, диагностическая ценность этих анализов невысока. Перикардialную жидкость исследуют микроскопически на возбудители, производят посев на флору. Результаты ПЦР или повышение содержания аденозиндезаминазы > 30–40 Ед/л помогают идентифицировать туберкулез.

При констриктивном перикардите у пациентов с острым началом болезни на ранних стадиях симптомы и признаки констрикции могут исчезнуть только на фоне консервативной терапии. При хронической констрикции выполняют хирургическое удаление перикарда (*перикардиотомию*), широкую резекцию как его висцерального, так и париетального листков [3, 7, 31]. Риск этой операции высок, смертность составляет 6–12% даже в специализированных центрах [38, 39]. Полная нормализация сердечной гемодинамики после операции отмечается лишь у 60% пациентов [40]. Перикардиотомия может быть неэффективной из-за неполного удаления перикарда, наличия субэпикардialного кардиосклероза, повреждения коронарных артерий.

Тактика ведения пациентов с острым перикардитом

У большинства пациентов острый перикардит имеет короткое и благоприятное течение и хорошо поддается лечению НПВП. Симптоматика сохраняется менее 2 нед; если выпот небольшой или умеренный, он рассасывается в течение 1 нед без осложнений. Специальных правил ведения и лечения перикардитов нет. Всем пациентам с подтвержденным или предполагаемым поражением перикарда рекомендуется проведение ЭхоКГ. Повторное ультразвуковое исследование не показано пациентам с благоприятным течением, но может быть проведено в случае рецидива выпота или при подозрении на раннюю констрикцию. Магнитно-резонансное исследование сердца назначают, если предполагаемый выпот не определяется при ЭхоКГ, и когда предполагается специфическая локализация выпота [41]. В большинстве случаев нет необходимости в госпитализации для диагностики и лече-

ния, а также в последующем наблюдении, за исключением случаев рецидива или появления новых симптомов. Пациент может быть госпитализирован для диагностики и назначения терапии и выписан через 24–48 ч под амбулаторное наблюдение при отсутствии факторов риска и уменьшении боли. Признаки плохого прогноза: температура тела выше 38°C, подострое начало (симптомы развиваются в течение нескольких недель), иммунодефицитные состояния, перикардит, связанный с травмой, антикоагулянтная терапия в анамнезе, миоперикардит (перикардит с клиническими или серологическими признаками вовле-

чения миокарда), большой объем выпота, тампонада сердца, отсутствие эффекта от НПВП [1, 31, 32]. У пациентов с одним и более из перечисленных симптомов повышается риск серьезных осложнений, включая смерть от тампонады и гнойного перикардита.

Таким образом, знание о широкой распространенности и обоснованное использование современных методов диагностики на сегодняшний день позволяют выявить воспалительные заболевания перикарда на ранних этапах, что дает возможность вовремя назначить патогенетическое лечение и снизить частоту развития осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maisch B., Seferovich P., Ristich A. et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary. The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology // *European Heart J.* — 2004. — V. 25, № 7. — P. 587–610.
2. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. Руководство для врачей. Т. 2. — М.: Медицина, 1987. — 480 с.
3. Хоффман Дж., Стенгер П. Болезни перикарда. Детская кардиология / Под ред. Дж.Хоффмана. Пер. с англ. — М.: Практика, 2006. — С. 404–414.
4. Spodick D. Infectious pericarditis. The pericardium: a comprehensive textbook. — New York: Marcel Dekker, 1997. — P. 260–290.
5. Maisch B., Outzen H., Roth D. et al. Prognostic determinants in conventionally treated myocarditis and perimyocarditis — focus on antimyolemmal antibodies // *Eur. Heart J.* — 1991. — № 12. — P. 81–87.
6. Chen Y., Brennessel D., Walters J. et al. Human immunodeficiency virus-associated pericardial effusion: report of 40 cases and review of literature // *Am. Heart J.* — 1999. — V. 137, № 3. — P. 516–521.
7. Шевченко Ю.Л., Кучеренко А.Д. Перикардит. Диагностика, лечение и профилактика. — СПб.: Наука, 1999. — 192 с.
8. Goodman L. Purulent pericarditis // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* — 2000. — V. 2, № 4. — P. 343–350.
9. Keersmaekers T., Elshot S., Sergeant P.T. Primary bacterial pericarditis // *Acta Cardiol.* — 2002. — V. 57, № 5. — P. 387–389.
10. Pericardial diseases / Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. Heart disease. 6th ed. — Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders, 2001. — P. 1823–1876.
11. Long R., Younes M., Patton N. et al. Tuberculous pericarditis: long-term outcome in patients who received medical therapy alone // *Am. Heart J.* — 1989. — V. 117, № 5. — P. 1133–1139.
12. Fowler N. Tuberculous pericarditis // *JAMA.* — 1991. — V. 266, № 1. — P. 99–103.
13. Панченко В.М., Корытников К.И., Дедова О.А. Перикардиты (по материалам многопрофильной больницы) // *Клиническая медицина.* — 1998. — № 5. — С. 28–31.
14. Maksimovich R., Seferovich P., Ristich A., et al. Cardiac imaging in rheumatic diseases // *Rheumatology.* — 2006. — V. 45 (Suppl. 4). — P. 26–31.
15. Maisch B., Berg P., Kochsiek K. Clinical significance of immunopathological findings in patients with post-pericardiotomy syndrome. I. Relevance of antibody pattern // *Clin. Exp. Immunol.* — 1979. — № 38. — P. 189–197.
16. Clapp S., Garson A., Gutgesell H. et al. Postoperative pericardial effusion and its relation to postpericardiotomy syndrome // *Pediatrics.* — 1980. — № 66. — P. 585.
17. Sugiura T., Takehana K., Hatada K. et al. Pericardial effusion after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in first Q-wave acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — № 81. — P. 1090–1093.
18. Spodick D. Post-myocardial infarction syndrome (Dressler's syndrome) // *ACC Curr. J. Rev.* — 1995. — № 4. — P. 35–37.
19. Spodick D. Drug- and toxin-related pericardial disease // *The pericardium: a comprehensive textbook.* 2nd ed. — New York: Marcel Dekker, 1997. — P. 411–416.
20. Rostand S., Rutsky E. Pericarditis in end-stage renal disease // *Cardiol. Clin.* — 1990. — № 8. — P. 701–706.
21. Gunukula S., Spodick D. Pericardial disease in renal patients // *Semin. Nephrol.* — 2001. — V. 21, № 1. — P. 52–57.
22. Vaitkus P., Herrmann H., LeWinter M. Treatment of malignant pericardial effusion // *JAMA.* — 1994. — V. 272, № 1. — P. 59–64.
23. Воробьев А.С., Бутаев Т.Д. Клиническая эхокардиография у детей и подростков: руководство для врачей. — СПб.: Специальная литература, 1999. — 423 с.
24. Rondanini G., de Panizza G., Bollati A. et al. Congenital hypothyroidism and pericardial effusion // *Horm. Res.* — 1991. — V. 35, № 1. — P. 41–44.
25. Werder E., Torresani T., Navratil F. et al. Pericardial effusion as a sign of acquired hypothyroidism in children with Down syndrome // *Eur. J. Pediatr.* — 1993. — V. 152, № 5. — P. 397–398.
26. Ristic A., Seferovic P., Ljubic A. et al. Pericardial disease in pregnancy // *Herz.* — 2003. — V. 28, № 3. — P. 209–215.
27. Tollens T., Casselman F., Devlieger H. et al. Fetal cardiac tamponade due to an intrapericardial teratoma // *Ann. Thorac. Surg.* — 1998. — V. 66, № 2. — P. 59–60.
28. Kentsch M., Doring V., Rodemerk U. et al. Primary chylopericardium — stepwise diagnosis and therapy of a differentially important illness // *Z. Kardiol.* — 1997. — № 86. — P. 417–422.
29. Denfield S., Rodriguez A., Miller-Hance W. et al. Management of postoperative chylopericardium in childhood // *Am. J. Cardiol.* — 1989. — V. 63, № 18. — P. 1416–1418.
30. Little W., Freeman G. Pericardial disease // *Circulation.* — 2006. — V. 113, № 12. — P. 1622–1632.
31. Lange R., Hillis D. Acute pericarditis // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 351, № 21. — P. 2195–2202.
32. Imazio M., Bobbio M., Cecchi E. et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis. Results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial // *Circulation.* — 2005. — V. 112, № 13. — P. 2012–2016.
33. Белозеров Ю.М., Грознова О.С., Довгань М.И. Рецидивирующие перикардиты у детей, эффективность лечения колхицином // Тезисы V Всероссийского Конгресса «Детская кардиология 2008». — М., 2008. — С. 74.
34. Maisch B., Ristich A.D., Pankuweit S. Intrapericardial treatment of autoreactive pericardial effusion with triamcinolone: the way to avoid side effects of systemic corticosteroid therapy // *Eur. Heart J.* — 2002. — V. 23, № 19. — P. 1503–1508.
35. Вилкенсхоф У., Крук И. Справочник по эхокардиографии: Пер. с нем. — М.: Медицинская литература, 2007. — 240 с.
36. Tsang T., Enriquez-Sarano M., Freeman W. et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years // *Mayo Clin. Proc.* — 2002. — V. 77, № 5. — P. 429–436.
37. Чичкова М.А. Патогенез и диагностика асептического перикардита: учебно-методическое пособие. — Астрахань: АГМА, 2006. — 90 с.
38. Sagrista-Sauleda J., Angel J., Permanyer-Miralda G. et al. Long-term follow-up of idiopathic chronic pericardial effusion // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — V. 341, № 27. — P. 2054–2059.
39. Ling L., Oh J., Schaff H. et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy // *Circulation.* — 1999. — V. 100, № 13. — P. 1380–1386.
40. Senni M., Redfield M., Ling L. et al. Left ventricular systolic and diastolic function after pericardiectomy in patients with constrictive pericarditis: Doppler echocardiographic findings and correlation with clinical status // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1999. — V. 33, № 5. — P. 1182–1188.
41. Mulvagh S., Rokey R., Vick G. et al. Usefulness of nuclear magnetic resonance imaging for evaluation of pericardial effusions, and comparison with two-dimensional echocardiography // *Am. J. Cardiol.* — 1989. — V. 64, № 16. — P. 1002–1009.

С.В. Сидоренко

Национальное агентство клинической фармакологии и фармации, Москва

Пневмококковые инфекции снова в центре внимания

Контактная информация:

Сидоренко Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии и клинической химиотерапии Российской медицинской академии последипломного образования, главный специалист Лабораторного департамента Национального агентства по клинической фармакологии и фармации

Адрес: 115088, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 8, **тел.:** (495) 933-95-95, **e-mail:** sidorserg@yandex.ru

Статья поступила: 15.04.2009 г., **принята к печати:** 01.06.2009 г.

В статье приведены общие сведения о пневмококковой инфекции у детей, ее распространенности, клинических формах, особенностях серотипового состава пневмококков и его влияния на клинические проявления пневмококковой инфекции и эффективность вакцинации. Оценены перспективы профилактики пневмококковой инфекции в России с использованием пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины.

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

82

Пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*) относятся к постоянным спутникам человечества. Чаще всего бактерии обнаруживаются в нестерильных отделах дыхательных путей, но встречаются и в других локусах организма человека. Ребенок сталкивается с этими бактериями с первых дней и месяцев жизни, но до возраста 5–6 мес он, как правило, мало восприимчив к колонизации и инфекции благодаря наличию материнского иммунитета. Определенную протективную роль играет грудное вскармливание. По мере затухания материнского иммунитета восприимчивость повышается, колонизация верхних дыхательных путей становится практически неизбежной, возрастает вероятность клинически выраженных инфекций.

Пневмококки способны вызывать широкий круг инфекций. К легким и склонным к спонтанному разрешению относят острый отит, синусит, обострение хронического бронхита, к более тяжелым — пневмонии, а к наиболее тяжелым — менингиты. Крайне редко пневмококки вызывают артриты, перитониты, а также инфекции кожи и мягких тканей. Известны случаи выделения пневмококков из урогенитального тракта.

Случаи, при которых возбудитель удается выделить из крови (бактериемия), объединяют в группу инвазивных

инфекций. Пневмококковая бактериемия является одной из частых причин высокой лихорадки и общего тяжелого состояния у детей без явных очагов инфекции.

В настоящее время невозможно выделить какую-либо одну причину, в силу которой попадание пневмококков в дыхательные пути приводит к развитию клинически выраженных инфекций. В общем, можно сказать о нарушении тонкого баланса между факторами неспецифической резистентности макроорганизма и факторами вирулентности бактерий.

К важнейшим факторам вирулентности пневмококков относится полисахаридная капсула, препятствующая фагоцитозу. В зависимости от особенностей ее строения выделяют 91 серотип пневмококков. С отдельными серотипами связан различный уровень вирулентности микроорганизмов, способность индуцировать воспалительную реакцию и специфические клинические проявления. В недавно опубликованном когортном исследовании показано, что инвазивные инфекции, вызываемые серотипами 31, 11A, 35F, 17F, 3, 16F, 19F, 15B и 10A, сопровождаются достоверно большей летальностью в сравнении с серотипом 1 [1]. Кроме того, известно, что частота распространения отдельных серотипов в различных географических регионах отличается.

S.V. Sidorenko

National Agency of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Moscow

Pneumococcal infection — in the centre of attention again

This article presents a general review on pneumococcal infection, its prevalence, clinic types in children in Russia and worldwide. Description of *S. pneumoniae* serotypes' distribution and its influence at clinical manifestation of pneumococcal infection and vaccination effectiveness is provided. Author evaluates perspectives of pneumococcal infection prevention by vaccination with pneumococcal conjugated 7-valent vaccine in Russia.

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

Формирование типоспецифического иммунитета после первого контакта (колонизации или заболевания) предотвращает повторную колонизацию пневмококками соответствующего серотипа, и клинически выраженные заболевания. Однако, типоспецифический иммунитет не защищает от инфицирования другими серотипами пневмококков. Таким образом, со значительной долей условности можно сказать, что пневмококки представляют собой группу различных микроорганизмов.

Из-за значительного серотипового разнообразия пневмококковые инфекции развиваются в любом возрасте, но наибольшую их частоту отмечают у детей первых 2-х лет жизни и у пожилых людей старше 65 лет. Причиной высокой частоты заболеваемости пневмококковыми инфекциями детей младших возрастных групп, скорее всего, является определенная незрелость факторов неспецифической резистентности и отсутствие специфического антипневмококкового иммунитета.

Одним из важнейших факторов, способствующих распространению пневмококковых инфекций у детей, является пребывание в дошкольных учреждениях. Близкий контакт между детьми в этих учреждениях приводит к крайне высокому уровню колонизации пневмококков (до 30–50%) и повышению риска развития клинически выраженных заболеваний различной степени тяжести [2–4].

У старших детей и в зрелом возрасте защитная эффективность неспецифического иммунитета выше, кроме этого, в отношении части серотипов формируется специфический иммунитет. В совокупности эти факторы приводят к снижению заболеваемости пневмококковыми инфекциями в указанных возрастных группах. В пожилом возрасте неспецифическая резистентность снижается и вероятность развития заболеваний при инфицировании теми серотипами пневмококков, к которым отсутствует специфический иммунитет, возрастает.

Эпидемиологические исследования выявили ряд факторов риска, предрасполагающих к развитию инвазивных пневмококковых инфекций [5], подавляющее большинство из них связано с врожденными или приобретенными иммунодефицитами.

Факторы высокого риска (сопровождаются заболеваемостью более 150 случаев на 100 тыс.) перечислены ниже:

- Возраст менее 24 мес.
- Серповидно-клеточная анемия.
- Врожденная или приобретенная дисфункция селезенки.
- ВИЧ-инфекция.
- Кохлеарные импланты.

Предполагаемые факторы высокого риска (для которых частота инфекций не определена):

- Врожденные Т- и В-клеточные иммунодефициты, дефицит компонентов комплемента, нарушения фагоцитоза.
- Хронические (особенно врожденные) сердечно-сосудистые заболевания.
- Хронические легочные заболевания (включая астму на фоне лечения высокими дозами кортикостероидов).
- Хроническая почечная недостаточность.
- Иммуносупрессивная или лучевая терапия.
- Сахарный диабет.
- Нарушения ликвородинамики (врожденные или послеоперационные).

Иногда к факторам риска причисляют также недоношенность, курение табака (как пассивное, так и активное).

Распространенность и социальная значимость пневмококковых инфекций. Оценка частоты пневмококковых инфекций представляет собой достаточно сложную задачу. Для выявления истинной роли пневмококковых инфекций

необходим общий высокий уровень здравоохранения, налаженная система медицинской статистики и, самое главное, доступная и эффективная микробиологическая диагностика. К сожалению, недостаточная оснащенность многих микробиологических лабораторий в Российской Федерации не позволяет проводить эффективное выявление пневмококковых инфекций.

Отсутствие надежной информации о частоте пневмококковых инфекций приводит к недооценке их значимости широкой врачебной общественностью и, прежде всего, педиатрами.

Пневмококковый менингит. Среди всех причин бактериальных менингитов пневмококки занимают третье место. По данным обзора [6] средняя частота пневмококковых менингитов в странах Западной Европы у детей в возрасте до 2-х лет составляет 8,7 случаев на 100 тыс. В США, в период до внедрения в медицинскую практику пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины (ПКВ7), частота пневмококковых менингитов у детей в возрасте до 2-х лет составляла 10,16 случаев на 100 тыс. [7].

В Российской Федерации обязательной регистрации подлежат только случаи менингококковой инфекции. В период с 2003 по 2007 гг. в Москве и Санкт-Петербурге на пневмококковые менингиты приходилось от 3,7% до 27,7% из всех бактериальных менингитов. Однако, заболеваемость пневмококковыми менингитами в различных возрастных группах изучена недостаточно.

Так, Белошицкий Г.В., Королева И.С. и Чистякова Г.Г. (2005 г.) приводят данные о заболеваемости пневмококковым менингитом с 2001 по 2003 гг. для всего населения Москвы в целом, для взрослых и для детей в возрасте до 14 лет. Эти показатели составляют, соответственно, 0,8; 0,83 и 0,53 на 100 тыс. [8]. При этом авторы отмечают, что наибольшая заболеваемость приходится на лица в возрасте от 25 до 64 лет. В Санкт-Петербурге заболеваемость пневмококковыми менингитами в период с 2002 по 2008 гг. колебалась в пределах 0,4–2,9 случаев на 100 тыс. населения (неопубликованные данные, Крайнова Т.И., 2009). Данные о заболеваемости пневмококковыми менингитами в наиболее уязвимой категории детей в возрасте до 2-х лет отсутствуют. В то же время, по экспертной оценке В.К. Таточенко, частота пневмококковых менингитов у детей в возрасте 0–5 лет в Российской Федерации составляет 8 случаев на 100 тыс.

Инвазивные пневмококковые инфекции. В странах Европейского Союза минимальную частоту инвазивных пневмококковых инфекций отмечали в Швеции (9,4 случаев на 100 тыс.), максимальную (104 случая на 100 тыс.) — в Бельгии. В США в довакцинальный период частота инвазивных инфекций составляла 188 случаев на 100 тыс. населения [9, 10].

В Российской Федерации реальные данные о частоте инвазивных пневмококковых инфекций отсутствуют. В некоторых регионах введен учет пневмококковых пневмоний, септицемии и менингита. Однако, среди эпидемиологов и клиницистов понятие «инвазивная пневмококковая инфекция» до сих пор не прижилось и не распространено. В системе эпидемиологического надзора в Российской Федерации отсутствует определение случая инвазивной пневмококковой инфекции.

Важнейшей причиной недостаточной информированности российских врачей об инвазивных пневмококковых инфекциях является ограниченная доступность современной микробиологической диагностики. Для выявления инвазивной инфекции необходимо проведение исследования крови на стерильность, при этом надежные результаты удастся получить лишь при использовании современных автоматизированных анализаторов. Надо признать, что посев крови на

стерильность у детей с высокой лихорадкой в приемном покое стационаров производится редко.

Пневмонии. Оценка заболеваемости пневмококковыми пневмониями крайне затруднительна, что связано с трудностями этиологической диагностики и организационными трудностями в регистрации случаев, не потребовавших госпитализации. В ряде стран имеются данные об общей частоте внебольничных пневмоний без расшифровки этиологии.

В США, в «довакцинальный» период среди детей в возрасте до 2-х лет ежегодно в среднем отмечали 1250 случаев госпитализации с диагнозом пневмония на 100 тыс., а среди детей в возрасте от 2 до 4-х лет — 410 случаев на 100 тыс. [11].

В Европе данные о частоте пневмоний доступны только в некоторых странах у взрослых. Так в Испании, Франции и Великобритании этот показатель в начале XXI века варьировал от 160 до 1080 случаев на 100 тыс. [12], а в Германии от 370 до 1010 [13].

Этиологическая роль пневмококков в развитии пневмоний сильно различается между отдельными исследованиями. Как правило, этиологическую структуру пневмоний удается расшифровать не более чем в 60% случаев, при этом среди расшифрованных случаев на долю пневмококков приходится от 11% до 60% [12]. Известны также некоторые возрастные закономерности в этиологии внебольничных пневмоний: в возрасте до 4–5 лет преобладают пневмококки, в более позднем возрасте возрастает роль атипичных патогенов (*Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*); в зрелом возрасте вновь возрастает роль пневмококков.

В Российской Федерации данные о частоте пневмоний в целом, и у детей младших возрастных групп крайне ограничены. Так, по неопубликованным данным Кокаревой Т.Г., в С.-Петербурге в период 2003–2007 гг. частота пневмоний у детей в возрасте от 0 до 12 мес колебалась в пределах 488–1019 случаев на 100 тыс., а у детей в возрасте от 0 до 14 лет — в пределах 648–918 случаев на 100 тыс. На основании экстраполяции данных о частоте заболеваемости пневмонией и вероятной этиологии этой нозологической формы В.К. Таточенко приводит следующие расчетные данные о распространенности пневмококковых инфекций в России: частота пневмококковых пневмоний у детей в возрасте от 1 мес до 15-ти лет составляет 490 случаев на 100 тыс., а в возрасте от 1 мес до 4-х лет — 1060 случаев на 100 тыс.

Инфекции верхних дыхательных путей. К наиболее частым бактериальным инфекциям верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 6 до 18 мес относится острый средний отит. Пневмококки вызывают до 50% случаев этого заболевания, далее следуют *Haemophilus influenzae* (30–15%) и *Moraxella catarrhalis* (5–15%). В США по расчетным данным ежегодно регистрируют до 5 млн случаев острого отита пневмококковой этиологии. Данные о заболеваемости острым отитом в других регионах ограничены.

Профилактика пневмококковых инфекций

Высокая социальная значимость пневмококковых инфекций требует разработки и реализации профилактических мероприятий. Мировой опыт показывает, что наиболее надежным и эффективным средством профилактики является вакцинация.

Потребность в антипневмококковых вакцинах стала особенно заметной в последние десятилетия на фоне быстрого распространения среди пневмококков антибактериальной резистентности. Главной движущей силой в распространении резистентности является массовое применение антибиотиков, прежде всего, по таким показаниям, как

респираторные инфекции у детей. Эффективная антипневмококковая вакцинация может обеспечить снижение потребления антибиотиков за счет снижения заболеваемости.

Капсульные полисахариды являются основными протективными антигенами пневмококков. Их разнообразие существенно затрудняет разработку эффективной вакцины. Создание вакцины, содержащей 91 вариант пневмококковых полисахаридов, представляется мало реальным. Более перспективным направлением оказалось создание вакцины, содержащей ограниченное количество полисахаридных антигенов. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что на глобальном уровне более 80% наиболее тяжелых инвазивных заболеваний вызываются 20 серотипами, а 13 серотипов вызывают 70–75% заболеваний [14].

Первой антипневмококковой вакциной была 14-валентная полисахаридная, вошедшая в медицинскую практику в 1977 г. В 1983 г. в практику была внедрена 23-валентная полисахаридная вакцина (PPV23). В состав PPV23 входят очищенные капсульные полисахариды наиболее распространенных серотипов (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F и 33F). К основным недостаткам этой вакцины относятся низкая иммуногенность у одного из наиболее уязвимых контингентов — детей в возрасте до 2-х лет, а также неспособность индуцировать иммунологическую память, поскольку полисахариды относятся к Т-независимым антигенам.

Указанных недостатков удалось избежать при создании вакцины ПКВ7. В состав этой вакцины входят капсульные полисахариды серотипов 4, 6B, 9V, 14, 19F и 23F, а также олигосахарид серотипа 18C, конъюгированные с белком CRM197 нетоксигенных коринебактерий дифтерии. Благодаря конъюгированию полисахаридов с белком вакцина индуцирует Т-зависимый иммунный ответ, иммунологическую память и протективный иммунитет, начиная с 2-месячного возраста. По данным ВОЗ на август 2008 г. ПКВ7 была зарегистрирована более чем в 90 странах, в 26-ти включена в национальные схемы иммунизации. На май 2009 г. ПКВ7 включена в национальные программы иммунизации 35 стран. В настоящее время проводятся исследования 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ13).

Наиболее полно эффективность ПКВ7 документирована в США, где эта вакцина доступна с 2000 г. К 2006 г. более 77,4% детей в возрасте от 19 до 35 мес получили 4 и более доз вакцины ПКВ7, а 91,4% — три и более дозы (Immunization coverage in the United States: coverage with individual vaccines by state and local area, 2008. National Center for Immunization and Respiratory Disease, 2009).

Опыт применения ПКВ7 показал, что эффективность вакцины превзошла самые смелые ожидания. Наиболее важным результатом массовой вакцинации оказалось снижение частоты самых тяжелых пневмококковых инфекций — менингитов и инвазивных инфекций в целом.

Так, в США в период с 1998–1999 по 2004–2005 гг. общая частота пневмококковых менингитов снизилась с 1,13 до 0,79 случаев на 100 тыс. населения, при этом заболеваемость среди детей до 2-х лет снизилась на 64% (от 10,16 до 3,66 случаев на 100 тыс.) [7]. Вполне естественно, что снижение заболеваемости происходило, в основном, за счет инфекций, вызываемых серотипами пневмококков, включенными в состав ПКВ7 («вакцинные» серотипы), при этом наблюдался некоторый подъем заболеваемости за счет так называемых «невакцинных» серотипов.

Снижение заболеваемости касалось и всей группы инвазивных пневмококковых инфекций. В довакцинальный пе-

УНИКАЛЬНЫЙ МИРОВОЙ ОПЫТ ВНУШАЕТ УВЕРЕННОСТЬ

Документально подтвержденная эффективность вакцины против пневмококковой инфекции



Превенар

Вакцина Пневмококковая Полисахаридная
Конъюгированная Адсорбированная
ДОВЕРЯ ОПЫТУ

Превенар предназначен для активной иммунизации детей в возрасте от 2 месяцев до 5 лет с целью профилактики заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F и 23F (включая сепсис, менингит, пневмонию, бактериемию и острый средний отит)¹

- Высокая иммуногенность²
- Доказанная клиническая и эпидемиологическая эффективность³⁻⁸
- Документированный популяционный эффект²
- Проверенный профиль безопасности⁵

Список литературы: 1. Инструкция по применению препарата Превенар, одобренная Роспотребнадзором 17 ноября 2008 года, приказ № 01-11/175-08. Регистрационное удостоверение № ЛСР-000556/09 от 29.01.2009 г. 2. Siber GR, et al. Vaccine. 2007; 25: 3816-3826 3. Eskola J, et al., N Engl J Med. 2001; 344:403-409. 4. Dubos F et al, Arch Dis Child.2007;92:1009-1012. 5. Black S, et al. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19:187-195. 6. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. 2008; 57(No. 6):141-168. 7. Kellner JD, et al. CMAJ. 2005; 173:1149-1151. 8. Bjornson G, et al. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:540-542.

ООО «Вайет»
109004, Россия, Москва, ул. Станиславского, 21, стр. 2
Тел: +7 495 642 80 03 Факс: +7 495 641 16 15

Wyeth

риод у детей в возрасте до 5-ти лет заболеваемость была на уровне около 100 случаев на 100 тыс., после внедрения вакцины этот показатель снизился до 22–23 случаев на 100 тыс. [15]. Как и при менингитах, снижение произошло, в основном, за счет «вакцинных» серотипов и сопровождалось некоторым увеличением заболеваемости, вызываемой «невакцинными» серотипами (в основном, серотипом 19A). Заболеваемость пневмонией после внедрения вакцинации также снизилась [16]. Показано, что частота госпитализаций по поводу пневмонии у детей в возрасте до 2-х лет снизилась с 12,5 случаев на 1000 (довакцинальный период) до 8,1 на 1000 [11].

Применение ПКВ7 привело к снижению приблизительно на 7% заболеваемости самой распространенной инфекцией — острым средним отитом. Снижение заболеваемости отитом оказалось не столь выраженным, как было отмечено для других нозологических форм, что объясняется полиэтиологичностью заболевания.

Несмотря на то, что ПКВ7 применялась в США только у детей, оказалось, что массовая вакцинация обеспечивает и так называемый «популяционный» эффект. Снижение заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями было выявлено и в других возрастных группах, прежде всего, среди пожилых лиц.

Среди лиц старше 65 лет после начала массовой вакцинации общая частота инвазивных пневмококковых инфекций снизилась на 37%, при этом частота заболеваний, вызываемых «вакцинными» серотипами, снизилась на 65% при некотором повышении частоты заболеваний, вызываемых «невакцинными» серотипами. Снижение заболеваемости в старших возрастных группах населения, скорее всего, связано со снижением частоты носительства пневмококков у детей, которые являлись источником инфекции для своих пожилых родственников [17].

Не менее важным непрямым эффектом массовой вакцинации детей оказалось снижение частоты антибактериальной резистентности пневмококков, выявленное в Канаде и в некоторых других регионах. Частота устойчивости к пенициллину после начала кампании по вакцинации детей снизилась с 14% до 4,6%, а к макролидам — с 8,8% до 5,8% [18].

Таким образом, применение ПКВ7 оказывает комплексный эффект на эпидемиологию пневмококковых инфекций. Ключевым моментом оказывается снижение частоты носительства пневмококков (прежде всего, «вакцинных» серотипов) среди детей младших возрастных групп. Это приводит к непосредственному снижению риска развития инфекции у привитых детей и оказывает не прямой эффект на риск развития заболевания у непривитых — как детей, так и взрослых, — за счет снижения вероятности колонизации.

В странах Европейского Союза ПКВ7 доступна с 2001 г., а ее широкое применение в большинстве стран началось с 2005 г. По состоянию на декабрь 2008 г. ПКВ7 применяется в 24 из 32 стран Союза, при этом в 22 странах вакцина включена в Национальные календари прививок, а вакцинация финансируется государством. В 9-ти странах государство финансирует применение вакцины только у детей, относящихся к группам риска [19]. К настоящему времени появились первые данные об эффективности вакцины в отдельных странах [20].

В то же время необходимо отметить, что в практике применения ПКВ7 существуют несколько спорных моментов. Прежде всего, обсуждается вопрос о том, насколько полно вакцина покрывает серотипы, циркулирующие в каждом конкретном географическом регионе (стране), и как это может отразиться на эффективности вакцинации. Изначально

вакцина конструировалась на основании данных о распространении отдельных серотипов на территории США, Австралии, ряде стран Африки и Европы. ПКВ7 покрывала более 80% серотипов, циркулирующих в США и Австралии. В Европе процент перекрытия оказывается несколько ниже (более 70% перекрытия), а в странах Азии и Африки колеблется в пределах 40–60%.

Накопленные данные об эффективности ПКВ7 позволили ВОЗ рекомендовать эту вакцину для включения в Национальные календари прививок во всех странах независимо от наличия данных о серотиповом составе пневмококков [21].

Вторым сложным моментом является изменение серотипового состава пневмококков, наблюдаемое после начала массовой иммунизации. Как уже отмечалось выше, на фоне снижения заболеваемости инфекциями, вызываемыми «вакцинными» серотипами, отмечается возрастание роли «невакцинных» серотипов (эффект замещения). На сегодняшний день этот прирост мало влияет на общее снижение заболеваемости, однако, определенное беспокойство вызывает распространение отдельных серотипов, характеризующихся множественной антибактериальной резистентностью. Наибольшее беспокойство на сегодняшний день вызывает распространение серотипа 19A [22–24]. С биологической точки зрения эффект замещения следует рассматривать как признак эффективности вакцины, однако, существуют риск, что в будущем заболеваемость за счет «невакцинных» серотипов поднимется.

Наиболее логичным решением этой проблемы является изменение состава вакцины в зависимости от меняющегося серотипового состава. На сегодняшний день завершаются испытания 13-валентной вакцины, содержащей полисахариды 1, 5, 7F, 3, 6A и 19A серотипов. Включение в состав 13-валентной вакцины серотипа 19A представляется особенно важным.

Оценивая более отдаленные перспективы развития вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций, прежде всего, следует подчеркнуть необходимость налаживания системы наблюдения за распространенностью пневмококковых инфекций и динамикой серотипового состава пневмококков. Данные о динамике серотипового состава пневмококков позволяют своевременно менять состав вакцины. Существуют также определенные перспективы разработки вакцин, основанных на использовании белковых видоспецифичных антигенов.

Перспективы профилактики пневмококковых инфекций в России

В современной демографической ситуации Россия как страна, располагающая значительными материальными и интеллектуальными ресурсами, должна принимать все возможные меры для улучшения состояния здоровья детей.

Несмотря на отсутствие надежных данных о распространенности в России основных нозологических форм пневмококковых инфекций, есть все основания полагать, что по этим показателям наша страна вряд ли существенно отличается от близких по социально-экономическому уровню стран Восточной Европы. Имеющиеся ограниченные данные и расчеты подтверждают крайне негативное влияние пневмококковых инфекций на здоровье детей Российской Федерации.

Следует признать, что в вопросе профилактики пневмококковых инфекций Россия существенно отстала от других стран. Разрешенная к применению в РФ 23-валентная полисахаридная вакцина не обеспечивает защиту самого уязвимого контингента — детей в возрасте до 2-х лет. Реги-

страция в РФ вакцины ПКВ7 открывает возможности резкого повышения эффективности профилактики пневмококковых инфекций.

Необходимо четко представлять, что реальная профилактическая эффективность может быть получена лишь при массовой вакцинации и охвате подавляющей части детского населения. Для реализации этой задачи ПКВ7 должна быть включена в Национальный календарь прививок. Поэтапное внедрение вакцины (например, начиная с детей, относящихся к категориям повышенного риска) не может обеспечить реального популяционного эффекта.

Накопленный к настоящему времени опыт свидетельствует о безопасности и хорошей переносимости ПКВ7. В 10–20% случаев в месте введения наблюдают местные

реакции, несколько чаще (до 40%) отмечают повышение температуры тела, тяжелые реакции крайне редки. ПКВ7 можно применять с другими вакцинами, включенными в Национальный календарь иммунизации РФ (за исключением БЦЖ).

Отсутствие в настоящее время исчерпывающих данных о серотиповом составе пневмококков, циркулирующих на территории РФ, не является препятствием для начала массовой вакцинации. В то же время, учитывая динамичность серотипового состава пневмококков, для оценки эффективности вакцинации и своевременной корректировки серотипового состава вакцины необходимо налаживать эффективную систему наблюдения за пневмококковыми инфекциями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Harboe Z.B., Thomsen R.W., Riis A. et al. Pneumococcal Serotypes and Mortality following Invasive Pneumococcal Disease: A Population-Based Cohort Study // *PL. Med.* — 2009. — V. 6, № 5. — e1000081.
2. Regev-Yochay G., Raz M., Dagan R. et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings // *Clin Infect Dis.* — 2004. — V. 38, № 5. — P. 632–639.
3. Syrogiannopoulos G.A., Grivea I.N., Davies T.A. et al. Antimicrobial use and colonization with erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Greece during the first 2 years of life // *Clin Infect Dis.* — 2000. — V. 31, № 4. — P. 887–893.
4. Nunes S., Sa-Leao R., Carrico J. et al. Trends in drug resistance, serotypes, and molecular types of *Streptococcus pneumoniae* colonizing preschool-age children attending day care centers in Lisbon, Portugal: a summary of 4 years of annual surveillance // *J. Clin. Microbiol.* — 2005. — V. 43, № 3. — P. 1285–1293.
5. Alter S.J. Pneumococcal infections // *Pediatr Rev.* — 2009. — V. 30, № 5. — P. 155–164.
6. Jefferson T., Ferroni E., Curtale F. et al. *Streptococcus pneumoniae* in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old // *Lancet Infect Dis.* — 2006. — V. 6, № 7. — P. 405–410.
7. Hsu H.E., Shutt K.A., Moore M.R. et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — V. 360, № 3. — P. 244–256.
8. Белошицкий Г.В., Королева И.С. Эпидемиологические особенности менингитов, обусловленных *S. pneumoniae* // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2005. — № 3. — С. 28–30.
9. Centers for Disease Control and Prevention. — 1999. Доступно на: <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports/spneu99.pdf>.
10. Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J. et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 348, № 18. — P. 1737–1746.
11. Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine United States, 1997–2006 MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2009. — V. 58, № 1. — P. 1–4.
12. Welte T., Kohnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network // *Semin Respir Crit Care Med.* — 2009. — V. 30, № 2. — P. 127–135.
13. Schnoor M., Hedicke J., Dalhoff K. et al. Approaches to estimate the population-based incidence of community acquired pneumonia // *J. Infect.* — 2007. — V. 55, № 3. — P. 233–239.
14. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper // *Wkly Epidemiol Rec.* — 2007. — V. 82, № 12. — P. 93–104.
15. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction-eight states, 1998–2005 MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2008. — V. 57, № 6. — P. 144–148.
16. Grijalva C.G., Nuorti J.P., Arbogast P.G. et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis // *Lancet.* — 2007. — V. 369, № 9568. — P. 1179–1186.
17. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease-United States, 1998–2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2005. — V. 54, № 36. — P. 893–897.
18. Tyrrell G.J., Lovgren M., Chui N. et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive *Streptococcus pneumoniae* pre- and post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000–2006 // *Vaccine.* — 2009. — V. 27, № 27. — P. 3553–3560.
19. De Carvalho Gomes H., Muscat M., Monnet D.L. et al. Use of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in Europe, 2001–2007 // *Euro Surveill.* — 2009. — V. 14, № 12.
20. Lepoutre A., Varon, E., Georges S. et al. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001–2006 // *Euro Surveill.* — 2008. — V. 13, № 35. — P. 18962. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18962> 2008;13(7–9).
21. Stratchounski L.S., Kozlov R.S., Appelbaum P.C. et al. Antimicrobial resistance of nasopharyngeal pneumococci from children from day-care centres and orphanages in Russia: results of a unique prospective multicentre study // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2006. — V. 12, № 9. — P. 853–866.
22. Reinert R.R., Filimonova O.Y., Al-Lahham A. et al. Mechanisms of macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from Russia // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2008. — V. 52, № 6. — P. 2260–2262.
23. Vorobieva V., Furberg A.S., Bazhukova T. et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among children in the Arkhangelsk region, Russia: prevalence, population structure and antibiotic resistance. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. — Barcelona, Spain, 2008. — P. 1711.
24. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization — WHO position paper. WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD. — 2007. — V. 82, № 12. — P. 93–104.
25. Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae*-Massachusetts, 2001–2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2007. — V. 56, № 41. — P. 1077–1080.
26. Sa-Leao R., Nunes S., Brito-Avo A. et al. Changes in pneumococcal serotypes and antibiotype carried by vaccinated and unvaccinated day-care centre attendees in Portugal, a country with widespread use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2009.
27. Reinert R.R. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae* // *Clinical Microbiology and Infection.* — 2009. — V. 15, № 3. — P. 7–11.

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Адалимумаб: новые возможности лечения ювенильного артрита

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: 27.04.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности адалимумаба в терапии 16 пациентов с различными вариантами ювенильного артрита, рефрактерного к стандартной иммуносупрессивной терапии и инфликсимабу. Лечение адалимумабом обеспечило развитие ремиссии суставного синдрома и увеита, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности заболевания, уменьшение степени инвалидизации, повышение качества жизни у всех больных. Переносимость препарата была удовлетворительной: за время наблюдения нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией, не зафиксировано.

Ключевые слова: дети, ювенильный артрит, лечение, увеит, адалимумаб.

Ювенильный артрит — является наиболее частым ревматическим заболеванием у детей и характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений заболевания [1]. Хроническое, неуклонно прогрессирующее течение ювенильного артрита приводит к быстрому развитию инвалидизации больных, снижению качества их жизни, социальной и психологической дезадаптации [2, 3]. Этиология ювенильного артрита до настоящего времени остается неизвестной. Достижение контроля над заболе-

ванием представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы его развития [4–6].

Особое значение в иммунопатогенезе хронических заболеваний человека принадлежит фактору некроза опухоли (ФНО) α . Этот цитокин способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы [6, 7]. Полагают, что это ключевой медиатор воспаления при увеитах [8]. Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО α свидетельствуют о том, что он может быть одним из основных медиаторов иммуновос-

Ye.I. Alekseeva, A.O. Lisitsyn, N.A. Karagulyan, O.L. Lomakina, S.I. Valieva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova, Ye.Yu. Gudkova, A.M. Chomakhidze, K.B. Isaeva

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

Adalimumab: new opportunities of rheumatoid arthritis treatment

This article presents the results of a trial, studying effectiveness and safety of adalimumab in treatment of 16 patients with different types of juvenile arthritis, refractory to standard immunosuppressive treatment and infliximab. The treatment with adalimumab provided the development of articular syndrome and uveitis remission, decreasing and normalization of laboratory indices of disease activity, lessening of disabling disorders rate, increase of quality of life in all patients. The tolerance to adalimumab was satisfactory: there was no any adverse event related to treatment.

Key words: children, juvenile arthritis, treatment, uveitis, adalimumab.

палительного процесса при ревматических заболеваниях и, следовательно, одной из важнейших мишеней для биологической терапии [9].

В настоящий момент на мировом фармацевтическом рынке зарегистрировано 3 ингибитора ФНО α : инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб. Последний занимает среди них особое положение [10]. Адалимумаб является генно-инженерным моноклональным антителом к ФНО α , полностью состоящим из человеческого белка. Адалимумаб блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО α . Препарат может применяться как в комбинации с метотрексатом, так и для монотерапии. Для адалимумаба характерна стабильность эффекта при многолетнем применении [11]. Адалимумаб является единственным зарегистрированным в России анти-ФНО препаратом для использования в амбулаторных условиях. Препарат зарегистрирован в США и странах Европы для лечения ревматоидного и псориатического артрита у взрослых, а также для лечения ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) у детей. В мире имеется большой положительный опыт применения адалимумаба для лечения воспалительных ревматических заболеваний, включая результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований [12, 13]. Первый опыт применения адалимумаба при ювенильном артрите был представлен в 2004 г. Daniel J.L. и соавт. [14]. В дальнейшем были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного, двойного слепого, плацебоконтролируемого 48-недельного исследования, в котором оценивалась эффективность и безопасность лечения адалимумабом. В ходе исследования отмечался положительный ответ на терапию согласно педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологов [15]. В ряде исследований показана высокая эффективность адалимумаба у детей с ювенильным артритом и увеитом, рефрактерным к стандартной противоревматической терапии [16, 17]. Недавно опубликованы результаты российского опыта применения адалимумаба в педиатрической практике [18, 19].

Учитывая высокую эффективность препарата адалимумаб у взрослых больных ревматоидным артритом, наличие тяжелых форм ювенильного артрита, торпидного к стандартным иммунодепрессантам и развитие вторичной неэффективности инфликсимаба, было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности адалимумаба у больных с ЮРА, резистентным к классическим иммунодепрессантам и со вторичной неэффективностью инфликсимаба.

В настоящее время в исследование включено 16 больных с различными вариантами ювенильного артрита и увеитом. Диагноз устанавливался на основании международной классификации болезней 10-го пересмотра. Возраст детей составил от 2,5 до 16 лет. У большинства больных был поздний юношеский артрит длительностью более 2-х лет. У 12 детей был диагностирован ревматоидный увеит. Средняя длительность заболевания составила $4,2 \pm 2,8$ лет. Демографическая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Показанием для назначения адалимумаба являлось тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, длительность заболевания более 1 года; наличие активно-го суставного синдрома, либо активного увеита; неэффективность терапии классическими иммунодепрессантами; вторичная неэффективность терапии инфликсимабом, побочные эффекты, требующие отмены инфликсимаба. Адалимумаб назначался по нескольким схемам. Детям с площадью поверхности тела $> 0,5 \text{ м}^2$ ($n = 9$) препарат вводился в до-

Таблица 1. Демографическая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Значение ($n = 16$)
Юношеский полиартрит, абс.	6
Пауциартикулярный юношеский артрит, абс.	6
Анкилозирующий спондилит, абс.	4
Девочки/мальчики, абс.	11/5
Возраст, годы	11 (5–14)
Длительность заболевания, годы	4,2 (2,8–4,6)
Число детей с увеитом, абс.	12
Число пораженных глаз, абс.	23

зе 40 мг 1 раз в 2 нед. Пациентам с площадью поверхности тела $< 0,5 \text{ м}^2$ адалимумаб вводили в дозе 20 мг 1 раз в 2 нед, однако, в связи с недостаточной эффективностью терапии у 5 больных доза препарата была повышена до 40 мг 1 раз в 2 нед. Двоим пациентам адалимумаб вводился в дозе 40 мг 1 раз в нед.

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

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 адалимумаба 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 адалимумабом. У пациентов с активным увеитом адалимумаб назначался после проведения компьютерной томографии органов грудной клетки и разрешения фтизиатра.

Всем пациентам перед началом лечения адалимумабом было проведено полное клинико-лабораторное обследование, которое затем проводилось через 24 нед лечения. Контроль клинического и биохимического анализа крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые две недели.

Для оценки результатов исследования использовались следующие показатели: число суставов с признаками активного воспаления, число суставов с ограничением функции, СОЭ и сывороточная концентрация С-реактивного белка; общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ), оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ); оценка функциональной способности с помощью опросника SNAQ. Эффект терапии адалимумабом оценивался через 4, 12 и 24 нед лечения. Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR-pedi). Под 50% улучшением понималось улучшение не менее 3 из 6 выше представленных показателей $\geq 50\%$ и при ухудшении $\geq 30\%$ не более 1 из 6 показателей.

Критериями неактивной болезни и клинической ремиссии являлись отсутствие суставов с активным артритом, отсутствие активного увеита, нормальные значения СОЭ, отсутствие активности болезни при оценке врачом (оценка «0» по визуальной аналоговой шкале) [20].

Активность увеита определялась по критериям Hogan M.J. и соавт. [21]. В ходе обследования определялась острота зрения, оценивались перикорнеальная реакция, состояние радужки (изменение цвета, отечность), изменения на роговице (преципитаты), состояние светопреломляющих сред глаза стекловидного тела, наличие иридо-хрусталиковых синехий, изменения на глазном дне (отек сетчатки, диска зрительного нерва).

Безопасность терапии адалимумабом оценивалась путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля гематологических и биохимических показателей.

Длительность терапии составила от 12 до 24 нед.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде медианы (25; 75 процентиля), в некоторых случаях в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение. При сравнении количественных показателей использовали критерий Манна–Уитни (для независимых групп) и критерий Вилкоксона (при парных сравнениях). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Анализ особенностей течения ювенильного артрита у больных, включенных в исследование, показал, что у 6 пациентов был полиартикулярный, у 6 — пауциартикулярный вариант заболевания; 4 ребенка страдали анкилозирующим спондилитом (табл. 2). У 12 пациентов был диагностирован увеит; число пораженных глаз составило 23. У 1/3 пациентов выявлялись типичные для юношеского артрита анатомические изменения в суставах: выраженный остеопороз, сужение суставных щелей, костно-хрящевые эрозии (2–3-й анатомический класс в соответствии с критериями Штейнброттера). У остальных больных анатомические изменения в суставах были менее выражены. Они характеризовались эпифизарным остеопорозом с умеренным сужением межсуставных щелей и единичными эрозиями, что соответствовало 1–2-му анатомическому классу. Перед началом лечения у всех пациентов отмечалась различная степень инвалидизации. У половины детей функциональные нарушения суставов не сопровождались ограничением способности к самообслуживанию (функциональный класс II). Ограничение самообслуживания было у 3 больных (ФК III) (см. табл. 2).

До назначения адалимумаба все больные получали метотрексат, 12 детей — циклоспорин, 3 пациента — преднизолон (табл. 3). Иммуносупрессивная терапия большинству пациентов была назначена, в среднем, через 13 мес от начала болезни. Всем детям с поражением органа зрения ($n = 12$, число пораженных глаз — 23) назначалась местная терапия: дексаметазон и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в каплях. Трём пациентам (4 пораженных глаза) проводились парабальбарные введения бетаметазона в течение предыдущих 2 мес.

До лечения адалимумабом антицитокиновая терапия проводилась 11 больным. Инфликсимаб в средней дозе $6,7 \pm 3,2$ мг/кг на введение назначался 4 детям с анкилозирующим спондилитом, 4 — с пауциартикулярным артритом, 3 — с полиартритом. У 5 пациентов был зафиксирован хороший ответ на лечение инфликсимабом, однако, впоследствии отмечено развитие резистентности к препарату. У 4 детей лечение инфликсимабом было

Таблица 2. Клиническая характеристика больных юношеским артритом на момент включения в исследование

Показатель	Значение ($n = 16$)
Анатомический класс, абс.	
1 + 2	11
2 + 3	5
Функциональный класс, абс.	
I	5
II	8
III	3

Таблица 3. Характеристика фоновой терапии больных, включенных в исследование ($n = 16$)

Препарат	Число больных	Доза препарата*
Метотрексат, мг/м ² в нед	4	$17,1 \pm 2,3$
Метотрексат, мг/м ² в нед Циклоспорин, мг/кг	9	$15,3 \pm 3,8$ $4,2 \pm 0,7$
Преднизолон, мг/кг в сут Метотрексат, мг/м ² в нед Циклоспорин, мг/кг	3	$0,34 \pm 0,12$ $16,7 \pm 4,2$ $4,4 \pm 0,2$

Примечание.

* — доза препарата представлена в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение.

прекращено в связи с неуклонно рецидивирующим течением увеита. У одной больной инфликсимаб был отменен после 2 лет стойкой медикаментозной ремиссии; но через 4 мес после отмены препарата у девочки было отмечено обострение заболевания и развитие увеита. Одному пациенту инфликсимаб был отменен в связи с развитием серьезного побочного эффекта — аллергического артрита.

Лечение адалимумабом обеспечило статистически значимую и клинически выраженную положительную динамику показателей активности суставного синдрома, субъективной оценки болезни по ВАШ, функциональной способности по опроснику CHAQ, лабораторных показателей активности заболевания.

Анализ динамики показателей активности суставного синдрома показал, что через 4 нед от начала лечения адалимумабом у 4 больных перестали выявляться суставы с активным артритом, а их среднее число уменьшилось практически вдвое (до лечения — 3,5, через 4 нед — 1,0; $p < 0,01$). Через 12 нед терапии ремиссия суставного синдрома отмечена у 7 больных; среднее число активных суставов составило 1,0 ($p < 0,01$). Статистически значимое уменьшение числа суставов с ограничением функции также было отмечено через 4 и 12 нед терапии ($p < 0,01$). У 6 больных, получавших адалимумаб в течение 6 мес, сохранялась ремиссия суставного синдрома (рис. 1, табл. 4). У больных, включенных в исследование, наблюдалось значительное улучшение функциональной способности пораженных суставов. Уже через 4 нед от начала лечения адалимумабом у 7 пациентов движения в суставах полностью восстановились (ФК I). У 7 детей ограничения движений сохранялись, но без нарушения способности к самообслуживанию (ФК II), у 2 больных самообслуживание



ВОЗРОЖДЕНИЕ

Право просто двигаться

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

Наша миссия — помочь нашим детям
вернуться к счастливому детству



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

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

Таблица 4. Динамика показателей активности заболевания на фоне лечения адалимумабом у больных ювенильным артритом, включенных в исследование, по критериям ACR-pedi

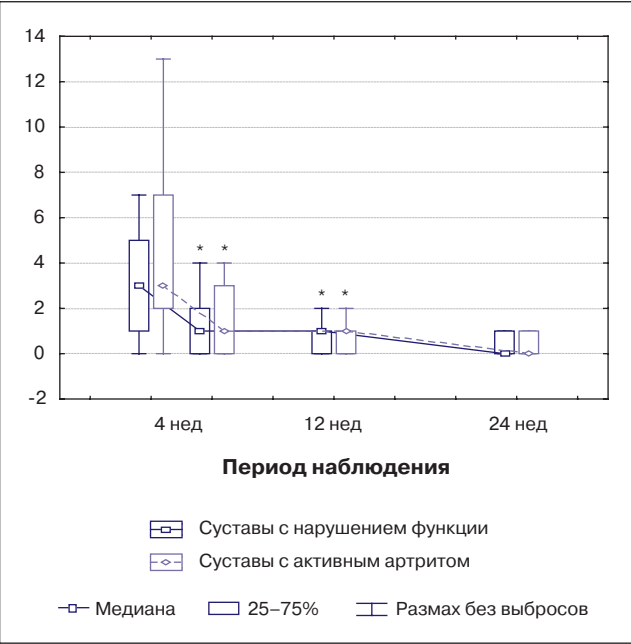
Показатель	Период наблюдения			
	до лечения (n = 16)	4 нед (n = 16)	12 нед (n = 16)	24 нед (n = 7)
Число суставов с активным артритом	3,5 (2,0; 7,5)	1,5 (0,5; 3,0)**	1,0 (0,0; 1,0)**	0,0 (0,0; 1,0)
Число суставов с ограничением функции	3,5 (1,5; 5,5)	1,5 (0,5; 2,5)**	1,0 (0,0; 1,5)**	0,0 (0,0; 1,0)
Общая оценка врача активности болезни (по ВАШ), баллы	64,0 (48,5; 76,0)	35,5 (32,0; 44,0)**	22,0 (20,5; 36,0)**	11,5 (9,5; 25,0)
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (по ВАШ), баллы	66,5 (54,0; 76,5)	39,0 (32,0; 48,5)**	22,5 (18,0; 33,5)**	14,0 (8,5; 22,0)
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	0,6 (0,5; 0,7)	0,3 (0,1; 0,6)*	0,2 (0,03; 0,5)*	0,1 (0,0; 0,3)
СОЭ, мм/ч	23,5 (10,5; 44,0)	11,0 (3,0; 16,0)*	9,5 (5,5; 12,0)*	6,0 (3,0; 10,0)
СРБ, мг%	1,50 (0,14; 2,52)	0,48 (0,10; 1,35)*	0,20 (0,10; 0,45)**	0,10 (0,10; 0,10)

Примечание.
* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ — статистически значимое отличие по сравнению с исходным значением.

было ограничено (ФК III). Через 12 нед после начала терапии у 2 пациентов сохранялись ограничения движений в суставах без нарушения способности к самообслуживанию, что позволило им вести нормальный образ жизни. Ограничение к самообслуживанию наблюдалось лишь у 1 больного. Полностью восстановились движения в суставах у 13 из 16 детей. Через 24 нед терапии 6 из 7 детей отнесли к ФК I, 1 пациент — к ФК II (рис. 2). Через 4 нед от начала лечения адалимумабом выявлена статистически значимая и клинически выраженная положительная динамика показателей субъективной оценки

боли и болезни по ВАШ, функциональной способности по опроснику CHAQ (табл. 4). До назначения адалимумаба у всех больных отмечалось повышение лабораторных показателей активности: в клиническом анализе крови наблюдалось повышение числа тромбоцитов, ускорение СОЭ; при иммунологическом исследовании выявилось повышение сывороточной концентрации ЦИК, С-реактивного белка (СРБ) (табл. 4, 5). Анализ динамики лабораторных показателей активности выявил статистически значимое снижение числа тромбоцитов через 4 нед и его нормализацию у большинства

Рис. 1. Динамика числа суставов с активным артритом и числа суставов с нарушением функции на фоне терапии адалимумабом (n = 16)



Примечание.
* $p < 0,01$ — по сравнению с исходным показателем.

Рис. 2. Динамика функциональной способности пораженных суставов у больных ювенильным артритом, лечившихся адалимумабом (n = 16)

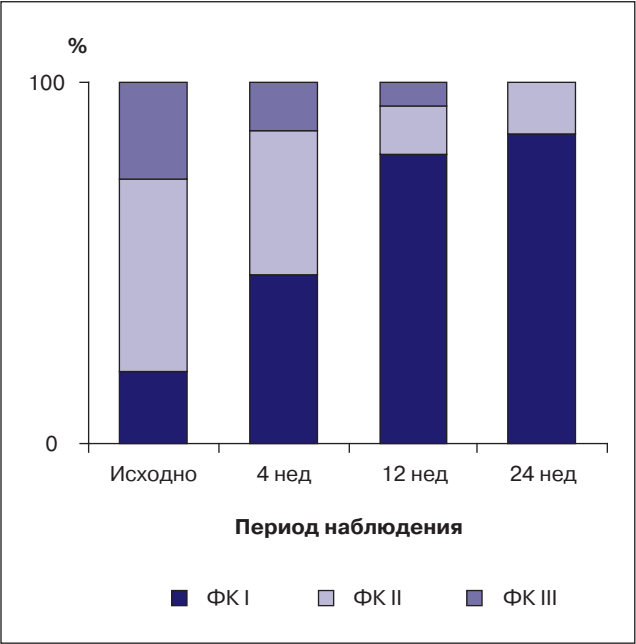


Таблица 5. Динамика лабораторных показателей активности у больных на фоне лечения адалимумабом

Показатель	Период наблюдения			
	до лечения (n = 16)	4 нед (n = 16)	12 нед (n = 16)	24 нед (n = 7)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,20 (4,01; 4,32)	4,15 (4,10; 4,56)	4,35 (4,22; 4,72)	4,21 (4,12; 4,28)
Гемоглобин, г/л	118 (104; 125)	120 (107; 123)	121 (118; 124)	131 (122; 132)
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	10,0 (9,7; 11,0)	8,6 (7,5; 10,2)	7,8 (6,6; 8,7)	8,5 (5,9; 9,9)
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	463 (297; 533)	380 (280; 430)**	290 (273; 348)***	329 (203; 375)
СОЭ, мм/ч	23,5 (10,5–44)	11,0 (3,0–16)*	9,5 (5,5–12)*	6,0 (3,0–10,0)
СРБ, мг%	1,5 (0,14–2,52)	0,48 (0,1–1,35)*	0,2 (0,1–0,45)**	0,1 (0,1–0,1)
IgG, мг%	1100 (676; 1610)	983 (661; 1420)**	995 (578; 1296)**	820 (642; 834)
ЦИК, мВ	984 (912; 1557)	980 (643; 1274)	800 (540; 1109)	732 (603; 946)

Примечание.

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

больных через 12 нед от начала лечения ($p < 0,001$; см. табл. 5). Терапия адалимумабом способствовала статистически значимому снижению СОЭ через 4 нед после начала лечения ($p < 0,05$) и нормализации показателя у 13 из 16 больных через 12 нед от начала введения препарата ($p < 0,05$; см. табл. 4 и 5).

К 4 нед терапии адалимумабом отмечено снижение сывороточного уровня СРБ по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$). К 12 нед терапии этот показатель нормализовался у всех больных ($p < 0,01$; см. табл. 4 и 5). На фоне лечения также отмечалось статистически значимое снижение сывороточной концентрации IgG ($p < 0,01$), которая у ряда пациентов уменьшилась практически вдвое (см. табл. 4, 5).

Оценка эффективности лечения адалимумабом по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов

показала, что через 4 нед терапии 70%-е улучшение было зарегистрировано у 4 из 16, а 50%-е улучшение — у 9 из 16 больных. После 12 нед терапии критериям 70%-го улучшения соответствовали уже 8 из 16 больных. У 6 из 7 пациентов, получивших терапию адалимумабом в течение 24 нед, отмечалась лекарственная ремиссия болезней.

До назначения терапии адалимумабом у 7 из 12 пациентов с поражением органа зрения увеит протекал по типу подострого, у 5 больных было диагностировано обострение увеита. Снижение остроты зрения было выявлено в 19 из 23 пораженных глаз. Анализ темпов развития терапевтического эффекта адалимумаба показал, что через 4 нед терапии у части пациентов уменьшились воспалительные изменения со стороны переднего, среднего и заднего отделов глаза (табл. 6). Через месяц терапии в 2 из 23 глаз отмечена ремиссия увеита.

Таблица 6. Динамика показателей активности увеита на фоне лечения адалимумабом (по критериям Hogan M.J.)

Показатель	Период наблюдения			
	до лечения (n = 12), число пораженных глаз = 23	4 нед (n = 12), число пораженных глаз = 23	12 нед (n = 8), число пораженных глаз = 15	24 нед (n = 5), число пораженных глаз = 9
Смешанная инъекция, абс.	16	10	2	1
Изменения на роговице, абс.	8	6	2	—
Отечность радужной оболочки, абс.	17	12	2	1
Иридохрусталиковые синехии, абс.	10	9	4	2
Помутнения в стекловидном теле, абс.	4	3	2	—
Изменения на глазном дне, абс.	7	5	2	—
Терапия увеита:				
парабульбарные введения бетаметазона, абс.	4	—	—	—
НПВП в каплях, абс.	22	21	5	2
дексаметазон в каплях, абс.	23	20	7	2
Ремиссия увеита, абс.	—	2	10	8

В течение 12 нед адалимумабом лечились 8 детей с увеитом: в 10 из 15 пораженных глаз была диагностирована ремиссия увеита, в 5 глазах увеит стал протекать по типу вялотекущего. Улучшение зрительной активности через 12 нед терапии было выявлено в 8 из 15 глаз, острота зрения оставалась без изменений в 7 глазах. Дексаметазон в каплях отменили 4-м пациентам, НПВП в каплях — 5 детям, доза дексаметазона в каплях была снижена 4-м из 8-ми больных через 12 нед терапии. Необходимо отметить, что в течение всего срока наблюдения ни одному ребенку не проводились парабулбарные введения бетаметазона.

В течение 24 нед адалимумабом лечились 5 детей с поражением органа зрения: в 8 из 9 пораженных глаз была достигнута стойкая ремиссия увеита (см. табл. 6).

Переносимость терапии адалимумабом была удовлетворительной: за время наблюдения нежелательных явлений терапии не зафиксировано.

Таким образом, результаты нашего небольшого пилотного исследования показали, что адалимумаб является перспективным препаратом для лечения ювенильного артрита и ревматоидного увеита, рефрактерных к стандартной иммуносупрессивной терапии и инфликсимабу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Textbook of paediatric rheumatology, 2nd end. / Cassidy J., Petty R. (eds.). — New York: Churchill Livigstone, 2002.
2. Алексеева Е.И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // Качество жизни. Медицина. — 2008. — № 1. — С.14–17.
3. Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // Med. Monatsschr. Pharm. — 2008. — V. 31. — P. 326–336.
4. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // Lancet. — 2007. — V. 369, № 9563. — P. 767–778.
5. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // JAMA. — 2005. — V. 294, № 13. — P. 1671–1684.
6. Schett G. Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis // Autoimmunity. — 2008. — V. 41, № 3. — P. 224–229.
7. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease // J. Pathol. — 2008. — V. 214, № 2. — P. 149–160.
8. Theodossiadis P.G., Markomichelakis N.N., Sfrikakis P.P. Tumor necrosis factor antagonists: preliminary evidence for an emerging approach in the treatment of ocular inflammation // Retina. — 2007. — V. 27, № 4. — P. 399–413.
9. Ackermann C., Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease // Expert Opin. Ther. Targets. — 2007. — V. 11, № 11. — P. 1369–1384.
10. Rubbert-Roth A., Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review // Arthritis. Res. Ther. — 2009. — V. 11 (Suppl. 1). — P. 1.
11. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Long term safety, efficacy and remission with adalimumab and methotrexate combination therapy in rheumatoid arthritis 7 year analysis. 9th Annual EULAR 2008 meeting, Paris (Abstract AB03043).
12. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate the ARMADA trial // Arthritis Rheum. — 2003. — V. 48, № 1. — P. 35–45.
13. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchhn C.T. et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. — 2005. — V. 52, № 10. — P. 3279–3289.
14. Daniel J.L., Nicola R., Steven G. et al. Preliminary data from the study of adalimumab in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Pediatric American College of Rheumatology 2004 (Abstract 1096).
15. Ruperto N., Lovell D.J., Goodman S. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA): data over two years of treatment in a phase III study. 8th Annual European League Against Rheumatism (EULAR 2007), 2007, Barcelona, Spain (Abstract THU0195).
16. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis // Rheumatology. — 2008. — V. 47, № 3. — P. 339–344.
17. Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood // Br. J. Ophthalmol. — 2007. — V. 91, № 3. — P. 319–324.
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. — Т. 8, № 1. — С. 135–141.
19. 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. — Т. 7, № 5. — С. 115–120.
20. Wallace C.A., Ruperto N., Giannini E. et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // J. Rheumatol. — 2004. — V. 31, № 11. — P. 2290–2294.
21. Hogan M.J., Kimura S.J., Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis. Anterior uveitis // Am. J. Ophthalmol. — 1959. — V. 47, № 5. — P. 155–170.

Е.В. Носуля, И.А. Ким

Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

Эффективность мометазона фуруата в лечении гипертрофии глоточной миндалины у детей

Контактная информация:

Носуля Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии с курсом эндоскопической ринохирургии Российской медицинской академии последиplomного образования

Адрес: 125367, Москва, Ивановское ш., д. 7, тел.: (495) 490-01-08

Статья поступила: 10.03.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

Гипертрофия глоточной миндалины является одной из наиболее частых причин назальной обструкции у детей. Совершенствование консервативного лечения гипертрофии глоточной миндалины — важное направление в профилактике воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух. В статье представлен опыт применения мометазона фуруата (Назонекс) в терапии детей ($n = 20$) в возрасте 6–15 лет со среднетяжелыми и тяжелыми проявлениями назальной обструкции, обусловленной гипертрофией глоточной миндалины. Показано, что 4-недельная терапия, включавшая мометазона фуруат, сопровождалась увеличением показателя суммарного объемного потока воздуха, проходящего через полость носа (с 304 ± 24 до 404 ± 22 см³/с, $p = 0,002$), и снижение суммарного сопротивления в точке фиксированного давления (с $0,64 \pm 0,08$ до $0,40 \pm 0,02$ Па/см³ в сек, $p = 0,003$). Степень хоанальной обструкции снизилась за время исследования с 72 до 47%. Таким образом, применение мометазона фуруата способствует редукции объемных размеров глоточной миндалины и уменьшению степени эндоскопически контролируемой хоанальной обструкции.

Ключевые слова: дети, гипертрофия глоточной миндалины, лечение мометазоном фуруата.

Гипертрофия и (или) хроническое воспаление глоточной миндалины — одна из наиболее частых причин назальной обструкции примерно у 70% детей дошкольного возраста [1]. Считается, что увеличение размеров глоточной миндалины у детей в возрасте 1–3 и 5–7 лет носит физиологический характер и обусловлено закономерными транзиторными изменениями иммунной системы возрастного характера [2].

Клинические проявления гипертрофии глоточной миндалины в первую очередь связаны с симптомами назальной обструкции. Наряду с другими анатомическими нарушениями (стойкие изменения слизистой оболочки носа и внутриносовой архитектоники, краниофациальные аномалии и нарушения развития гортани) и функциональными (нейромышечная дисфункция) факторами гипертрофия глоточной миндалины является главной

95

Ye.V. Nosulya, I.A. Kim

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Effectiveness of mometasone furoate in treatment of palatine tonsil hypertrophy in children

Palatine tonsil hypertrophy is one of the most frequent cases of nasal obstruction in children. Perfection of conservative treatment of palatine tonsil hypertrophy is important direction in prophylaxis of inflammatory diseases of nasal cavity and paranasal sinuses. This article presents an experience of treatment with mometasone furoate (Nasonex) in children ($n = 20$) in age 6–15 years old with medium and severe nasal obstruction, caused by palatine tonsil hypertrophy. It was shown that treatment during 4 weeks, including mometasone furoate, resulted in increase of summary volumetric air flow rate, passing through the nasal cavity (from 304 ± 24 to 404 ± 22 см³/s, $p = 0,002$), and decrease of summary resistance in fixed pressure point (from 0.64 ± 0.08 to 0.40 ± 0.02 Па/см³/s, $p = 0.003$). The degree of choanal obstruction was decreased at the time of study from 72% to 47%. Thus, treatment with mometasone furoate favors to reduction of volumetric size of palatine tonsil and reduction of endoscopic controlled choanal obstruction.

Key words: children, palatine tonsil hypertrophy, treatment, mometasone furoate.

причиной синдрома обструктивного апноэ во время сна у детей [3]. Полагают, что значительную роль в патофизиологии этого синдрома играет хроническое воспаление глоточной миндалины, что подтверждается положительной динамикой воспалительных маркеров и полисомнографических показателей на фоне противовоспалительного лечения таких пациентов [4].

Существенным фактором риска развития гипертрофии глоточной миндалины является повышенная чувствительность к различным аллергенам. Это подтверждается редукцией глоточной миндалины и уменьшением симптомов назальной обструкции на фоне применения топических стероидов и антигистаминных препаратов [5,6].

Активную роль в формировании хронического воспаления и гипертрофии глоточной миндалины играет персистенция в носоглотке универсальных респираторных патогенов, частота идентификации которых варьирует, по некоторым данным, от 15,6% (*S. aureus*) до 21% (*S. pneumoniae* и *S. pyogenes*) и 28,5% (*H. influenza*). По мнению экспертов, это обстоятельство в большей степени, чем ретрохоанальная обструкция, определяет участие глоточной миндалины в патогенезе развития синуситов [7]. Однако, далеко не во всех случаях наблюдается корреляция между бактериальным ростом в посевах аспирата из верхнечелюстных пазух и микробной обсемененностью глоточной миндалины [8]. Это свидетельствует о более сложных механизмах участия глоточной миндалины в формировании синуситов у детей.

Являясь составной частью лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT), глоточная миндалина активно взаимодействует с респираторными аллергенами и микробным окружением, участвуя не только в патогенезе воспалительных процессов полости носа и околоносовых пазух, но и в формировании мукозального иммунитета [9–11]. Это предопределяет растущее значение органосохраняющих тенденций в лечении патологии глоточной миндалины у детей и более строгие показания к хирургическим вмешательствам при ее гипертрофии. Во многом это связано с высокой частотой неудовлетворительных результатов рутинной трансоральной («слепой») аденотомии, после которой аденоидные вегетации вновь выявляют у 40–75% пациентов [12]. Остатки аденоидной ткани идентифицируются у 9,4% детей, оперированных с непрямой визуализацией носоглотки с помощью ларингеального зеркала [13].

Одно из важных направлений повышения эффективности хирургического вмешательства при патологии глоточной миндалины — использование эндоскопических и шейверных технологий, позволяющих осуществлять парциальное удаление тех сегментов глоточной миндалины, которые препятствуют движению инспираторных потоков воздуха [14]. С учетом перечисленных обстоятельств в качестве бесспорного показания к аденотомии у детей рассматривается синдром обструктивного апноэ [12].

Совершенствование терапевтических технологий при патологии глоточной миндалины связано с использованием возможностей противоаллергического лечения, а также антибактериальной, противовоспалительной, иммунорегулирующей терапии. Особое место занимают интраназальные кортикостероиды, применение которых способствует снижению экспрессии провоспалительных цитокинов в лимфаденоидной ткани, уменьшению интенсивности воспалительной реакции и объемных размеров глоточной миндалины [15, 16].

Одним из представителей этой группы препаратов является мометазона фураат, оказывающий противовоспалительное действие в дозах, при которых не развиваются

системные эффекты. Фармакологическое действие мометазона фураата связано с угнетением экспрессии медиаторов воспаления и ингибированием синтеза метаболитов арахидоновой кислоты. Под действием препарата происходит уменьшение процессов экссудации и продукции лимфокинов, торможение миграции макрофагов, что сопровождается отчетливым уменьшением отека инфильтративных изменений тканей.

Целью данного исследования было изучение влияния интраназального применения кортикостероида мометазона фураат на показатели назальной обструкции у детей с гипертрофией глоточной миндалины.

В открытое проспективное клиническое исследование было включено 20 детей (9 мальчиков и 11 девочек) в возрасте 6–15 лет (средний возраст 9,5 лет) со среднетяжелыми и тяжелыми проявлениями назальной обструкции, обусловленной гипертрофией глоточной миндалины. В исследование не входили дети, у которых патология глоточной миндалины ассоциировалась с нарушениями внутриносовой анатомии (искривление перегородки носа, аномалии развития носовых раковин и др.). Пациентам, включенным в исследование, назначали мометазона фураат (Назонекс, Шеринг Плау, Германия) в суточной дозе 100 мкг (по одной инсуффляции препарата в каждую половину носа 1 раз в день) в течение 4 нед.

Для диагностики гипертрофии глоточной миндалины использовали оптическую эндоскопию носа и носоглотки (передняя эпифарингоскопия). Степень назальной обструкции оценивали с помощью риноманометра PC 300 («Atmos») с определением суммарного объемного потока воздуха, проходящего через полость носа, и суммарного сопротивления в точке фиксированного давления, равного 150 Па. Тестирование проводили до начала и после окончания лечения. В качестве референтных значений использовали показатели передней активной риноманометрии для соответствующей возрастной группы (Шиленкова В.В., 2008).

Статистический анализ выполнен с помощью программы SPSS 12.0 (SPSS Inc., США). Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение. Для сравнения количественных переменных использован U-критерий Вилкоксона. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

До начала лечения все пациенты (со слов родителей) жаловались на отчетливое нарушение носового дыхания. При эндоскопии носоглотки определялась гипертрофия глоточной миндалины с 50–80% хоанальной обструкцией (среднее значение показателя — 72%). Максимальные проявления хоанальной обструкции (80% просвета хоаны) наблюдались у 6 из 20 (30%) больных. После лечения результаты эндоскопии носоглотки позволили констатировать наличие хоанальной обструкции в интервале 25–75% (среднее значение показателя — 47%). Максимальная степень обструкции (75% просвета хоаны) регистрировалась у 3 из 20 (15%) пациентов (рис. 1).

Анализ результатов передней риноманометрии показал, что среднее значение суммарного объемного потока воздуха у обследованных детей до лечения (304 ± 24 см³/с) было на 40% меньше, а суммарное сопротивление ($0,64 \pm 0,08$ Па/см³ в с) — на 50% выше референтных показателей. После лечения среднее значение суммарного объемного потока воздуха (404 ± 22 см³/с) повысилось почти на 20% (по сравнению с исходным показателем $p = 0,002$) и стало, в итоге, на 21% ниже нормативных значений. В то же время значение суммарного сопротивления ($0,40 \pm 0,02$ Па/см³ в сек) после лечения уменьшилось на 30% (по сравнению

Назонекс®

(мометазона фураат)

назальный спрей на водной основе

эксперт в устранении
заложенности носа



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

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

*Острый рецидивирующий синусит, в комбинации с антибиотиками

Краткая инструкция по медицинскому применению Назонекс® (Nasonex®)

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

Фармакологическое действие: Мометазон — синтетический глюкокортикостероид (ГКС) для интраназального введения с противовоспалительным и противоаллергическим действием в дозах, при которых не возникает системных эффектов, имеет пренебрежимо малую биодоступность ($\leq 0,1\%$).

Показания к применению: Сезонный и круглогодичный аллергические риниты у взрослых, подростков и детей с 2-летнего возраста. Острый синусит или обострение хронического синусита у взрослых (в том числе пожилого возраста) и подростков с 12 лет — в качестве вспомогательного терапевтического средства при лечении антибиотиками. Профилактическое лечение сезонного аллергического ринита среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых и подростков с 12 лет (рекомендуется за два-четыре недели до предполагаемого начала сезона пыления). Полипоз носа, с нарушением носового дыхания и обоняния, у взрослых (от 18 лет).

Противопоказания: Гиперчувствительность к какому-либо из веществ, входящих в состав препарата. Присутствие нелеченной местной инфекции с вовлечением в процесс слизистой оболочки носовой полости. Недавнее оперативное вмешательство или травма носа с повреждением слизистой оболочки носовой полости — до заживления раны (в связи с ингибирующим действием ГКС на процессы заживления). Детский возраст (при сезонном и круглогодичном аллергическом рините — до 2 лет, при остром синусите или обострении хронического синусита — до 12 лет, при полипозе — до 18 лет) — в связи с отсутствием соответствующих данных. **С осторожностью** при туберкулезной инфекции (активной или латентной) респираторного тракта, нелеченной грибковой, бактериальной, системной вирусной инфекции или инфекции, вызванной Herpes simplex с поражением глаз (в виде исключения возможно назначение

препарата при перечисленных инфекциях по указанию врача).

Применение во время беременности и лактации: НАЗОНЕКС® следует назначать беременным или кормящим грудью только в случае, если ожидаемая польза от назначения препарата оправдывает потенциальный риск для плода или младенца.

Способ применения: Лечение сезонного или круглогодичного аллергического ринита. Взрослые и подростки с 12 лет: профилактическая и терапевтическая доза — 2 ингаляции (50 мкг каждая) в каждую ноздрю 1 раз в день (200 мкг/сутки). По достижении эффекта возможно уменьшение дозы до 100 мкг в сутки. При недостаточной эффективности доза может быть увеличена до 400 мкг/сутки. После уменьшения симптомов — снижение дозы. Дети 2–11 лет: рекомендуемая суточная доза — 100 мкг. **Вспомогательное лечение острого синусита или обострения хронического синусита.** Взрослые и подростки с 12 лет: рекомендуемая суточная доза — 400 мкг. При необходимости — до 800 мкг. После уменьшения симптомов заболевания рекомендуется снижение дозы. **Лечение полипоза носа.** Взрослые от 18 лет: рекомендуемая терапевтическая доза 400 мкг в сутки. После уменьшения симптомов — снижение — до 200 мкг в сутки.

Побочное действие: головная боль, носовые кровотечения, фарингит, жжение в носу, раздражение слизистой оболочки носа, изъязвление слизистой оболочки носа. Редко — реакции повышенной чувствительности немедленного типа (бронхоспазм, одышка), очень редко — анафилаксия, ангионевротический отек, нарушения вкуса и обоняния. Очень редко при интраназальном применении ГКС отмечались случаи перфорации носовой перегородки и повышения внутриглазного давления.

Взаимодействие с другими препаратами. Не было отмечено.

Список литературы

1. Berkowitz R.B. et al. Mometasone furoate Nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in outdoor (park) acute exposure setting. Allergy and Asthma Prac. 1999, vol 20, #3, p. 167–172.
2. Schenkel E., LaForce C., Gater D. Mometasone furoate nasal spray in seasonal allergic rhinitis: effective in relieving ocular symptoms. All. Clin. Immunol. Int. J. World Allergy Org. 19/2 (2007).
3. Small et al. J Allergy Clin Immunol. 2005;116:1275.
4. P. Stjärne, P. Olsson. Efficacy of Mometasone Furoate Nasal Spray in the Postsurgical Treatment of Nasal Polyposis. EAACI, 2008.
5. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (NASONEX®) in the treatment of perennial rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998; 118:648–654.
6. Data on file. Synovafe. Nasonex clinic evaluation. December 2006.
7. www.arthritis.org

Рис. 1. Степень хоанальной обструкции у пациентов с гипертрофией глоточной миндалины до и после лечения

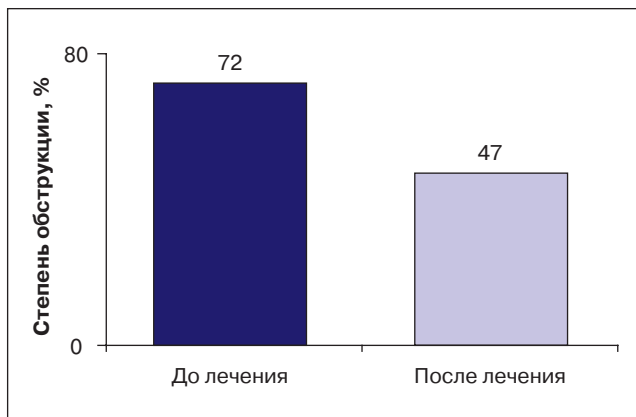
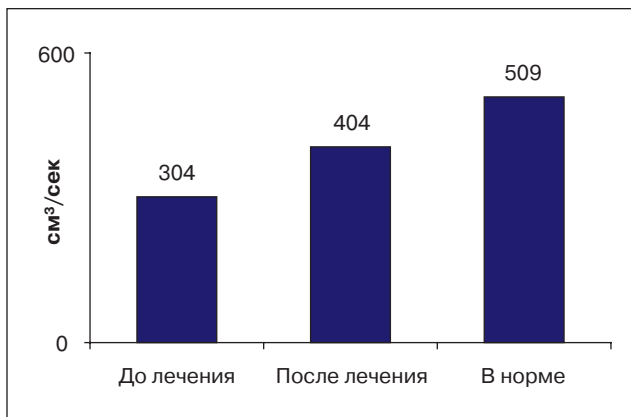


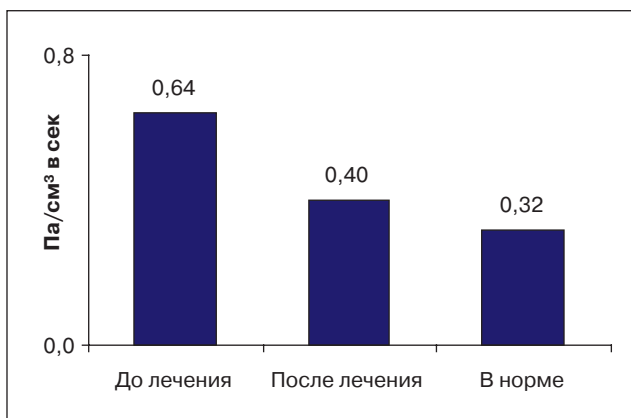
Рис. 2. Показатели суммарного объемного потока воздуха у пациентов с гипертрофией глоточной миндалины до и после лечения



с исходным показателем $p = 0,003$), став на 20% выше нормы (рис. 2, 3).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об отчетливом положительном влиянии 4-недельного применения Назонекса (мометазона фуорат) на состояние глоточной миндалины. Противовоспалительное действие препарата способствовало некоторому уменьшению объемных размеров глоточной миндалины и эндоскопически контролируемой хоанальной обструкции. На этом фоне наблюдалось улучшение объективных показателей носовой проходимости — статистически подтвержденные увеличение суммарного объемного потока воздуха и уменьшение суммарного сопротивления ему. Учитывая минимальную биодоступность мометазона фуората и способность препарата воздействовать на ключевые механизмы воспалительного процесса, его можно рекомендовать в качестве важного компонента комплексного лечения гипертрофии глоточной миндалины.

Рис. 3. Показатели суммарного сопротивления в точке фиксированного давления у пациентов с гипертрофией глоточной миндалины до и после лечения



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Смирнова Т.Н. и др. Гомотоксикологические и гомеопатические препараты в комплексном лечении патологии носоглотки, дисфункции слуховой трубы и некоторых заболеваний уха, сопряженных с ней // Новости оториноларингологии и логопатологии. — 1998. — Т. 2, № 14. — С. 47–50.
2. Быкова В.П., Бруевич О.А. и др. Аденоиды как индуктивный орган мукозального иммунитета верхних дыхательных путей // Росс. ринология. — 2005. — № 2. — С. 175–176.
3. Balbani A.P., Weber S.A., Montovani J.C. Update in obstructive sleep apnea syndrome in children // Braz. J. Otorhinolaryngol. — 2005. — V. 71, № 1. — P. 74–80.
4. Goldbart A.D., Tal A. Inflammation and sleep disordered breathing in children: a state-of-the-art review // Pediatr. Pulmonol. — 2008. — V. 43, № 12. — P. 1151–1160.
5. Hess M., Kugel J., Haake D. et al. Reduced concentration of secretory IgA indicates of local immunity in children with adenoid hyperplasia and secretory otitis media // ORL. — 1991. — V. 53, № 6. — P. 339–341.
6. Быкова В.П. Лимфоэпителиальные органы в системе местного иммунитета слизистых оболочек // Арх. патологии. — 1995. — № 1. — С. 11–16.
7. Быкова В.П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей // Рос. ринология. — 1999. — № 1. — С. 5–9.
8. Modrzynski M., Mazurek H., Zawisza E. Allergic tonsillitis: myth or reality // Postepy Hig Med Dosw (Online). — 2005. — № 59. — P. 450–456.
9. Modrzynski M., Zawisza E., Mazurek H. The influence of medical treatment of the perennial allergic rhinitis on the adenoid size in children // Otolaryngol Pol. — 2006. — V. 60, № 4. — P. 543–550.
10. Shin K., Cho S., Kim K. et al. The role of adenoids in pediatric rhinosinusitis // Pediatr. Otorhinolaryngol. — 2008. — V. 72, № 11. — P. 1643–1650.
11. Tuncer U., Aydogan B., Soyulu L. et al. Chronic rhinosinusitis and adenoid hypertrophy in children // Am. J. Otolaryngol. — 2004. — V. 25, № 1. — P. 5–10.
12. Ren Y., Isberg A., Henningsson G. Velopharyngeal incompetence and persistent hypernasality after adenoidectomy in children without palatal defect // Cleft. Palate Craniofac. J. — 1995. — V. 32, № 6. — P. 476–482.
13. Pearl A.J., Manoukian J.J. Adenoidectomy: indirect visualization of choanal adenoids // J. Otolaryngol. — 1994. — V. 23, № 3. — P. 221–224.
14. Havas T., Lowinger D. Obstructive adenoid tissue: an indication for powered-shaver adenoidectomy // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2002. — V. 128, № 7. — P. 789–791.
15. Kheirandish-Gozal L., Serpero L., Dayyat E. et al. Corticosteroids suppress in vitro tonsillar proliferation in children with obstructive sleep apnoea // Eur. Respir. J. — 2009. — V. 35, № 5. — P. 1077–1084.
16. Berlucchi M., Salsi D., Valetti L. et al. The role of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of adenoidal hypertrophy in the pediatric age group: preliminary results of a prospective, randomized study // Pediatrics. — 2007. — V. 119, № 6. — P. 1392–1397.

Т.Э. Боровик¹, В.А. Скворцова¹, С.Г. Макарова¹, О.К. Нетребенко², О.Л. Лукоянова¹,
Ю.С. Акоев¹, Н.Н. Семенова¹, Т.Н. Степанова¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Российский государственный медицинский университет, Москва

Возможности использования злакового прикорма для улучшения состава кишечной микробиоты у детей первого года жизни

Контактная информация:

Боровик Татьяна Эдуардовна, доктор медицинский наук, профессор, руководитель отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-26-00

Статья поступила: 01.04.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

Анализируются данные о составе современных каш для детского питания промышленного производства. Определены характеристики понятий о про- и пребиотических продуктах, показано их влияние на состав кишечной микрофлоры, функциональное состояние желудочно-кишечного тракта, а также возможность профилактики пищевой аллергии у детей первого года жизни. Показана хорошая переносимость и выраженная терапевтическая эффективность детской безмолочной каши «Помогайка» (овес, пшеница с черносливом), обогащенной синбиотиками: олигофруктозой, инулином, бифидобактериями.

Ключевые слова: дети первого года жизни, каши, пробиотики, пребиотики, пищевая аллергия, дисбиоз кишечника.

В последние годы большое внимание уделяется роли и месту «функционального питания» как взрослых, так и детей, начиная практически с первых месяцев жизни, поскольку клинические наблюдения и результаты зарубежных и отечественных исследований демонстрируют его высокую эффективность. Согласно современным

представлениям, под «функциональным» понимают питание, которое оказывает положительное воздействие на одну или несколько основных функций организма человека, за рамками обычного питательного эффекта, способствующее улучшению состояния здоровья либо снижению риска возникновения различных заболева-

T.E. Borovik¹, V.A. Skvortsova¹, S.G. Makarova¹, O.K. Netrebenko², O.L. Lukoyanova¹, Yu.S. Akoev¹,
N.N. Semyonova¹, T.N. Stepanova¹

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

² Russian State Medical University, Moscow

Cereal lure for improvement of intestinal micro flora composition in children in infancy

Authors analyzed a data on composition of modern industrially produced paps. The terms «pro- and prebiotical products» was defined. It was shown, that these products influenced on composition of intestinal micro flora, functional state of gastrointestinal tract, and opportunity of prophylaxis of alimentary allergy in children in first year of life. This article describes good tolerance and significant effectiveness of milk-free pap «Pomogayka» containing oats, wheat and prunes, enriched with sinbiotics: oligofructose, inulin, and Bifidobacterium.

Key words: children in infancy, probiotics, prebiotics, alimentary allergy, intestinal disbiosis.

ний. Во многих странах производство и массовое использование продуктов для «функционального питания» с целью сохранения здоровья и увеличения продолжительности жизни стали государственной политикой в области здравоохранения и пищевой индустрии [1].

Среди продуктов «функционального питания» особое место занимает группа, содержащая про- и пребиотики. Под пробиотиками подразумевают живые микроорганизмы, являющиеся представителями нормальной микрофлоры кишечника человека и оказывающие положительное влияние на физиологические функции и биохимические реакции организма хозяина через оптимизацию его микробиологического статуса. Существенным преимуществом пробиотических продуктов перед лекарственными препаратами является возможность их длительного использования. В настоящее время накоплен большой опыт, подтверждающий безопасность продолжительного применения продуктов, содержащих живые микроорганизмы. Сформулировано такое понятие, как статус «GRAS» (Generally Recognised As Safe), являющийся одной из самых важных характеристик при отборе штаммов для приготовления продуктов-пробиотиков и гарантирующий их полную безопасность. При выборе пробиотического штамма необходимо руководствоваться также его физиологичностью по отношению к организму и возрастной адекватностью. Созданные на основе отобранных штаммов пробиотические продукты должны пройти доклиническую и клиническую оценку, предложенную FAO/ВОЗ [2, 3].

Известно, что при создании продуктов-пробиотиков для детского питания используются в основном бифидобактерии и лактобактерии. Каждый штамм бифидобактерий имеет свои особые характеристики и превалирует в кишечнике ребенка в зависимости от вида вскармливания. Так, *Bifidobacterium longum* и *B. infantis* выявляются преимущественно у детей, находящихся на грудном вскармливании, *B. adolescentis* — у детей, находящихся на искусственном вскармливании и после введения прикорма, а также у взрослых.

В последнее время для производства продуктов питания чаще используются *B. lactis* (штамм Bb12) и *B. animalis* (Actiregularis), обладающие выраженной функциональной активностью и хорошей устойчивостью в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Лактобактерии используются преимущественно в составе комбинированных заквасок при создании кисломолочных продуктов.

Различные пробиотики используют для обогащения как детских молочных смесей, так и продуктов прикорма промышленного производства.

К настоящему времени появилось много новых данных, свидетельствующих о тесной связи нарушения кишечной микробиоты младенца с риском развития атопии и тяжестью течения аллергических заболеваний. Сопоставление характера микрофлоры кишечника у детей в неонатальный период с частотой развития атопического дерматита (АтД) в первые 2 года жизни показало, что преобладание *Escherichia coli* в кишечной микробиоте и снижение числа бифидобактерий связаны с частым развитием АтД, а увеличение количества *Clostridium difficile* в возрасте 1 мес служит фактором риска развития в дальнейшем экземы, аллергического ринита и аллергической сенсibilизации [4].

У детей с тяжелым АтД выявлена прямая корреляционная связь уровня общего IgE в сыворотке крови с количеством *E. coli* в фекалиях, что позволяет допускать этиологическую роль нарушения кишечной микробиоты в развитии атопии [4]. По данным P. Songjinda и соавт., у младенцев в

возрасте 1–2-х мес, характеризовавшихся преобладанием в составе кишечной микробиоты бациллоидов, в первые 2 года жизни достоверно чаще развивались аллергические заболевания [5].

В работе S. Rautava и соавт. показано, что включение пробиотиков (*Lactobacillus rhamnosus*) в рацион беременной и (или) кормящей женщины усиливает защитные свойства грудного молока, достоверно повышая в нем уровень противовоспалительного фактора TGF β . Этими же авторами установлено, что среди детей, матери которых получали пробиотики, в первые 2 года жизни была достоверно ниже частота атопии [6]. По данным M. Grunland и соавт., у детей, рожденных женщинами с низким уровнем бифидобактерий в грудном молоке, достоверно чаще развивались атопические проявления, и уровень бифидобактерий в кале был низким [7]. Таким образом, нарушение состава кишечной микробиоты может предшествовать проявлениям атопии у детей и, по-видимому, способствовать формированию аллергического заболевания.

В настоящее время большое внимание уделяется обогащению детских продуктов пребиотиками, которые используются полезными микроорганизмами (преимущественно бифидобактериями) кишечника в процессе их роста и положительно влияют на микробиоценоз, тем самым способствуя улучшению состояния здоровья человека.

К пребиотикам относятся пищевые вещества, которые не подвергаются расщеплению в верхних отделах ЖКТ, а ферментируются в толстой кишке, способствуя селективному росту полезной для организма микрофлоры. При этом образуются короткоцепочечные жирные кислоты (в основном уксусная, пропионовая, масляная), которые поддерживают стабильную кислотность в толстой кишке, регулируют транзит химуса, обеспечивают колоноциты энергией, регулируют всасывание воды, натрия, хлора, кальция и магния. Короткоцепочечным жирным кислотам свойственно регулировать перистальтику кишечника посредством стимуляции или торможения моторики ЖКТ. Пребиотическими свойствами обладают многие неперевариваемые углеводы, из которых наиболее изученными являются галакто- и фруктоолигосахариды, инулин, лактулоза. Они оказывают пребиотический эффект, обеспечивая рост бифидобактерий в кишечнике ребенка.

Установлено положительное влияние детских молочных смесей, обогащенных пре- и пробиотиками, на характер кишечной микробиоты, функциональное состояние ЖКТ и иммунный статус ребенка. В последние годы разработаны продукты прикорма, в частности каши для детского питания, в состав которых введены как пребиотики, так и полезные микроорганизмы. Обоснованием к их включению служат данные об изменении микрофлоры кишечника у детей в период введения прикорма — уменьшение уровня бифидобактерий и увеличение количества бактерий-протолитиков, что делает ребенка уязвимым к инфекциям, особенно кишечным [8].

Каши являются полноценным источником различных углеводов, которые обеспечивают энергетическую и пластическую функции организма, поддерживают постоянный уровень глюкозы в сыворотке крови. Кроме того, в кашах содержатся пищевые волокна, отдельные минеральные вещества и витамины, а также определенное количество белков и жиров растительного происхождения. Пищевая ценность круп зависит от химического состава зерна и технологии его обработки. Так, *гречневая крупа* — один из наиболее ценных зерновых продуктов в питании детей первого года жизни, содержит большое количество белка и пищевых волокон, относительно богата железом, магнием, фосфором и витаминами B₁,



Ребёнок охотно поможет Вам сделать важный звонок

ДЕТИ – ВСЕГДА В РАДОСТЬ!

Чтобы развитию малыша не мешали проблемы с животиком, специалистами НЕСТЛЕ были разработаны уникальные каши «Помогайка». В их состав **одновременно включены пребиотики и бифидобактерии**, которые способствуют росту здоровой кишечной микрофлоры малыша и укрепляют естественные защитные силы его организма.

- **Пребиотики** способствуют здоровому и комфортному пищеварению (без срыгиваний, без колик, без запоров).
- **Пробиотики (бифидобактерии B_L)** помогают росту здоровой кишечной микрофлоры и укреплению иммунитета.
- **Без добавления сахара.**



НЕСТЛЕ использует натуральное, специально отобранное сырьё для производства детского питания и не использует ГМИ, искусственные консерванты, красители и ароматизаторы.

Идеальной пищей для грудного ребёнка является молоко матери. Необходима консультация специалиста.

109004 Москва, а/я 74.
Телефон бесплатной Горячей линии: 8-800-200-7-200.
E-mail: contact@ru.nestle.com,
www.nestle.ru, www.nestlenutrition.com/ru

Товар сертифицирован. На правах рекламы.

**140 ЛЕТ ОПЫТА
В ДЕТСКОМ ПИТАНИИ**

Всё
полезное
и интересное о
развитии малыша на
www.nestlebaby.ru

B_2 , PP. Самым высоким, среди круп, содержанием крахмала отличается *рис*. В нем немного белка, минеральных веществ и витаминов. Несколько меньшее количество крахмала присутствует в *кукурузной крупе*, но в ней больше белка и клетчатки, выше содержание железа. *Овсяная крупа* богата растительным белком, минеральными веществами и витаминами B_1 , B_2 , PP. В *манной крупе* много растительного белка и крахмала. *Перловая и ячневая крупы* содержат такое же количество крахмала, как манная крупа, но значительно больше клетчатки, относительно богаты витаминами B_1 , B_2 , PP [9].

В питании детей раннего возраста предпочтение рекомендуется отдавать кашам промышленного производства. Такие продукты дополнительно обогащены витаминными и минеральными веществами, а современные технологии гарантированно обеспечивают гигиеническую чистоту продукта, позволяют добиться повышения биодоступности пищевых веществ.

Каша промышленного производства могут состоять из одного вида круп (монокомпонентные), а также из 2 и более зерновых культур (поликомпонентные). Они бывают молочными или безмолочными. В состав отдельных продуктов введены натуральные сухие порошки из фруктов, ягод и овощей (яблоки, груши, абрикосы, чернослив, черника, вишня, морковь, тыква и др.), повышающие пищевую ценность и улучшающие вкусовые качества каш [10].

Таблица. Химический состав и энергетическая ценность каши «Помогайка» с овсом, пшеницей и черносливом

Показатель	Содержание ингредиентов	
	в 100 г сухой каши	в 30 г сухой каши (1 порция)
Белки, г	10,3	7,9
Жиры, г	4,3	7,0
Углеводы, г	75,9	26,8
Пищевые волокна, г	4,5	1,1
Олигосахара, мг	1,9	0,5
Энергетическая ценность, ккал	383	202
Минеральные вещества		
Калий, мг	230	298
Кальций, мг	220	244
Фосфор, мг	185	193
Иод, мкг	36,7	11
Железо, мг	6,5	1,8
Цинк, мг	1,7	1,1
Витамины		
B_1 , мг	0,7	0,24
B_6 , мг	0,2	0,12
Ниацин, мг	5,0	1,4
Фолиевая кислота, мкг	65	23
C, мг	20	6,8
E, мг	3,7	1,1
D, мкг	7,6	2
A, мкг	207	120

Все зерновые продукты в том или ином количестве содержат пищевые волокна, оказывающие определенное пребиотическое действие. Для усиления этого эффекта современные технологии позволяют вводить в состав отдельных каш как пре-, так и пробиотики, а также сочетать их, что способствует формированию и поддержанию нормальной кишечной флоры, помогает купировать проявления кишечных дисфункций.

К таким продуктам относятся каши компании Нестле (Швейцария), обогащенные специально подобранными штаммами бифидобактерий, в ряде случаев сочетающихся с пребиотиками (инулином и/или олигофруктозой). Примером может служить каша «Помогайка» (овес, пшеница с черносливом), предназначенная для питания детей с 6-месячного возраста. В ее состав входят овсяная и пшеничная мука, олигофруктоза, инулин, мальтодекстрин, сахароза, чернослив, ванилин, витамины, минеральные вещества, каша обогащена бифидобактериями (см. табл.). Продукт не содержит молока, генетически модифицированных компонентов, искусственных консервантов и красителей, не требует варки. Важно отметить, что по химическому составу, критериям безопасности и микробиологическим показателям детская каша соответствует требованиям, предъявляемым к продовольственному сырью и пищевым продуктам СанПиН 2.3.2. 1078-01-и СанПиН 2.3.2.1940-05 [11, 12].

Клиническая апробация указанного продукта проведена в Научном центре здоровья детей РАМН в 2007 г. в соответствии с принципами «Good Clinical Practis» (1991 г.) в рамках открытого проспективного наблюдения. В исследование были включены 43 ребенка — практически здоровые (14 детей) и с различными заболеваниями: 9 — с функциональным запором на фоне легких проявлений перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС), 9 — с пищевой аллергией, проявляющейся АТД (вне обострения), 6 детей — с лактазной недостаточностью (без клинических проявлений на фоне диетотерапии), 5 — с гипотрофией I–II степени различного генеза. Возраст обследованных детей составил от 6 мес до 1,5 лет.

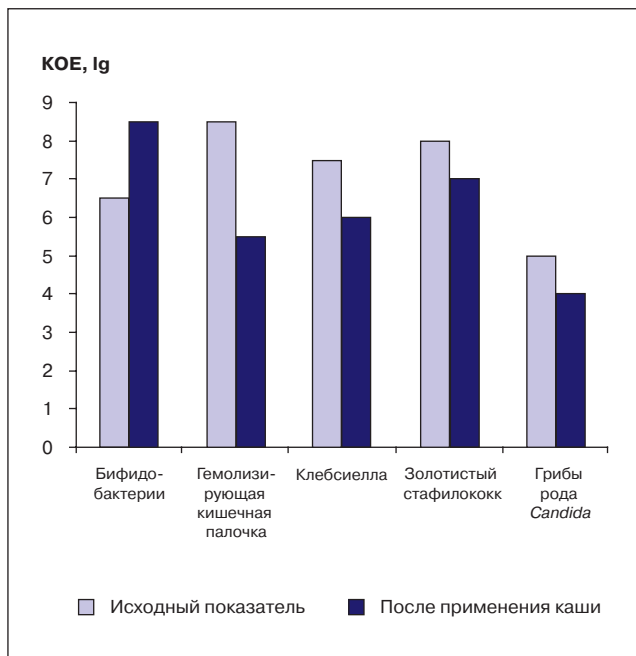
Кашу назначали в качестве злакового прикорма детям с возраста 6 мес и старше с учетом физиологических, конституциональных особенностей, индивидуальной переносимости и давали 1 раз в сут в объеме 150–200 г в течение 3–6 нед. Продукт разводили грудным молоком или смесью, которую получал ребенок.

Исследование показало, что большинство детей (98%) охотно ели предлагаемую кашу. Отказов от приема продукта и диспепсических явлений зарегистрировано не было. За время наблюдения у детей с нормальным нутритивным статусом среднесуточная прибавка массы тела соответствовала возрастным стандартам. У больных с гипотрофией I–II степени отмечалось существенное нарастание массы тела ($34,2 \pm 2,7$ г/сут). Это позволило к концу срока апробации компенсировать дефицит массы тела на 10–15%, уменьшить степень гипотрофии у 2 детей и устранить ее проявления в 3 случаях.

Использование испытываемой каши «Помогайка» (овес, пшеница с черносливом) у 9 детей с АТД в стадии клинической ремиссии показало, что продукт хорошо переносится этой категорией больных. Нетяжелое усугубление течения АТД наблюдалось только у 1 пациента. Повторные плановые иммунологические исследования не выявили превышения титров антител к белкам пшеницы и овса по сравнению с диагностическими показателями.

Анализ лабораторных данных показал, что содержание гемоглобина у всех детей, получавших апробируемый продукт, оставалось в пределах возрастных норм. Показатели

Рис. Динамика состава кишечной микрофлоры на фоне использования каши «Помогайка» (овес, пшеница с черносливом)



микроскопического исследования кала свидетельствовали о хорошей перевариваемости продукта, отсутствии амилореи и стеатореи. Важно отметить, что у 7 (78%) из 9 детей с функциональным запором произошла нормализация стула, который стал регулярным (1–3 раза в день), мягкой консистенции.

У 7 детей с различной соматической патологией и 3 практически здоровых детей проведены микробиологические исследования кала в динамике. При 1-м анализе у детей были установлены изменения кишечной микробиоты, соответствовавшие дисбиозу I–II степени: (снижение уровня бифидобактерий на 1–2 порядка, повышение количества условно патогенной микрофлоры — гемолизирующей ки-

шечной палочки, клебсиеллы, золотистого стафилококка и грибов рода *Candida*) — на 1–3 порядка. Никто из обследованных детей в течение всего периода наблюдения (4–5 нед) не получал каких-либо препаратов, содержащих пре- и пробиотики.

Анализ результатов исследования показал, что на фоне использования каши «Помогайка» (овес, пшеница с черносливом) у 5 детей с изначально пониженным уровнем бифидобактерий содержание последних увеличилось на 1–2 порядка (с 10^6 – 10^7 до 10^8 – 10^9). У детей с исходным повышением уровня условно-патогенной микрофлоры за время исследования отмечено снижение уровня гемолизирующей кишечной палочки с 10^8 – 10^9 до 10^6 – 10^5 , клебсиеллы — с 10^7 и 10^8 до 10^6 , золотистого стафилококка — с 10^8 до 10^7 , грибов рода *Candida* — с 10^5 до 10^4 . Повышенное количество лактозонегативной кишечной палочки (10^8 – 10^9) при частичной лактазной недостаточности после использования каши «Помогайка» в течение 1 мес понизилось у 3 из 5 детей до 10^7 – 10^5 , а в 1 случае лактозонегативная кишечная палочка в посевах не обнаружена (см. рис.).

Таким образом, результаты клинического испытания детской сухой каши «Помогайка» (овес, пшеница с черносливом) свидетельствуют о приятных органолептических свойствах продукта, высокой пищевой ценности, хорошей переносимости как здоровыми детьми, так и больными с перинатальным поражением ЦНС, дисфункцией ЖКТ, лактазной недостаточностью и пищевой аллергией в стадии ремиссии, с гипотрофией I–II степени. Существенное значение имеет обогащение состава каш пре- и пробиотиками: олигофруктозой, инулином, бифидобактериями, что благоприятно влияет на процессы пищеварения у детей, способствует улучшению или нормализации моторной и эвакуаторной функций кишечника, состава кишечной микрофлоры. Безмолочную кашу «Помогайка» (овес, пшеница с черносливом) целесообразно применять, начиная с возраста 6 мес для питания здоровых детей, а также при функциональном запоре, дисбактериозе кишечника, гипотрофии, лактазной недостаточности и пищевой аллергии (в период ремиссии заболевания). Обогащение продуктов пре- и пробиотиками придает им профилактические и лечебно-профилактические свойства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hasler C.M. Functional foods: benefits, concerns and challenges — a position paper from the American Council on science and health // J. Nutr. — 2002. — V. 132. — P. 3772–3781.
- Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Report of a Joint FAO/WHO working group on guidelines for the evaluation of probiotics in food. — London Ontario, Canada, 2002. — P. 1–11.
- Шевелева С.А. Медико-биологические требования к пробиотическим продуктам и биологически активным добавкам к пище // Инфекционные болезни. — 2004. — Т. 2, № 3. — С. 86–90.
- Penders J., Thijs C., van den Brandt et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestation in infancy: the KOALA Birth Cohort Study // Gut. — 2007. — V. 56, № 5. — P. 661–667.
- Songjinda P., Nakayama J., Tateyama A. et al. Differences in developing intestinal microbiota between allergic and non-allergic infants: a pilot study in Japan // Biosci. Biotechnol. Biochem. — 2007. — V. 71, № 9. — P. 2338–2342.
- Rautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast feeding confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant // J. Allergy Clin. Immunol. — 2002. — V. 109, № 1. — P. 119–123.
- Grunland M., Guimonde M., Laitinen K. et al. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease // Clin. Exp. Allergy. — 2007. — V. 37, № 12. — P. 1764–1772.
- Нетребенко О.К. Каши в питании грудных детей // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 20–24.
- Современные представления о вскармливании детей первого года жизни. Пособие для врачей / Под ред. А.А. Баранова, В.А. Тутельяна. — М., 2005. — 32 с.
- Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Макарова С.Г. и др. Современный взгляд на роль детских каш в питании детей грудного возраста // Лечащий врач. — 2006. — № 7. — P. 37–42.
- Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.3.2.1078-01. Издание официальное, Минздрав России. — М., 2002. — 31 с.
- Организация детского питания. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.3.2.1940-05. Издание официальное. Минздрав России. — М., 2005. — 24 с.

И.Н. Лупан, О.И. Самарин, А.Ю. Татуревич, А.А. Попова, А.Р. Гайфулина

Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, Челябинск

Инновационный подход к иммунотерапии часто болеющих детей

Контактная информация:

Лупан Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования

Адрес: 454007, Челябинск, ул. Горького, д. 28, тел.: (351) 773-38-88

Статья поступила: 22.04.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

Представлены результаты клинического наблюдения, проведенного с целью изучения эффективности иммунотерапии в предупреждении рецидивов острой респираторной инфекции (ОРИ) в группе часто болеющих детей. В исследовании участвовали 300 пациентов в возрасте 3–15 лет, которые в течение последнего года перенесли не менее 6 эпизодов ОРИ. Всем детям с пониженной функцией иммунной системы назначали синтетический дипептид — пидотимод (Имунорикс). Показано, что пациенты, получавшие пидотимод, выздоравливали значительно быстрее и рецидивы респираторной инфекции у них возникали достоверно реже.

Ключевые слова: часто болеющие дети, рекуррентный респираторный синдром, лечение, профилактика, пидотимод.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) — одна из важнейших проблем детского здравоохранения [1]. На долю детей с ОРИ приходится 70–80% обращений в амбулаторно-поликлинические учреждения [2]. К группе часто болеющих детей принято относить пациентов, подверженных частым респираторным заболеваниям (больше 6 раз в году или чаще одного раза в месяц в период максимальной заболеваемости с октября по март), развивающимся вследствие транзиторных, кор-

ригируемых отклонений в защитных системах организма. В России доля часто болеющих детей в общей популяции колеблется от 15 до 75%, из них две трети составляют дети в возрасте от 3 до 6 лет, более половины родителей таких детей в детстве также могли быть отнесены к этой диспансерной группе [2]. Лечебная тактика при ОРИ весьма многообразна и включает в себя этиотропную и симптоматическую терапию. Одним из наиболее перспективных методов

I.N. Lupan, I.O. Samarin, A.Yu. Taturevich, A.A. Popova, A.R. Gayfulina

Ural State Medical Academy of Additional Education, Chelyabinsk

Innovational approach to immunotherapy of frequently ailing children

This article presents results of clinical observation, carried out for the purpose of evaluation of effectiveness of immunotherapy for preventing of relapse of acute respiratory infection in group of frequently ailing children. This trial included 300 patients in age from 3 to 15 years old, which had 6 or more episodes of acute respiratory infection during last years. Synthetic dipeptide pidotimoid was prescribed to all patients with insufficient function of immune system. Patients from pidotimoid group had significantly lower rate of relapse of respiratory infections and more rapid recovery.

Key words: frequently ailing children, acute respiratory infection, treatment, prophylaxis, pidotimoid.

ВАРИАНТОВ МНОГО ...

профилактики и лечения ОРИ, снижения тяжести их течения, предотвращения осложнений является проведение иммуномодулирующей терапии, адекватной степени иммунологических нарушений. Включение в патогенетическую терапию регуляторных олигопептидов, проявляющих свое стимулирующее действие только в условиях ослабленного иммунитета, позволяет получить более быстрый и стабильный лечебный эффект, особенно в группе детей с рецидивирующим респираторным синдромом [3, 4]. Примером иммуномодулирующего препарата, относящегося к группе регуляторных олигопептидов, является пидотимод. Это синтезированный иммуномодулятор пептидной структуры, состоящий из L-пироглутаминовой и L-тиазолидин-4-карбоксикислот. Пидотимод действует на уровне клеточной мембраны макрофагов, дендритных клеток и В лимфоцитов, усиливая их антиген-презентирующую функцию.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности препарата пидотимод в профилактике рецидивов ОРИ у часто болеющих детей.

В исследовании приняли участие 300 часто болеющих детей, страдающих рецидивирующими респираторными инфекциями, в том числе дети с отягощенным аллергологическим анамнезом. Включение в исследование проводилось в период обострения ОРИ. Условием отбора пациентов было наличие частых ОРИ в осенне-зимние месяцы, предшествующие исследованию (не менее 6 эпизодов ОРИ в год). В исследование не включались пациенты в возрасте младше 3-х лет, а также дети, получавшие системные иммуностимуляторы в течение последних 6 мес. Все пациенты находились на амбулаторном наблюдении. Родители детей, принимавших участие в исследовании, были проинформированы о цели и методах исследования и дали свое устное согласие.

У 50 детей проведено иммунологическое исследование крови методом проточной цитометрии и исследовано содержание IgE в сыворотке крови иммуноферментным методом. С целью исследования особенностей развития центрального органа иммунитета — вилочковой железы — было проведено обследование 187 детей в возрасте от 3 до 7 лет. Оценку результатов лечения проводили на основании следующих критериев:

- температура тела пациента до приема, через 30 мин и через 1 ч после приема препарата;
- выраженность катарального синдрома до и после приема препарата;
- число случаев ОРИ в течение текущего года, требующих лечения антибиотиками, тяжести патологии верхних дыхательных путей;
- иммунологические показатели крови исходно и через 30 дней лечения, определявшиеся методом проточной цитометрии;
- данные ультразвукового исследования тимуса в начале лечения.

При проведении проточной цитометрии определяли число клеток: (CD3+ CD19-; норма $62,4 \pm 1,2\%$), (CD3+ CD4+; норма $31,2 \pm 1,4\%$), (CD3+ CD16+ CD56+; норма $1,78 \pm 0,05\%$), (TCD3- CD16+ CD56+; норма $9,25 \pm 0,05\%$), а также индекс Тх/Тс, (норма $1,85 \pm 0,05$), уровень IgG



КОД к здоровому иммунитету ОДИН

ИМУНОРИКС



**SOLVAY
PHARMA**

119334, г. Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-6911. Факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solvay-pharma.ru
<http://www.solvay-pharma.ru>

«Произведено компанией Полихим С.А., Люксембург.
Эксклюзивные права на маркетинг и распространение в странах СНГ
принадлежат компании Солвей Фарма.»

(норма $10,05 \pm 0,03$ г/л), сывороточную концентрацию IgA (норма $1,32 \pm 0,03$ г/л), IgM (норма $1,05 \pm 0,03$ г/л), спонтанную и индуцированную НСТ активность ($10,05 \pm 0,05\%$ и $23,04 \pm 0,05\%$, соответственно). Нормативы были определены у детей, не состоящих на диспансерном учете как часто болеющие дети.

Эхографическое исследование тимуса проводили с помощью аппарата Toshiba Xario с линейным датчиком 14 МГц, гиперплазию и степень увеличения тимуса определяли на основании критериев гиперплазии [5].

У часто болеющих детей было проведено бактериологическое исследование соскоба со слизистой оболочки носоглотки, а также исследование крови с определением антител к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, вирусу Эпштейна–Барр.

Режим назначения препарата пидотимод (Имунорикс, Солвей Фарма) при наличии острой стадии заболевания был следующим: в дозе 800 мг (2 флакона детям старше 12 лет), в дозе 400 мг (1 флакон — 7 мл, детям в возрасте от 3 до 12 лет) 2 раза в сутки вне приема пищи в течение 15 дней, с переходом на поддерживающий курс — в дозе 800 мг в сутки (2 флакона детям старше 12 лет), 400 мг (1 флакон — 7 мл, детям в возрасте от 3 до 12 лет) 1 раз в сутки вне приема пищи. Однако, большинство пациентов (93%) принимало один флакон раствора пидотимода в день (в дозе 400 мг/800 мг в зависимости от возраста) препарата. Иммунотерапия проводилась в течение 2 мес, с последующим диспансерным наблюдением в течение 3 мес с целью контроля эффективности терапии. Критериями оценки эффективности терапии были число рецидивов ОРИ и их длительность. Системная безопасность препарата оценивалась на основании частоты развития побочных эффектов, их типа, тяжести и необходимости изменения дозировки препарата или приостановления лечения.

Методы статистической обработки включали оценку достоверности различий при помощи критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. За уровень статистически значимой величины принимали $p < 0,05$. Данные выражали в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартная ошибка. Для сравнения качественных признаков, зарегистрированных до и после лечения, использовался критерий Макнимара.

Под нашим наблюдением находилось 300 больных в возрасте 3–15 лет с симптомами ОРИ рецидивирующего характера. В группе часто болеющих детей хронический фаринго-тонзиллит был диагностирован у 37% детей, аллергический ринит — у 49% детей, бронхиальная астма — у 40% пациентов, при этом повышенные значения IgE ($183,5$ – $270,3$ МЕ/мл) были установлены у 15% больных.

Бактериологическое и вирусологическое исследование выявило наличие бактериального инфицирования у 40% детей: *Streptococcus pneumoniae* был выделен в 33% случаев, *S. pyogenes* — в 5%, *Staphylococcus aureus* — в 4%, *Haemophilus influenzae* — в 13%, *Moraxella catarrhalis* — в 17% случаев. Антитела к вирусам простого герпеса, Эпштейна–Барр и цитомегаловирусу были обнаружены у 31% пациентов: вирус простого

герпеса (1, 2 типа) — у 5%, вирус Эпштейна–Барр — у 14%, цитомегаловирус — у 7% детей. В 29% случаев отмечен факт инфекционного воспаления с преобладанием вирусно-бактериальной флоры.

У 86% детей в возрасте 3–7 лет, включенных в исследование, были выявлены изменения размеров и структуры тимуса, причем в 64% случаев обнаружена изолированная гиперплазия тимуса, а в 36% — гиперплазия и изменение структуры тимуса. При анализе степени гиперплазии увеличение размеров тимуса I степени было диагностировано у 64%, II степени — у 31, III степени — у 5% детей. Примечателен тот факт, что в группе детей со структурными изменениями тимуса, ОРИ протекали более тяжело, с выраженным синдромом интоксикации, а в комплекс лечебных мероприятий всегда включалась антибактериальная терапия.

Проведенное иммунологическое исследование показало, что уровень (CD3+ CD19) клеток составил $48,4 \pm 1,5\%$, (CD3+ CD4+) клеток — $15,2 \pm 1,8\%$, (CD3+ CD16+ CD56+) клеток — $0,69 \pm 0,08\%$, (TCD3- CD16+ CD56+) клеток — $7,3 \pm 0,1\%$. У 43,8% пациентов отмечены низкие значения иммунорегуляторного индекса Тх/Тс, средний уровень которого составил $1,35 \pm 0,06$, у 28,5% выявлено снижение сывороточного уровня IgG ($6,99 \pm 0,18$ г/л), у 24,5% — IgA ($0,32 \pm 0,01$ г/л). Дефицит гранулоцитарного хемотаксиса выявлен у 83,7% детей. Причем снижение показателей клеточного звена иммунитета было выявлено у 37,3% пациентов, клеточного и фагоцитарного — у 36,5%, клеточного, фагоцитарного и гуморального — у 14,7%. Нормальные значения показателей иммунограммы были отмечены у 11,5% пациентов, в терапию детей этой группы в последующем препарат пидотимод не включали.

Контрольное иммунологическое исследование (через 30 дней применения пидотимода) выявило повышение иммунологических показателей: уровень (CD3+ CD19-) клеток составил $61,2 \pm 1,2\%$ (по сравнению с исходным показателем $p < 0,05$), (CD3+ CD4+) клеток — $28,2 \pm 1,6\%$ ($p < 0,001$), (CD3+ CD16+ CD56+) клеток — $2,39 \pm 0,08$ ($p < 0,001$), (CD3- CD16+ CD56+) клеток — $10,9 \pm 0,1\%$. Иммунорегуляторный индекс Тх/Тс составил $1,85 \pm 0,05$ ($p < 0,001$), сывороточный уровень IgG — $10,52 \pm 0,16$ г/л ($p < 0,001$), IgA — $0,85 \pm 0,005$ г/л ($p < 0,05$), спонтанная НСТ активность — $10,3 \pm 0,1\%$, индуцированная НСТ активность — $35,6 \pm 0,1\%$ ($p < 0,01$).

После применения препарата пидотимод в течение последующих 3-х мес наблюдения рецидив ОРИ был зарегистрирован у 22,4% пациентов (на 68–75 сут). При рецидиве ОРИ только 3% пациентов принимали жаропонижающие средства, причем если до начала терапии средняя температура тела при ОРИ составляла $38,9 \pm 1,4^\circ\text{C}$, то после применения препарата в период обострения ОРИ температура тела составляла $37,5 \pm 0,62^\circ\text{C}$, с тенденцией к снижению в течение первых суток до $37,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$.

Пациенты, получавшие пидотимод, в случае развития ОРИ не нуждались в проведении антибактериальной терапии в 48,2% случаев. У больных, вынужденных принимать антибактериальные препараты вследствие выраженной клиники ОРИ, отмечен факт сокращения

сроков применения антибактериальных препаратов: до начала лечения пидотимодом антибактериальное лечение проводилось в течение $10,5 \pm 0,5$ дней после проведения курсового лечения пидотимодом (2 мес) длительность применения антибактериального препарата сократилась до $6,5 \pm 0,5$ дней ($p < 0,05$). Сроки выздоровления уменьшились у 26% детей, ранее выздоровление отмечалось к 14 дню, после курса пидотимода — к 5–7 дню.

При проведении курсового лечения препаратом пидотимод не было отмечено нежелательных побочных явлений и осложнений. В ранее проведенном исследовании не было отмечено влияния препарата на опосредованную IgE реакцию гиперчувствительности [6]. Этот результат нашел подтверждение и в настоящем исследовании: на фоне применения препарата сывороточный уровень IgE практически не изменился, в том числе и у детей с исходно высоким его значением.

Таким образом, для детей со сниженными показателями, характеризующими состояние иммунной системы, а также с гиперплазией и структурными изменениями тимуса, характерно частое развитие ОРИ вирусно-бактериальной этиологии с выраженной клинической кар-

тиной заболеваемости. Проведение курсового лечения часто болеющих детей, включавшего пидотимод, позволило добиться снижения частоты развития рецидивов ОРИ, сократить сроки обострения, уменьшить потребность в антибактериальных и жаропонижающих препаратах. С учетом мультинаправленного механизма действия Имунорикса (пидотимод), при котором потенцируются эффекты влияния как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет, удастся достичь повышение иммунологических показателей. Уникальная лекарственная форма иммуномодулятора (раствор для приема внутрь) позволяет добиться высокой комплаентности при его применении у пациентов с 3-летнего возраста. Пидотимод не влияет на IgE-опосредованную реакцию гиперчувствительности и при применении у пациентов с астмией или бронхиальной астмой не провоцирует начало и не отягощает течение аллергических заболеваний. Появление в терапевтическом арсенале практических врачей современных высокоэффективных фармакологических препаратов определяет новые тактические подходы к реабилитации часто и длительно болеющих детей, а также расширяет перспективы иммунотерапевтических мероприятий в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. — Саратов, 1986. — 45 с.
2. Гаращенко Т.И., Макарова З.С., Таточенко В.К. и соавт. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М., 2002. — 73 с.
3. Burgio G.R., Marseglia G.L., Severi F. et al. Immunoactivation by pidotimod in children with recurrent respiratory infections // *Arzneimittel Forschung*. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1525–1529.
4. Di Filippo C., Varacalli C., Sardo F. Pidotimod in treatment of recurrent pharyngotonsillitis // *Acta Med. Drug Review*. — 1995. — V. 34, № 7. — P. 324–328.
5. Огурцова О.Г., Вутирас Я.Я., Тузанкина И.А. Роль морфологической оценки тимуса в диагностике и реабилитации детей раннего возраста с различными заболеваниями. Современные средства и технологии для лечения и иммунореабилитации в педиатрии. Материалы 3-й региональной научно-практической конференции. — Екатеринбург, 2000. — С. 23–25.
6. Балаболкин И.И., Сюракшина М.В., Тюменцева Е.С. Иммунотерапевтическая терапия в комплексном лечении детей с аллергией // *Лечащий врач*. — 2005. — № 7. — С. 40–43.

Из истории медицины

90 лет назад Жюль Борде (Бельгия) получил Нобелевскую премию за открытия в области иммунитета (1919 год).

Жюль Жан Батист Венсан Борде (1870–1961), бельгийский бактериолог и иммунолог в 1919 г. был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине за работы в области иммунологии. Родился 13 июня 1870 г. в Суаньи (Бельгия). Окончил Брюссельский университет, где в 1892 г. получил степень доктора медицины. В 1894–1901 гг. работал в лаборатории И.И. Мечникова в Пастеровском институте в Париже, в 1901 г. организовал Пастеровский институт в Брюсселе, директором которого оставался до 1940 г. В 1907–1935 гг. преподавал бактериологию в Брюссельском университете. Основные научные работы Борде посвящены иммунологии. Он первым доказал,

что в основе иммунных реакций лежат физико-химические процессы. Совместно с О. Жангу описал реакцию связывания комплемента — иммунных белков, присутствующих в сыворотке крови человека и животных, и обуславливающих бактерицидное действие крови. Фиксация комплемента стала прообразом реакции Вассермана, используемой сегодня для выявления сифилиса. Борде обнаружил два типа сывороток, обладающих противомикробным действием: содержащих комплемент, который присутствует в сыворотке до иммунизации, и содержащих антитела, которые образуются в результате вакцинации. В 1906 г. он выделил бациллу — возбудителя коклюша; в 1921 г. установил природу основных иммунных реакций — агглютинации и преципитации.



Жюль Борде

В.Т. Манчук, Е.А. Шевченко

НИИ медицинских проблем Севера РАМН, Красноярск

Возможности трансвагинальной эхографии для пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний в I триместре беременности (опыт работы 2001–2007 гг.)

Контактная информация:

Шевченко Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ медицинских проблем Севера РАМН, заслуженный врач РФ

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г», тел.: (391) 228-06-83, e-mail: Shevchenko25@rambler.ru

Статья поступила: 10.03.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

В статье проанализированы результаты динамического наблюдения и исход беременности у 18 706 пациенток, проходивших ультразвуковое (УЗ) обследование при сроке беременности 11–14 нед в отделении УЗ диагностики родильного дома № 5 г. Красноярска. Различные врожденные пороки развития и врожденные наследственные заболевания были обнаружены у 423 плодов (новорожденных). Пренатально с помощью эхографии было диагностировано 82,5% всех случаев врожденных пороков развития и наследственных заболеваний у плода. При наличии у плода врожденных пороков развития частота хромосомной патологии увеличивалась более чем в 10 раз (до 14,7%). В целом неблагоприятные перинатальные исходы отмечены в 293 (69,3%) случаях врожденных пороков развития и врожденных наследственных заболеваний у плода (новорожденного).

Ключевые слова: плод, врожденные пороки развития, врожденные наследственные заболевания, пренатальная диагностика.

V.T. Manchuk, Ye.A. Shevchenko

Scientific Center of Medical Problems of North, Russian Academy of Medical sciences, Krasnoyarsk

Transvaginal echography in prenatal diagnostics of congenital and hereditary diseases in I-st trimester of pregnancy (experience of practice during 2001–2007)

Authors analyzed the results of dynamical observation and outcomes of pregnancy in 18 706 women. The ultrasonic scanning (US) was performed on 11–14 weeks of pregnancy in US-diagnostics department of maternity hospital № 5, Krasnoyarsk. Different congenital malformations (CM) and hereditary diseases (HD) was detected in 423 fetuses. 82.5% of CM and HD cases was diagnosed with the help of US in prenatal period. Presence of CM in fetus was accompanied with increase of chromosome pathology more then 10 times higher (on 14.7%). On the whole, unfavorable perinatal outcomes were detected in 293 (69.3%) cases of CM and HD in fetuses or newborn.

Key words: fetus, congenital malformations, hereditary diseases, prenatal diagnostics.

Снижение перинатальной заболеваемости и смертности — одна из основных задач в системе охраны материнства и детства. По данным Всемирной организации здравоохранения, 2,5% новорожденных имеют различные аномалии развития: каждый 20-й порок входит в группу множественных пороков развития. Около 30% коечного фонда детских стационаров различного профиля заняты больными с наследственной патологией, 40% младенческой смертности в той или иной степени обусловлено наследственными и врожденными дефектами. В решении проблем предупреждения врожденных пороков развития наследственных заболеваний у детей в связи с реализацией национального проекта «Здоровье» особая роль отведена пренатальной УЗ диагностике.

В конце 90-х годов XX века были достигнуты значительные успехи в пренатальной УЗ диагностике широкого спектра врожденной патологии во 2-й половине беременности [1–3]. Этому во многом способствовали разработка и широкое внедрение в акушерскую практику диагностических методов, основанных на современных научных достижениях. В настоящее время основным методом пренатальной диагностики врожденных пороков развития и наследственных заболеваний является ультразвуковое исследование (УЗИ), в связи с его высокой информативностью, неинвазивностью, доступностью и относительной простотой проведения. Однако если во II триместре беременности пренатальная УЗ диагностика врожденных пороков развития во многом не представляет трудностей, то использование эхографии в ранние сроки беременности стало интенсивно развиваться только с конца 90-х годов прошлого века. В соответствии с приказом МЗ РФ № 457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей» с 2001 г. в нашей стране осуществляется 3-кратное скрининговое УЗ обследование: в 10–14, 20–24 и 30–34 нед беременности. В связи с этим особое значение приобретает изучение реальных возможностей эхографии в пренатальной диагностике врожденных пороков развития и хромосомных аномалий уже на 1-м этапе обследования, в конце I-го триместра беременности. В отечественной и зарубежной литературе отражен определенный опыт применения эхографии в ранней диагностике различных аномалий. Наиболее существенные результаты получены по выявлению выраженных пороков развития в 10–14 нед беременности [4].

Ниже представлены результаты динамического наблюдения и исход беременности у 18 706 женщин, прошедших УЗ обследование в 11–14 нед беременности в отделении УЗ диагностики родильного дома № 5 г. Красноярска в 2001–2007 гг. Данные об исходе беременности и родах собраны у всех пациенток. В ходе УЗ обследования у плодов оценивали УЗ анатомию тела, изучались кости свода черепа, кости носа, ротовниковое пространство, позвоночник, желудок, передняя брюшная стенка, мочевого пузырь, верхние и нижние конечности. УЗИ проведены на приборах Logiq 500 Pro, Logiq 700 Pro, Voluson 730 pro V, Voluson 730 pro и Voluson 730 Expert (GE, Германия) с использованием трансабдоминальных и трансвагинальных датчиков.

Цитогенетические исследования выполнены в клинической лаборатории родильного дома №5 и Красноярском краевом диагностическом центре медицинской генетики. Патологоанатомическая верификация пренатального диагноза при медицинском прерывании беременности проводилась в Красноярском краевом патологоанатомическом бюро при участии врачей ультразвуковой диагностики и врача-генетика.

Проведенный анализ показал, что из числа обследованных женщин (средний возраст 28 лет, возрастной диапазон 18–44 года) врожденный порок развития и врожденное наследственное заболевание у плода (новорожденного) были зарегистрированы в 423 случаях или с частотой 22,9 на 1000 беременностей. Дородовая диагностика врожденных пороков развития и наследственных заболеваний в I триместре беременности позволила установить наличие врожденных пороков в 218 (52%) случаях — все по данным трансвагинальной эхографии. Во 2-й половине беременности диагностирован 131 (31%) случай врожденного порока развития и врожденного наследственного заболевания. В 74 (17%) случаях врожденные пороки были обнаружены только после родов. Частота диагностики врожденных пороков существенно выросла после 2002 г. (рис. 1), что указывает на решающее значение внедрения в практику проведения трансвагинальной эхографии высокоразрешающих УЗ приборов и новых технологий, основанных на применении специальных 3/4D режимов сканирования.

Среди врожденных пороков развития, не диагностированных пренатально, большинство (67,6%) составили врожденные пороки сердца (табл. 1). Реже не диагностированными оставались пороки развития желудочно-кишечного тракта (8%) и опорно-двигательного аппарата (костная косолапость, укорочение голени с контрактурной деформацией коленного сустава, одностороннее отсутствие предплечья и кисти; 6,7%). Пороки других органов и систем были представлены единичными наблюдениями.

Рис. 1. Динамика возможностей пренатальной УЗ диагностики врожденных пороков развития и врожденных наследственных заболеваний у плода

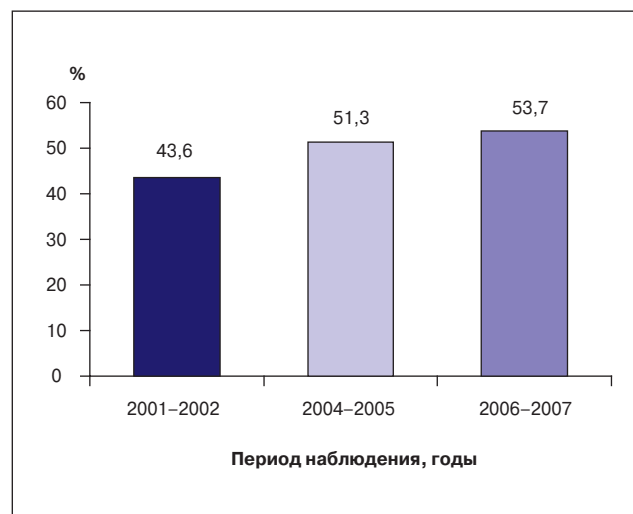


Таблица 1. Виды врожденных пороков развития, не диагностированные пренатально

Нозологическая форма	Число пороков, абс.			Всего, абс. (%)
	2001–2002	2004–2005	2006–2007	
Врожденные пороки сердца (стеноз легочной артерии; двустворчатый клапан аорты, коарктация аорты, дефекты интракардиальных перегородок, открытый артериальный проток)	3	15	32	50 (67,6)
Врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта (атрезия пищевода с трахеопищеводной фистулой; дивертикул Меккеля)	2	–	4	6 (8,1)
Дефекты передней брюшной стенки (грыжа пупочного канатика)	–	–	1	1 (1,4)
Множественные врожденные пороки развития (сочетание фистульной атрезии пищевода с дефектом межжелудочковой и предсердной перегородки; сочетание гипоплазии мозжечка и атрофии диска зрительного нерва)	–	1	1	2 (2,7)
Врожденные пороки развития ЦНС (гидроцефалия, <i>sp. bifida occulta</i>)	–	2	1	3 (4,0)
Врожденные пороки развития органов дыхания (гипоплазия легких, стеноз гортани)	–	1	1	2 (2,7)
Врожденные пороки развития опорно-двигательного аппарата (костная косолапость, укорочение голени с деформацией коленного сустава, односторонняя аплазия предплечья и кисти; одностороннее отсутствие кисти)	–	4	1	5 (6,7)
Врожденные пороки развития мочеполовой системы (гидронефроз)	–	–	2	2 (2,7)
Расщелина губы и неба	–	2	–	2 (2,7)
Ихтиоз плода	1	–	–	1 (1,4)
Итого	6	25	43	74 (100)

Таблица 2. Виды врожденных пороков развития и врожденных наследственных заболеваний у плода, диагностированные пренатально в 11–14 нед беременности с помощью трансвагинальной эхографии

Нозологическая форма	Число пороков, абс.			Всего, абс. (%)
	2001–2002	2004–2005	2006–2007	
Анэнцефалия/экзэнцефалия/акrania	9	15	5	29 (13,3)
Черепно-мозговая грыжа	4	2	1	7 (3,2)
Голопрозэнцефалия	–	–	2	2 (0,9)
Расщелина губы и неба	–	–	1	1 (0,5)
<i>Spina bifida</i>	–	4	5	9 (4,1)
Множественные врожденные пороки развития	–	27	32	59 (27,1)
Кистозная гигрома шеи	4	2	10	16 (7,3)
Врожденные пороки сердца	–	9	10	19 (8,7)
Омфалоцеле	2	10	4	16 (7,3)
Гастрошизис	–	3	12	15 (7,0)
Грыжа пупочного канатика	–	–	7	7 (3,2)
Мультикистозная дисплазия почек	–	2	–	2 (0,9)
Пиелозктазия/гидронефроз	–	1	–	1 (0,5)
Мегацистик	2	1	4	7 (3,2)
Агенезия почек и мочевого пузыря	–	–	4	4 (1,8)
Пороки опорно-двигательного аппарата	3	1	20	24 (11,0)
Итого	24	77	117	218 (100)

Таблица 3. Виды врожденных пороков, диагностированные пренатально во II-й половине беременности

Нозологическая форма	Число пороков, абс.			Всего, абс. (%)
	2001–2002	2004–2005	2006–2007	
Врожденные пороки развития ЦНС (порок Арнольда–Киари, агенезия мозолистого тела, синдром Денди–Уокера, лобарная голопроэнцефалия, изолированная spina bifida, гидроцефалия, энцефалоцеле)	3	12	9	24 (18,3)
Расщелины лица	2	1	8	11 (8,4)
Врожденные пороки развития легких (кистозный аденоматозный порок развития легких, легочная секвестрация)	1	3	2	6 (4,6)
Диафрагмальная грыжа	1	–	2	3 (2,3)
Лимфангиома лица и шеи	1	–	2	3 (2,3)
Врожденные пороки сердца	2	10	12	24 (18,3)
Опухоль средостения	–	–	1	1 (0,8)
Врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта (атрезия двенадцатиперстной кишки, гастрошизис, агенезия желчного пузыря, киста холедоха)	2	3	4	9 (6,8)
Врожденные пороки развития мочеполовой системы (мультикистозная дисплазия почек, поликистоз, пиелозктазия, гидронефроз, агенезия одной почки)	9	10	16	35 (26,7)
Врожденные пороки развития опорно-двигательного аппарата (аномальная установка стоп, системная скелетная дисплазия, брахиамптодактилия, ахондроплазия, синдром дефекта лучевой кости)	3	8	–	11 (8,4)
Множественные пороки развития	1	–	2	3 (2,3)
Неиммунная водянка	–	1	–	1 (0,8)
Всего	25	48	58	131 (100)

Особого внимания заслуживают данные, полученные в ходе ранней пренатальной УЗ диагностики различных врожденных пороков. Нами был проведен детальный анализ диагностических возможностей эхографии в ранние сроки беременности. В таблице 2 представлен спектр врожденных пороков, диагностированных в 11–14 нед беременности. Следует отметить, что в структуре диагностированных врожденных пороков развития и наследственных заболеваний преобладали множественные пороки развития (27% от общего их числа); на аномалии центральной нервной системы приходилось 21,5% всех случаев, реже регистрировались дефекты передней брюшной стенки (17,5%). Диагностика грубых пороков развития была осуществлена практически в 100% случаев при проведении первого УЗИ.

Спектр врожденных пороков развития и наследственных заболеваний, выявленных во 2-й половине беременности (табл. 3), убедительно свидетельствует о невозможности ранней пренатальной УЗ диагностики большинства из них из-за поздней манифестации.

Особого внимания заслуживает сравнительный анализ полученных нами результатов с данными зарубежных и отечественных специалистов (табл. 4). Согласно опубликованным результатам, чувствительность трансабдоминальной эхографии в пренатальной диагностике врожденных пороков в ранние сроки беременности составляет в сред-

нем 32,3%. Поэтому в наших исследованиях как и в большинстве зарубежных, была выбрана трансагинальная эхография, чувствительность которой по всем случаям врожденных пороков развития составила 50,6%.

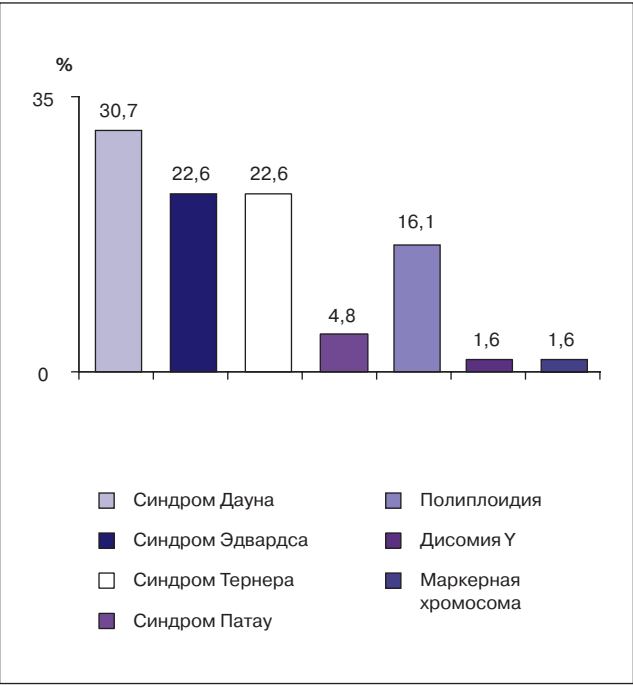
Другим важным вопросом, требующим обсуждения, является выбор подхода к обследованию в ранние сроки беременности. Скринингового подхода в ранние сроки беременности сегодня в мире нет, так как для этого необходимо обследовать не менее 80% всех пациенток, планирующих вынашивание беременности. Обследование в центрах пренатальной диагностики проводится преимущественно в консультативном и безвыборочном режимах. Анализ показал, что при консультативном обследовании в ранние сроки распознают в среднем 64,2% всех пороков, а при безвыборочном — 46%. Несомненно, консультативное обследование более чувствительно, но при этом охват пациенток значительно ниже, чем при безвыборочном обследовании, при котором он приближается к скрининговому режиму. Именно результатам безвыборочного подхода следует уделять особое внимание, так как у большинства пациенток с врожденными пороками развития плода не было отмечено каких-либо факторов риска. В наших исследованиях точность ранней пренатальной УЗ диагностики врожденных пороков даже превышает мировые данные — чувствительность составляет соответственно 53,7 и 46% [5–20]. Этому во многом спо-

Таблица 4. Сравнительный анализ результатов УЗ диагностики врожденных пороков развития плода в ранние сроки беременности

Автор	Срок обследования, нед/дни	Вид обследования	Чувствительность, % (абс.)	
			Трансабдоминальная эхография	Трансвагинальная эхография
R. Achiron, O. Tadmor, 1991 г. [5]	9–13	К	28,6 (4/14)	57,1 (8/14)
S. Yagel и соавт., 1995 г. [6]	13–16	К	–	74 (37/50)
L. Hernadi, M. Torocsik, 1997 г. [7]	11–14	Б	–	40,8 (20/49)
G. D'Ottavio и соавт., 1997 г. [8]	13–15	Б	–	33,3 (17/51)
D. Economides, J. Braithwaite, 1998 г. [9]	12–13/6	Б	35,3 (6/17)	64,7 (11/17)
L. Bussamra и соавт., 1999 г. [10]	10–14	К	–	64,3 (63/98)
B. Whitlow и соавт., 1999 г. [11]	11–14/6	Б	–	58,7 (37/63)
M. Carvalho и соавт., 2002 г. [12]	11–14	Б	–	31,2 (29/93)
N. Den Hollander и соавт., 2002 г. [13]	11–14/4	К	–	81,8 (9/11)
Шевченко Е.А., 2003 г. [14]	11–14	Б	–	43,6 (24/55)
A. Gasiorek-Wiens и соавт., 2003 г. [15]	11–13/6	Б	–	67,2 (158/235)
A. Shalmi и соавт., 2003 г. [16]	11/1–14/6	Б	–	30,1 (31/103)
Косовцова Н.В. и соавт., 2004 г. [17]	10–14	К	–	54,3 (51/94)
M. Cedergren, A. Selbing, 2004 г. [18]	10–14	Б	–	28,2 (11/39)
M. Chen и соавт., 2004 г. [19]	12–14	К	–	53,8 (14/26)
Шевченко Е.А., 2007 г. [20]	11–14	Б	–	53,7 (117/261)
Итого			32,3 (10/31)	50,6 (637/259)

Примечание.
Б — безвыборочное обследование; К — консультативное обследование.

Рис. 2. Виды хромосомной патологии у плодов с врожденными пороками развития (2001–2007 гг.)



собствовал оптимальный выбор оцениваемых структур и органов плода при скрининговом УЗИ в 11–14 нед беременности, который высокоинформативен и в то же время приемлем в широкой клинической практике.

Общеизвестно, что расширение воротникового пространства у плода может встречаться не только при хромосомной патологии, но и при различных пороках развития. Поскольку многие из пороков потенциально могут быть диагностированы только во II половине беременности, зарегистрированное нами увеличение толщины воротникового пространства у плода послужило поводом для коллегиального осмотра пациенток с целью детального изучения анатомии плода как в I триместре, так и во II половине беременности. Популяционная частота расширенного воротникового пространства в 2001–2007 гг. составила 4,5:1000. Увеличение воротникового пространства у плодов с врожденными пороками развития зарегистрировано в 66 (57,4%) наблюдениях. При этом у 57 (86,4%) плодов врожденные пороки были выявлены в I триместре беременности. Толщина расширенного воротникового пространства в данном исследовании варьировала от 2,6 до 12 мм (в среднем — 4,9 мм).

Не вызывает сомнений и тот факт, что частота хромосомной патологии в группе плодов с врожденными пороками

ми значительно выше, чем в общей популяции. Согласно данным регистра врожденных пороков развития и наследственных заболеваний Красноярского краевого диагностического центра медицинской генетики, частота хромосомной патологии в общей популяции составила 1,2:1000, а при наличии у плода врожденного порока развития она увеличилась более чем в 10 раз (14,7%). Спектр зарегистрированных хромосомных аномалий представлен на рис. 3; наиболее часто диагностировались синдромы Дауна (30,7%), Тернера и Эдвардса (по 22,6%).

Исходы беременности и родов при наличии у плода врожденных пороков развития или врожденных наследственных заболеваний таковы: рождение живых детей произошло у 130 (30,7%) женщин; прерывание беременности по медицинским показаниям — в 261 (61,7%) случае; гибель плода (новорожденного) — в 26 (6,2%) случаях (в том числе антенатальная — в 4 (1%), интранатальная — в 2 (0,5%), неонатальная — в 20 (4,7%) случаях); самопроизвольное прерывание беременности до 22 нед — в 6 (1,4%) наблюдениях. Хотелось бы отметить,

что неблагоприятные перинатальные исходы отмечены в 293 (69,3%) случаях при обнаружении врожденного порока развития или наследственного заболевания у плода (новорожденного).

Таким образом, трансвагинальная эхография с изучением анатомических структур плода при УЗИ обследовании в 11–14 нед беременности является высокоинформативным методом пренатальной диагностики в ранние сроки беременности, позволяющим обнаружить до 53,7% всех врожденных пороков, являющихся в большинстве случаев грубыми. Проведенное исследование доказывает необходимость обследования беременных в I триместре в региональных центрах пренатальной диагностики сотрудниками, прошедшими специализированное обучение по пренатальной диагностике, а также включения раздела «Анатомия плода» в протокол УЗИ в 11–14 нед беременности. Это позволит значительно улучшить раннюю пренатальную диагностику врожденных и наследственных заболеваний, а следовательно — улучшить перинатальные показатели в регионе и состояние здоровья новорожденных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика / Под ред. Петриковского Б.М., Медведева М.В., Юдиной Е.В. — М.: РАВУЗДПГ, Реальное Время, 1999. — 256 с.
2. Медведев М.В. Ультразвуковая диагностика врожденных пороков сердца. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Т. 2. / Под ред. Митькова В.В., Медведева М.В. — М.: Видар, 1996. — С. 119–152.
3. Ромеро Р., Пилу Дж., Дженти Ф. и др. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития. Пер. с англ. — М.: Медицина, 1994. — С. 118–122.
4. Медведев М.В., Шевченко Е.А., Эсетов М.А. Пренатальная ультразвуковая диагностика врожденных пороков в ранние сроки беременности. — М.: Реальное время, 2005. — С. 143–147.
5. Achiron R., Tadmor O. Screening for fetal anomalies during the first trimester of pregnancy: transvaginal versus transabdominal sonography // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 1991. — V. 1, № 3. — P. 186–191.
6. Yagel S., Achiron R., Moshe R. et al. Transvaginal ultrasonography at early pregnancy cannot be used alone for targeted organ ultrasonographic examination in a high-risk population // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — № 172. — P. 971–975.
7. Hernadi L., Torocsik M. Screening for fetal anomalies in the 12th week of pregnancy by transvaginal sonography in unselected population // *Prenat. Diagn.* — 1997. — V. 17, № 8. — P. 753–759.
8. D'Ottavio G., Meir Y., Rustico M. et al. Screening for fetal anomalies by ultrasound at 14 and 21 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 1997. — V. 10, № 6. — P. 375–380.
9. Economides D., Braithwaite J. First trimester ultrasonographic diagnosis of fetal abnormalities in a low risk population // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1998. — № 105. — P. 247–251.
10. Bussamra L., Santana R., Miqueleti S. et al. Diagnosis of fetal structural abnormalities at the 10–14 week scan // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 1999. — V. 14, № 1. — P. 83.

11. Whitlow B., Chatzipapas I., Lazanakis M. et al. The value of sonography in early pregnancy in an unselected population // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1999. — № 106. — P. 929–936.
12. Carvalho M., Brizot M., Lopes L. et al. Detection of fetal structural abnormalities at the 11–14 week ultrasound scan // *Prenat. Diagn.* — 2002. — V. 22, № 1. — P. 1–4.
13. Den Hollander N., Wessels M., Niermeijer M.F. et al. Early fetal anomaly scanning in a population at increased risk of abnormalities // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2002. — V. 19, № 4. — P. 570–574.
14. Шевченко Е.А. Организация ультразвукового скрининга и диагностика врожденных пороков в ранние сроки беременности в Красноярске // *Пренат. диагн.* — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 252–254.
15. Gasiorrek-Wiens A., Albig M., Entezami M. et al. The diagnostic value of early malformation scan at 11 to 13 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2003. — V. 22. — P. 14.
16. Shalmi A., Wojdemann K., Sundberg K. et al. First trimester screening for fetal anomalies using ultrasonography in an unselected population. Results from «The Copenhagen First Trimester Study» // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2003. — V. 22. — P. 13–14.
17. Косовцова Н.В., Шаманская Е.Ф., Копытова Е.И. Реалии пренатальной ультразвуковой диагностики врожденных пороков в ранние сроки беременности в Екатеринбурге // *Пренат. диагн.* — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 319–320.
18. Cedergren M., Selbing A. Detection of fetal structural abnormalities by a 10–14 week ultrasound dating scan in an unselected Swedish population // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004. — V. 24, № 3. — P. 251.
19. Chen M., Lam Y.H., Lee C. et al. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities at 12 to 14 weeks in Hong Kong // *Prenat. Diagn.* — 2004. — V. 24, № 2. — P. 92–97.
20. Шевченко Е.А. Пренатальная ультразвуковая диагностика врожденных пороков развития в 11 — 14 недель беременности. Опыт работы 2001 — 2005 гг. // *Пренат. диагн.* — 2007. — Т. 1, № 6. — С. 77–78.

В.К. Таточенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Вакцинация против ветряной оспы. Отвечаем на вопросы педиатров

Контактная информация:

Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения наследственных и врожденных болезней органов дыхания Научного центра здоровья детей РАМН, заслуженный деятель науки РФ

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

Статья поступила: 05.05.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

Ветряная оспа является заболеванием, управляемым средствами специфической профилактики. Вместе с тем, официальных рекомендаций по вакцинопрофилактике ветряной оспы в России на сегодняшний день не существует. В статье приводятся ответы на наиболее часто задаваемые вопросы педиатров в отношении техники проведения вакцинации, ее эффективности и безопасности, а также вакцинации в очагах инфекции. Особое внимание уделяется вопросам вакцинопрофилактики ветряной оспы у иммунокомпрометированных лиц.

Ключевые слова: ветряная оспа, профилактика, вакцинация.

114

Регистрация вакцины против ветряной оспы — Варил-рикс — в России, судя по откликам врачей и населения, ожидалась давно, поскольку крайне высокий уровень заболеваемости (достигающий 1000 случаев на 100 тыс. населения и более) этой «легкой» инфекцией с сопровождающимися осложнениями и карантинами — существенный неблагоприятный фактор, от которого страдает здоровье и качество жизни индивидуума. Однако, интерес педиатров к указанной вакцине остается во многом неудовлетворенным из-за отсутствия официальных рекомендаций по ее использованию в разных ситуациях. Значительное число вопросов пришло и в адрес нашего журнала. Мы сгруппировали их в блоки в рамках нескольких рубрик и сегодня публикуем ответы на эти вопросы.

Проведение вакцинации

— Вакцина для профилактики ветряной оспы вводится подкожно. Куда именно нужно вводить вакцину детям и взрослым (под лопатку, в руку)?

Место введения вакцины не имеет значения, ее можно вводить и под лопатку, и в руку. Внутримышечное применение вакцины также приводит к выработке иммунитета.

— Между введением вакцины для профилактики ветряной оспы и другими вакцинами, если они не были введены одновременно, интервал должен составлять не менее 30 дней. Что понимать под «неодновременным введением»? Введение вакцины для профилактики ветряной оспы рекомендуется в возрасте 12 мес и старше. В первом случае ее вводят вместе с вакцинами против кори, краснухи и паротита (практически, вместе с тривакциной) — в разные места разными шприцами. Если прививку делают ребенку уже привитому от указанных 3 инфекций, желательно выдержать 30-дневный интервал. Есть теоретические основания опасаться того, что интерферон, выделяемый после вакцинации живой вакциной, может инактивировать вводимую позже (менее чем через 30 дней) живую вакцину.

V.K. Tatochenko

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

The vaccination against varicella. The answers to the pediatricists questions

Varicella is a disease which can be stopped by methods of specific prophylaxis. At the same time, there are no official recommendations on vaccinal prophylaxis of varicella in Russia nowadays. The article presents the answers to the most frequently asked questions of pediatricists concerning vaccination techniques, its effectiveness and safety, and vaccination in epidemic nidus. Special attention was given to the questions of vaccinal prophylaxis of varicella in immunocompromised patients.

Key words: varicella, prophylaxis, vaccination.

— В случае нарушения схемы вакцинации (пропуск 2-й дозы в сроки больше 6–10 нед), когда эффективнее ввести 2-ю дозу?

Введение 2-й дозы вакцины для профилактики ветряной оспы рекомендуется в первую очередь лицам некоторых групп риска (с 3-месячным интервалом), а также подросткам старше 13 лет и взрослым; последней категории рекомендуется вводить 2-ю дозу через 4–8 нед, а при пропуске указанных сроков ее вводят, как только это станет возможным. Введение 2-й дозы детям в возрасте до 13 лет не требуется, поскольку 1 доза дает достаточно высокий уровень сероконверсии. В случае контакта привитого 1 дозой с больным ветряной оспой желательно ввести 2-ю дозу вакцины.

Эффективность вакцинации

— Проводились ли сравнительные исследования вакцины Варилрикс с другими вакцинами против ветряной оспы?

Прямое сравнение разных вакцин обычно не проводится. Сопоставляют такие их показатели, как иммуногенность и безопасность. В проведенном в Финляндии исследовании оценивали защитную эффективность вакцины Варилрикс у 513 здоровых детей (в возрасте от 10 до 30 мес) [1, 2]. Из этой группы у детей, получивших 1 дозу вакцины в дозировке $10^{3.1}$ Ед, на 35–63-й день после прививки методом непрямой иммунофлюоресценции был выявлен 100% уровень сероконверсии. Эквивалентом сероконверсии у изначально серопозитивных пациентов (титр $\geq 1:4$) считалось 4-кратное нарастание титра антител. Профилактическую эффективность оценивали по числу случаев заболевания типичной ветряной оспой (не учитывали случаи с числом высыпных элементов менее 30) и любой манифестной ветрянкой, включая стертые и атипичные формы. Через 52 мес после прививки вакцина Варилрикс обеспечивала 100% защиту от заболевания типичной ветряной оспой и 85% защиту от любой формы ветряной оспы.

Вакцина Окавакс у здоровых лиц дает сероконверсию в 98% случаях после введения 1 дозы при 100% эпидемиологической эффективности в 1-й год после прививки. Однако, за 7 последующих лет ветряной оспой при контакте болеют 0,2–1,9% детей в год, что в 5–15 раз ниже, чем среди не вакцинированных. Вакцина Варивакс предотвращает среднетяжелую и тяжелую ветрянку оспу в 100% случаев; все формы — в 83–86%. Эти наблюдения показывают сходную эффективность 3-х вакцин и ставят вопрос о необходимости 2-кратной вакцинации, как это имеет место в отношении других живых вирусных вакцин.

— Какой титр антител является протективным при введении вакцин против ветряной оспы?

Как и для других вирусных инфекций, минимальный защитный титр антител определить затруднительно, поскольку защита в большей степени зависит от реакции клеточного иммунитета. При изучении иммуногенности ветряночных вакцин ориентируются на показатели сероконверсии, используя критерии в зависимости от используемых серологических методов.

В настоящее время нет утвержденных норм уровня серологических маркеров, характеризующих защиту от ветряной оспы. Маркером иммуногенности и эффективности вакцины в клинических исследованиях с использованием вакцины Варилрикс служило появление после вакцинации антител IgG к вирусу *Varicella-Zoster* (VZV), определенных методом непрямого иммунофлюоресцентного анализа (НИФ). В клинических исследованиях антитела к VZV определяли в лаборатории ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс в Риксенсарте (Бельгия), с использованием валидированно-

го НИФ (IFA, Virgo VZV IgG, Pharmacia, Швеция [с модификациями] или Hemagen Diagnostics, США) с начальным разведением 1:4 [3]. Вычисляли уровень сероконверсии и средний геометрический титр антител (СГТ). Сероконверсию определяли как появление антител у исходно серонегативных пациентов или 4-кратное нарастание титра антител у изначально серопозитивных пациентов ($\geq 1:4$) при использовании разведения вакцины 1:10, что являлось свидетельством иммунного ответа на вакцинацию. Титры антител более высокие, чем предел обнаружения метода или равные ему, были определены как свидетельствующие о защитном эффекте [4].

— Какова длительность иммунитета после 1- и 2-кратной вакцинации против ветряной оспы? Имеются ли данные, свидетельствующие о наличии иммунологической памяти при вакцинации против ветряной оспы?

Исследования длительности персистирования иммунитета после введения вакцин на основе штамма Ока демонстрируют длительную, возможно, пожизненную защиту. Продолжительность защитного иммунитета для всех вакцин фактически соответствует срокам наблюдения за ними: для вакцины Biken/OKA > 20 лет, вакцины Merck/OKA > 10 лет, для вакцины Варилрикс (GSK/OKA) > 7 лет. Длительность сохранения гуморального и клеточного иммунитета свидетельствует о том, что вакцины генерируют иммунологическую память.

— Учитывая, что длительность иммунитета после вакцинации от ветряной оспы составляет до 7 лет, нужна ли ревакцинация? Нужна ли ревакцинация у детей старше 12 лет, если ребенок был привит однократно до этого возраста?

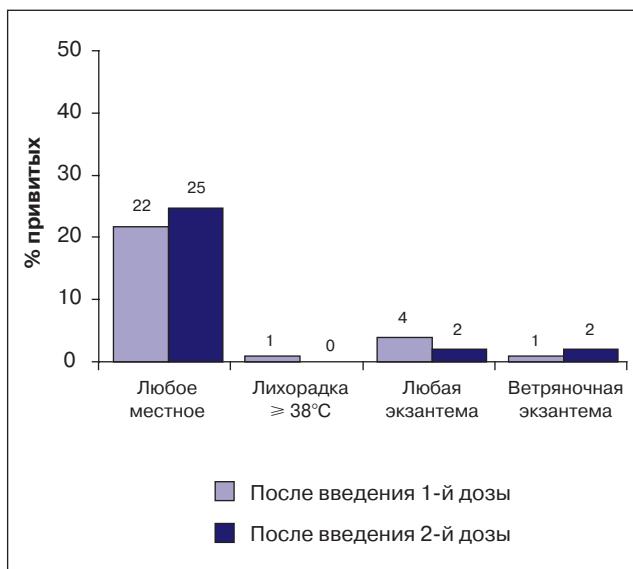
В инструкции к вакцине Варилрикс указан срок сохранения невосприимчивости, соответствующий длительности наблюдения за привитыми, защитный эффект вакцины из того же штамма при большем сроке наблюдения оказывается более длительным. Двукратная вакцинация, как и для других вирусных живых вакцин, предпочтительна, но на 1-м этапе использования вакцины важно «сбить» заболеваемость однократной вакцинацией у как можно большего числа детей; повторная прививка (как до, так и в возрасте старше 12 лет), возможно, позволит ставить вопрос об элиминации и этой инфекции.

Безопасность вакцинации

— Каковы возрастные особенности переносимости Варилрикса?

Вакцины для профилактики ветряной оспы обладают низкой реактогенностью, симптомы ветряной оспы регистрируются у привитых крайне редко. Было проведено рандомизированное клиническое исследование с участием 1576 детей в возрасте от 9 до 36 мес, получивших одну дозу вакцины Варилрикс либо плацебо [5]. Из 1372 детей, которые получили вакцину, общие изменения в поствакцинальном периоде были зарегистрированы в 13,9% случаях. Температура > 38,5°C регистрировалась как самое частое общее явление. Реже отмечались острые респираторные заболевания верхних дыхательных путей. Частота локальных симптомов (покраснение, отек и боль в месте инъекции) была невысокой, а наблюдаемые эффекты — слабо выраженными и быстро проходящими. Наиболее частой была жалоба на гиперемию в месте инъекции, наблюдавшаяся у 23% детей и сопровождавшаяся болью. Реактогенность вакцины у подростков и взрослых низка. На рисунке (период наблюдения 98 дней) представлены частота местных и общих «опрашиваемых» и «неопрашиваемых» симптомов, выявленных у 100 исходно серонегатив-

Рис. Профиль реактогенности (частота нежелательных явлений) вакцины «Варилрикс» у подростков и взрослых [6]



ных подростков и взрослых (в возрасте от 17 до 49 лет), привитых вакциной Варилрикс по 2-дозовой схеме. У каждого четвертого регистрировали какое-либо явление в поствакцинальном периоде; тем не менее симптомы были слабо выраженными, чаще — местными (гиперемия, отек, болезненность в месте введения вакцины). Высокую температуру регистрировали только у 1 привитого, экзантему — менее, чем у 5% привитых, в большинстве случаев сыпь не была связана с введением вакцины.

— Учитывая, что длительность иммунной защиты от ветряной оспы составляет около 7 лет, не приведёт ли массовая вакцинация детей от ветряной оспы к смещению заболеваемости на более поздний возраст и, как следствие, к утяжелению клинической формы заболевания?

Как было отмечено выше, длительность иммунитета после вакцинации против ветряной оспы значительно выше указанной в вопросе. Тем не менее, «сдвиг заболеваемости на более поздний возраст» при условии массовой вакцинации детей — очевидное следствие прекращения заболеваемости иммунизированных детей. Однако, речь идет не о сдвиге заболеваемости, а об изменении ее возрастной структуры: если сейчас ветряной оспой болеют в основном в возрасте 3–6 лет, то в случае массовой вакцинации, естественно, дети этой группы болеть не будут и максимум заболеваемости (при ее резком снижении) сдвинется на более старший возраст. В 2008 г. в России корью заболели 27 человек, из них 23 — в возрасте старше 14 лет. Предположительно, что такой «сдвиг» был бы весьма желателен и в отношении других вирусных инфекций, в том числе ветряной оспы.

— Какие крупные исследования проводились по изучению реактогенности и безопасности Варилрикса за рубежом? Вакцина Варилрикс, как и другие вакцины, перед регистрацией проходят стандартную 3-этапную проверку, в том числе на реактогенность и безопасность и на десятках тысяч прививаемых. Безопасность, реактогенность, иммуногенность и эффективность после введения 1-й или 2-х доз вакцины Варилрикс была оценена более чем у 10 тыс. добровольцев в 53 клинических исследованиях по всему миру [4, 6]. После регистрации наблюдение за вакциной про-

должается; такое постлицензионное исследование проводилось в 2006–2007 гг. в ряде стран, включая и Россию. Именно результаты всех испытаний вакцины анализируются при ее регистрации.

— Возможна ли вакциноассоциированная ветрянка? Были ли зарегистрированы случаи поствакцинальной ветряной оспы, так как вакцина живая? Каков процент таких случаев?

Да, возможна, если считать ветрянкой появление нескольких везикул у очень небольшого числа (менее 1%) привитых. У больных лейкозом элементы сыпи (чаще единичные) после прививки возникают в 24% случаев, но вакцинный вирус удается обнаружить в везикулах лишь у 1% случаев. Такая вакцинальная реакция не нарушает общего состояния привитого; в мире описаны единичные случаи заражения иммунодефицитных лиц при контакте с таким привитым, причем заболевание у них протекало в стертой форме.

Варилрикс и герпес-зостер

— Возможен ли рост заболеваемости опоясывающим герпесом у лиц, вакцинированных от ветряной оспы?

Опасения, что прививки от ветряной оспы могут повлечь за собой увеличение числа случаев опоясывающего герпеса (herpes zoster), не подтвердились: частота этого заболевания у вакцинированных (2,6 на 100 тыс. доз) оказалась намного ниже, чем у не вакцинированных (68 на 100 тыс. у лиц моложе 20 лет), хотя, конечно, срок наблюдения за вакцинированными был намного короче.

У вакцинированных и заболевших опоясывающим герпесом из везикул изолировали вирус дикого типа, что указывает на возможную связь заболевания с инфекцией.

Популяционные исследования в США продемонстрировали, что увеличение числа случаев опоясывающего герпеса наблюдалось между 1945 и 80–90 гг. прошлого столетия, т.е. до внедрения универсальной массовой вакцинации против ветряной оспы в США [7–11].

Доказана возможность вакцинопрофилактики опоясывающего герпеса у пожилых: в США у людей старше 60 лет такая вакцина обусловила снижение частоты опоясывающего герпеса на 51% (с 11,1 до 5,4 на 1000) и постгерпетической невралгии на 67% (с 1,4 до 0,5 на 1000).

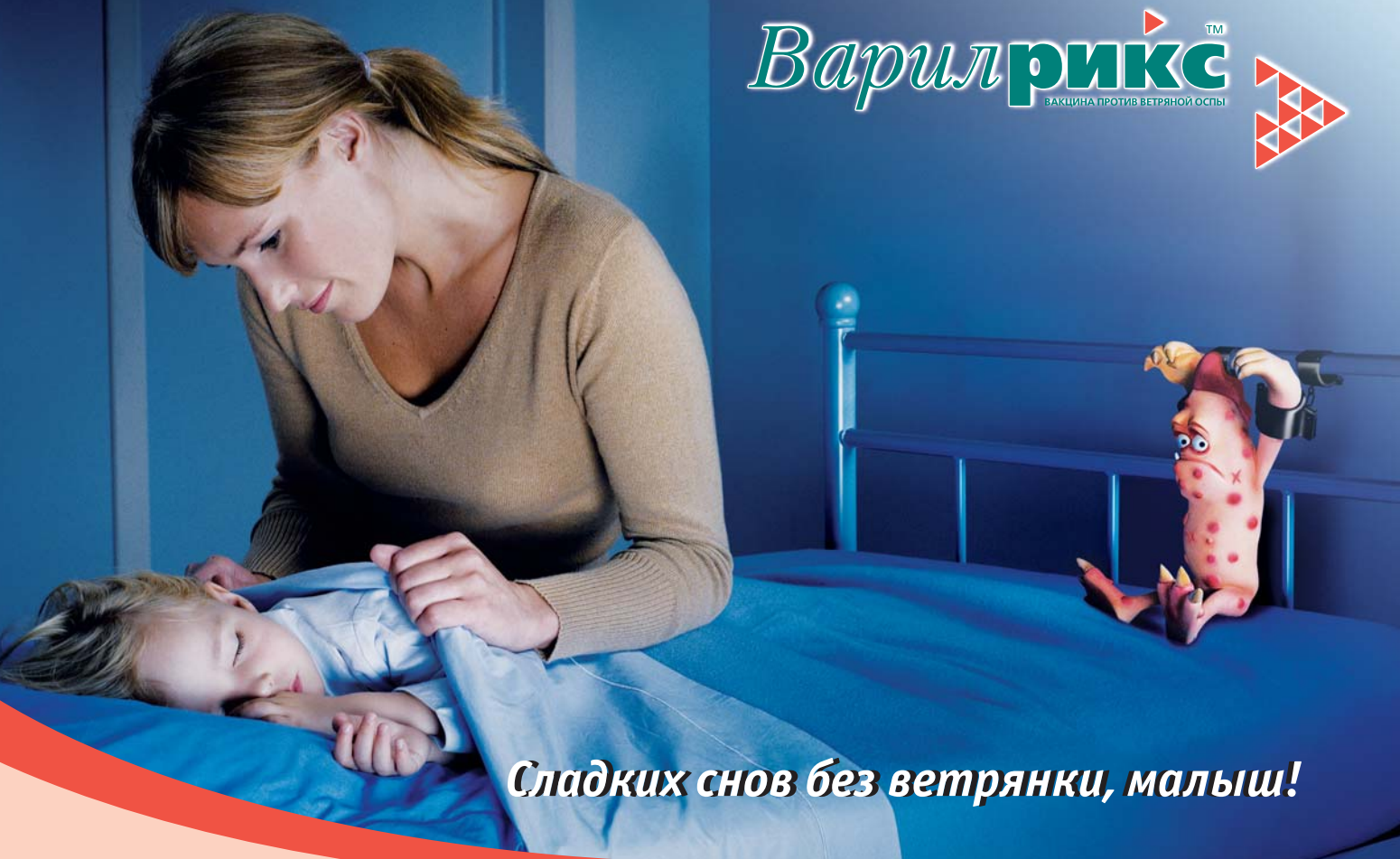
— Имеет ли смысл вакцинировать перенесших ветряную оспу пациентов для профилактики герпес-зостер?

Такая практика оправдана для больных лейкозом, перенесших ветряную оспу до настоящего заболевания; привитые от ветряной оспы реже страдают от опоясывающего герпеса.

Постэкспозиционная профилактика

— В соответствии с инструкцией к вакцине Варилрикс вакцинация контактных лиц проводится не позднее 96 ч после контакта. Почему установлены такие сроки и насколько эффективна такая стратегия вакцинации?

Эффективность вакцинации в первые 96 ч после контакта связана с особенностями инкубационного периода вируса ветряной оспы. После проникновения вируса в организм человека происходит его первичное накопление в эпителиальных клетках слизистой оболочки верхних дыхательных путей. В этот период вакцина в качестве постэкспозиционной профилактики эффективна. К концу инкубационного периода, который составляет 11–23 дня (в среднем 14–17 дней), вирус через лимфатическую систему поступает в кровеносное русло, и развивается



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:

«ГлаксСмитКляйн 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 «ГлаксСмитКляйн» по тел.: (495) 777-89-00

1. Инструкция по применению вакцины «Варилрикс»



ГлаксСмитКляйн

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

www.glaxosmithkline.ru

виремия. Введение вакцины в это время уже не имеет смысла.

При введении вакцины в течение 1–5 сут после контакта эффективность прививки составляет 94–100%. Наибольшая эффективность достигается при вакцинации в течение первых 36 ч после контакта.

В инструкции по применению вакцины Варилрикс указано, что для экстренной профилактики «вакцинацию проводят однократно одной дозой вакцины (0,5 мл) в течение первых 96 ч после контакта (предпочтительно в течение первых 72 ч)». Было проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое клиническое исследование для оценки эффективности вакцинации при постэкспозиционной профилактике. Было показано, что вакцина Варилрикс предотвратила 80% случаев клинически манифестной ветрянки у привитых детей [12]. Таким образом, раннее (до 72 ч) введение вакцины против ветряной оспы — обоснованная стратегия предотвращения вспышек, а также возможный инструмент для работы в семейных очагах.

— *Может ли вакцинация с применением вакцины Варилрикс, проведенная в инкубационном периоде ветряной оспы при экстренной профилактике, вызвать утяжеление течения ветряной оспы?*

Нет, не может, поскольку вакцина способствует лишь выработке антител. При недостаточном их образовании инфекция будет протекать как обычно, либо, скорее всего, в стертом виде.

Вакцинация особых групп пациентов

К особым группам пациентов относятся лица с иммунными дефектами — врожденными или приобретенными, в том числе, инфицированные ВИЧ, больные онко-гематологическими заболеваниями и находящиеся на иммуносупрессивной терапии. После иммуносупрессии вводить вакцину таким больным следует не ранее чем через 3 мес. После курса кортикостероидной терапии (эквивалент: преднизолон 2 мг/кг в сут или 20 и более мг/сут в течение 14 нед и более) интервал до введения вакцины составляет не менее 1 мес.

Варилрикс не вводят беременным женщинам (хотя тератогенный эффект не доказан), при вакцинации молодых женщин желательно выдержать интервал до наступления беременности в 1 мес и более. Беременность матери не является противопоказанием для вакцинации детей в семье.

Вакцинация ВИЧ-инфицированных детей

— *Какой имеется опыт вакцинации пациентов с ВИЧ, вакциной Варилрикс?*

Около 60% исходно анти-VZV-отрицательных детей со стабильной ВИЧ-инфекцией на стадии лечения вырабатывают специфические антитела после введения двух доз вакцины Варилрикс, и у всех вакцинированных наблюдается специфический Т-клеточный ответ [13]. После вакцинации не было зафиксировано серьезных побочных эффектов или ветряной оспы «прорыва». Маркеры прогрессии ВИЧ-инфекции и вирусная нагрузка были неизменными в течение нескольких недель после вакцинации, что указывает на то, что вакцинация не влияла на течение ВИЧ-инфекции.

— *Существуют ли методические рекомендации, статьи или другие документы, говорящие о необходимости вакцинации ВИЧ-инфицированных от ветряной оспы?*

Такие документы опубликованы в разных странах, в которых вакцинация против ветряной оспы проводится давно.

В частности, подробные рекомендации имеются в Красной книге Академии педиатрии США.

— *При вакцинации пациентов с ВИЧ-СПИД какое число CD4-клеток должно быть и имеет ли значение вирусная нагрузка?*

При вакцинации против ветряной оспы ВИЧ-инфицированных детей применяются те же критерии, что и при введении других живых вирусных вакцин: не должно быть признаков выраженного иммунодефицита (категории N1 и A1), перед прививкой проводится иммунологическое исследование. Вакцинации подлежат дети в возрасте 1–8 лет с уровнем CD4+-лимфоцитов не менее 15% от возрастной нормы. Ранее использовали критерий $\geq 25\%$ CD4+-лимфоцитов, но оказалось, что дети, имеющие от 15 до 25% CD4+-лимфоцитов, адекватно реагируют на вакцинацию. Для лиц старше 8 лет критерием является наличие более 200 CD4+-лимфоцитов в 1 мкл. Вакцинация проводится дважды с интервалом 3 мес. После прививки важно контролировать уровень антител.

— *Можно ли вакцинировать детей с неподтвержденным иммунным статусом (родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей и находящихся под наблюдением до 1,5 лет)? Какова тактика вакцинации с применением вакцины Варилрикс таких детей?*

Нецелесообразно начинать вакцинировать детей от ВИЧ-инфицированных матерей против ветряной оспы до определения их ВИЧ-статуса, хотя, конечно, если у этих детей нет признаков иммунодефицита и нормальный уровень CD4+-лимфоцитов, прививать их можно. Вначале надо установить ВИЧ-статус, а затем решать вопрос о вакцинации.

— *Возможна ли передача вакцинного штамма вируса детьми с ВИЧ-инфекцией, привитыми вакциной Варилрикс, их родителям со СПИД? Какие существуют рекомендации по вакцинопрофилактике ветряной оспы таких семей? Как долго вакцинированные пациенты должны избегать контактов с лицами с иммунодефицитом? Если контакт был, каков процент инфицирования?*

ВИЧ-инфицированные лица, привитые против ветряной оспы, могут выделять вакцинный вирус и быть источником инфицирования этим вирусом для окружающих, в том числе ВИЧ-инфицированных родителей или других членов семьи. За 10 лет применения вакцины в США (всего 56 млн доз), отмечено 5 подобных случаев, причем у всех привитых имелись везикулы. Поэтому, в подобных случаях желательно изолировать вакцинированного на 3–4 нед (по крайней мере, если у него появились везикулы).

В случае инфицирования иммунокомпрометированного лица вакцинным вирусом у него может развиться выраженная вакцинальная реакция, что оправдывает применение в таких случаях ацикловира.

Вакцинация пациентов с лейкозами

— *Каков опыт применения вакцины Варилрикс у пациентов с лейкозами?*

Вакцинация против ветряной оспы детей с лейкозом оказалась высокоэффективной. Она позволила защитить тысячи больных, получающих иммуносупрессивную терапию. Уровень сероконверсии у них выше 92%, эпидемиологическая эффективность при контакте с больным — 86%, заболевшие (14%) обычно переносят ветряную оспу без осложнений. У перенесших ветряную оспу больных лейкозом вакцина уменьшает частоту опоясывающего герпеса.

— Каковы протоколы использования вакцины Варилрикс у онкогематологических больных? На каком этапе после достижения ремиссии можно вакцинировать больных с гемобластомами (т.е. сразу при достижении ремиссии либо через определенный временной интервал)? По каким параметрам нужно определять состояние полной гематологической ремиссии — клиническим, лабораторным?

Вакцинацию больных лейкозом, согласно экспериментальному протоколу, проводят при ремиссии длительно — не менее 1 года на фоне поддерживающей терапии (при числе лимфоцитов $> 700/\text{мкл}$ [$0,7 \times 10^9/\text{л}$] и тромбоцитов $> 100\,000/\text{мкл}$ [$100 \times 10^9/\text{л}$]).

Вакцинация детей, ожидающих трансплантацию органа или после нее

— За сколько недель до начала трансплантации следует проводить вакцинацию?

Вакцинацию ожидающих трансплантацию детей следует проводить всеми положенными по возрасту вакцинами, в том числе против ветряной оспы, поскольку после трансплантации выработка иммунитета может быть ослаблена. Варилрикс вводят не позднее, чем за 1 мес до трансплантации.

— Есть ли какие-либо доказательные данные по применению Варилрикса у детей до и после трансплантации органов, в частности, костного мозга?

Клиники, проводящие трансплантацию солидных органов, сообщают об успешном проведении прививок живыми вакцинами, в том числе ветряночной, через 6 мес и более при отсутствии признаков отторжения, на фоне минимальной иммуносупрессии; число наблюдений пока не позволяет сделать подобную рекомендацию валидной. В любом случае рекомендуется проведение серологического контроля через 1 год после трансплантации для выявления потребности в вакцинации. Вакцинация тривакциной (корь—краснуха—паротит) и вакциной против ветряной оспы домашних восприимчивых контактов реципиентов трансплантата обязательна для предотвращения заражения диким вирусом.

Вакцинация детей с первичным иммунодефицитом

— Как прививать детей с иммунодефицитом? До 13 лет однократно, двукратно? В каком возрасте вводить 2-ю дозу?

Первичный иммунодефицит считается противопоказанием для всех живых вакцин. Наиболее строгий запрет на введение этих препаратов (как бактериальных, так и вирусных) детям с первичными дефектами клеточного (Т-клеточного) иммунитета (тяжелый комбинированный иммунодефицит, синдромы ДиДжорджи, Вискотта—Олдриджа, атаксии-телеангиэктазии).

Дети с гуморальными формами гипогаммаглобулинемии (Х-сцепленная агаммаглобулинемия, варибельная форма иммунодефицита) не прививаются оральной полиовакциной, оспенной, ротавирусной и живыми бактериальными вакцинами, но могут при удовлетворительном общем состоянии быть привиты живыми вирусными вакцинами, хотя при этом часто отмечается пониженный иммунный ответ (поэтому таких детей в любом возрасте вакцинируют дважды с интервалом 2–6 мес). Опыт в отношении прививок этих детей против ветряной оспы недостаточен, обычно они получают иммуноглобулины, защищающие их от указанных инфекций. При более легких формах (дефицит IgA или субклассов IgG) запрет распространяется только на оральную полиовакцину.

Дети с дефицитом компонентов комплемента, нарушениями фагоцитоза могут прививаться всеми вакцинами, в том числе ветряночной, дети с нарушениями фагоцитарной функции (хроническая гранулематозная болезнь) не прививаются только живыми бактериальными вакцинами.

Таким образом, результаты клинических исследований и постмаркетингового наблюдения за термостабильной вакциной против ветряной оспы Варилрикс, позволяют рекомендовать ее как для вакцинации групп риска, так и для проведения программ универсальной массовой вакцинации.

Статья опубликована при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Varis T., Vesikari T. Efficacy of a high-titre live attenuated varicella vaccine in healthy young children // J. Infect. Dis. — 1996. — V. 174 (Suppl. 3). — P. 330–334.
2. Vesikari T., Baer M., Varis T. et al. Efficacy of varicella vaccine is dependent on the virus titre. 1st World Congress of Pediatric Infectious Diseases, Acapulco, Mexico, 4–7 December 1996. Abstract: 1996.
3. 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. — V. 24, № 3. — P. 233–236.
4. Kreth H.W., Lee B.W., Kosuwon P. et al. Sixteen years of global experience with the first refrigerator-stable varicella vaccine (Varilrix) // Biodrugs. — 2008. — V. 22, № 6. — P. 387–402.
5. Meurice F., De Bouver L., Vandevoorde D. et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (Oka/SB Bio) in healthy children // J. Infect. Dis. — 1996. — V. 174 (Suppl. 3). — P. 324–329.
6. Burgess M.A., Cossart Y.E., Wilkins T.D. et al. Varicella vaccination of health-care workers // Vaccine. — 1999. — V. 17, № 7–8. — P. 765–769.
7. Ragazzino M.W., Melton L.J., Kurland L.T. et al. Population-based study of herpes zoster and its sequelae // Medicine (Baltimore). — 1982. — V. 61, № 5. — P. 310–316.
8. Thomas S.L., Hall A.J. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? // Lancet Infect. Dis. — 2004. — V. 4, № 1. — P. 26–33.
9. Richards P. Shingles in one family practice // Arch. Fam. Med. — 1996. — V. 5, № 1. — P. 42–46.
10. Schmader K., George L.K., Burchett B.M. et al. Racial differences in the occurrence of herpes zoster // J. Infect. Dis. — 1995. — V. 171, № 3. — P. 701–704.
11. Donahue J.G., Choo P.W., Manson J.E. et al. The incidence of herpes zoster // Arch. Intern. Med. — 1995. — V. 155, № 15. — P. 1605–1609.
12. 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. — V. 23, № 3. — P. 325–328.
13. Bekker V., Westerlaken G.H., Scherpier H. et al. Varicella vaccination in HIV-1-infected children after immune reconstitution // AIDS. — 2006. — V. 20, № 18. — P. 2321–2329.

С.В. Талашова

Ярославская государственная медицинская академия

Витаминно-минеральная коррекция в пубертатный период

Контактная информация:

Талашова Светлана Вадимовна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии Ярославской государственной медицинской академии

Адрес: 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, тел.: (4852) 30-31-40

Статья поступила: 05.03.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

В статье рассматриваются роль и значение кальция, фосфора, витаминов D, A и группы B для роста и развития подростков в пубертатном периоде. Сбалансированный состав комплексного препарата «Кальцинова» позволяет предупредить развитие дефицитных состояний у детей, находящихся в периоде пубертата.

Ключевые слова: подростки, кальций, витамины, питание.

120

Подростки — значимая часть общества, поскольку именно они определяют будущее нации. В то время как во многих странах детская и подростковая смертность снижается, в России она возрастает. В основном это обусловлено травмами и суицидами. Негативно сказываются на здоровье рост числа хронических заболеваний; случаев беременности у подростков; заболеваний, передаваемых половым путем; распространенности наркомании и токсикомании [1]. Среди причин, потенцирующих указанные неблагоприятные тенденции, можно назвать рост социальной незащищенности подростков, равнодушие общества к их проблемам, увеличение психоэмоциональных нагрузок.

В настоящее время подростками считаются лица в возрасте 10–18 лет (ВОЗ, 1977 г.). Подростковый возраст — период жизни, когда человек уже не ребенок, но еще не взрослый. По мнению специалистов, подросткам достается все худшее из мира детей и мира взрослых —

их еще не защищают законы, созданные для взрослых, но они уже не получают той заботы, которую родители и общество обычно уделяют детям. Подростковый возраст очень важен в физиологическом, психологическом, нравственном и социальном становлении человека. Жан Жак Руссо назвал его «вторым рождением человека». По напряженности процессов, протекающих в организме, этот кризисный период уступает лишь периоду новорожденности.

В подростковом возрасте происходят важные изменения, связанные с биологическим (в возрасте 10–15 лет), психологическим и социальным (от 16 до 20 лет) созреванием ребенка. Известно, что пубертатный период характеризуется выраженной неустойчивостью и противоречивостью отдельных сторон нервно-психического склада подростка, эмоциональной лабильностью — «пубертатная лабильность настроения», а также стремлением к самостоятельности, независимости с сопутствующим

S.V. Talashova

Yaroslavl' State Medical Academy

Vitamin and mineral correction in pubertal period

This article describes a role of calcium, phosphorus, vitamins D, A and group of vitamins B in growth and development of adolescents. Balances composition of complex medication «Kalcinova» allow preventing of deficient state in children in prepubertal period.

Key words: adolescents, calcium, vitamins, nutrition.

Кальцинова

для крепких костей и здоровых зубов



препарат кальция с фруктовыми вкусами,
разработанный специально для детей



Когда рекомендуется принимать таблетки
Кальцинова?

- детям в период роста и развития
- детям, не употребляющим молока и молочных продуктов
- как дополнение к рациону питания для укрепления и защиты зубов



Какая рекомендуемая доза таблеток
Кальцинова?

- дети от 3 до 4 лет:
1 таблетка в сутки – профилактическая,
2-3 таблетки в сутки – терапевтическая
- дети от 4 лет:
2 таблетки в сутки – профилактическая,
4-5 таблеток в сутки – терапевтическая

Таблетки Кальцинова имеют четыре фруктовых вкуса: малины, ананаса, клубники и киви. Таблетки необходимо разжевывать.



Отпускается в аптеках без рецепта врача. Упаковка: 27 таблеток.
Регистр. свид. МЗ РФ П №015024/01 от 11.01.2009.

Представительство в РФ

123022, г. Москва
ул. 2-я Звенигородская,
д. 13, стр. 41, эт. 5
Тел.: (495) 739 6600
Факс: (495) 739 6601
E-mail: info@krka.ru
www.krka.ru



щими им сомнениями, отрицанием прежних авторитетов, негативистским отношением к авторитету лиц из ближайшего окружения (семья, учителя и т.д.) — период «отрицания», «протеста против отцов», отстаивания самостоятельности [2]. Усиленный рост, повышенная двигательная и нервно-психическая активность приводят к значительному напряжению работы нервной системы (особенно вегетативной). Проявляется это высокой распространенностью пограничных соматических и психических состояний, а также функциональных расстройств (дистоний, дискинезий, рефлюксов и т.д.).

Главным содержанием физиологической перестройки в пубертатный период является резкое изменение режима работы желез внутренней секреции. С точки зрения физиологии пубертатный криз — это, прежде всего, «гормональная буря». Наиболее заметные признаки пубертатного периода — быстрое увеличение роста и появление так называемых вторичных половых признаков (оволосение паховой, подмышечной областей, увеличение молочных желез у девочек, изменение голоса у мальчиков и т.д.). Вытягивание (прибавка в росте) может достигать 12–16 см за 1 год [11]. К сожалению, дети и подростки часто испытывают дефицит кальция. Именно поэтому эта проблема обостряется в период интенсивного роста. От того, какое количество кальция получит организм подростка в это время, зависят и здоровье в целом, и прочность костей в течение всей жизни, а также нормальное развитие и функционирование многих органов и систем.

В целом, число детей с нормально протекающим пубертатным развитием в настоящее время уменьшается. Группу подростков с относительной ретардацией полового развития составляют дети из семей с формирующимся или устойчивым дефицитом питания. В пищевом рационе таких детей выявлена нехватка жирорастворимых витаминов и витаминов группы В [4], что создает трудности и определяет особую специфичность в оказании медицинской помощи данной группе населения. Можно выделить 2 момента: необходимость восполнения повышенного расхода кальция и обеспечение оптимальной деятельности нервной системы. Для восстановления баланса кальция нужно увеличить потребление указанного минерала, а также фосфора, витаминов D₃ и А. Для полноценной работы вегетативной нервной системы необходимы витамины группы В и аскорбиновая кислота.

Кальций принимает участие в регуляции важнейших физиологических процессов в организме человека. В большинстве случаев эти процессы опосредуются селективными кальциевыми каналами, которые являются универсальными компонентами биомембран клеток. Кальций участвует в формировании костной ткани, в процессах свертывания крови, сокращения и расслабления скелетных и гладких мышц, необходим для нормальной работы сердца. Кроме того, он принимает участие в регуляции секреции ряда гормонов, ферментов и белков организма. Основным резервуар кальция (99%) в организме человека — костная ткань, прочность которой он и определяет [5]. Адекватное потребление кальция в детстве и подростковом возрасте — наиболее важный фактор для достижения оптимальных массы костей и их размера. Велико значение кальция в работе центральной нервной системы, передаче нервных импульсов. Электрическая активность нервной ткани определяется балансом между уровнем внутри- и внеклеточного кальция. Для усвоения кальция организму необходим витамин D.

Витамины группы D являются регуляторами кальциевого гомеостаза и минерализации костной ткани. Это гормоны, из которых образуются активные метаболиты,

относящиеся к гормонам. Их биологическая роль многообразна. Так, витамин D₃ участвует в регуляции процессов всасывания ионов кальция и фосфора в кишечнике, резорбции костной ткани и реабсорбции указанных ионов в почечных канальцах, остеогенезе и ремоделировании костной ткани, в дифференцировке некоторых лейкозных клеток [6]. Дефицит кальция и витамина D может приводить к широкому спектру патологий костной ткани и других заболеваний. Это в первую очередь ассоциируется с развитием остеопороза, повышением риска переломов костей, в детском возрасте приводит к рахиту и кариесу. Необходимо учитывать, что реальное потребление кальция с пищей в последние годы уменьшается: например, в США оно снизилось с 840 мг в 1977 г. до 634 мг — в 1992 г. Особенно тревожна ситуация среди девушек в возрасте 15–18 лет, у которых содержание кальция в пище в среднем составило 602 мг в день; только 2% лиц из этой группы получали достаточное количество кальция [7].

Наряду с кальцием **фосфор** участвует в формировании тканей костей и зубов, а также в процессах энергетического обмена. Это незаменимая составляющая всех органов и тканей организма человека. Нарушение обмена фосфора также негативно сказывается на гомеостазе. Основная часть фосфора сосредоточена в костях (до 700 г у взрослого), меньше его в мягких тканях (до 200 г). Во внеклеточной жидкости находится меньше 1% всего фосфора [8]. Он является одним из главных внутриклеточных анионов. Фосфор присутствует в макроэргических соединениях, определяет структуру клеточной стенки, участвует в гликолизе, обеспечивает кислородсвязывающую способность гемоглобина.

Витамин А участвует в формировании скелета, обуславливает нормальный рост организма и функционирование клеток эпителия кожи и слизистых оболочек глаз, дыхательных, мочевыводящих путей, пищеварительного тракта. Витамин А необходим для синтеза белков, липидов, мукополисахаридов. Кроме того, витамин А участвует в образовании зрительных пигментов и обеспечивает адаптацию глаза к свету различной интенсивности [9], присутствует в биологических мембранах, во многом влияя на их функциональные свойства. Витамин А влияет на интенсивность перекисного окисления липидов; участвует в обмене гликопротеидов и гликозаминогликанов — соединений, необходимых для построения различных эпителиальных тканей.

Витамин В₆ способствует нормальному функционированию нервной системы, участвует в синтезе серотонина и

γ-аминомасляной кислоты, влияет на эритропоэз и функцию печени. Витамин В₆ участвует в обмене жиров, улучшает использование организмом ненасыщенных жирных кислот. Пиридоксин значим в азотистом обмене, входит в состав многих трансминаз и декарбоксилаз в виде коферментов [11], способствует поддержанию структуры и функции костей, зубов и десен.

Витамин С регулирует функции нервной системы, стимулирует деятельность эндокринных желез (особенно надпочечников), улучшает функцию печени. Витамин С повышает устойчивость организма к инфекциям, снижает выраженность воспалительной реакции. Аскорбиновая кислота участвует в окислении ряда биологически активных веществ, регуляции обмена в соединительной ткани, углеводного обмена, свертывании крови и регенерации тканей, стимулирует образование стероидных гормонов, нормализует проницаемость капилляров [9]. Витамин С обеспечивает нормальный рост организма, способствует образованию проколлагена и его переходу в коллаген, участвует в окислении аминокислот ароматического ряда, помогает ферментативному превращению фолиевой кислоты.

Многочисленные перестройки в организме, протекающие в пубертатный период, сказываются на эмоционально-психической сфере подростка и будущем здоровье. Необходимо использовать все существующие возможности для сведения к минимуму негативных проявлений пубертатного периода — это и психологическая помощь, и грамотная фармакотерапевтическая поддержка, и в том числе витаминно-минеральная коррекция. От того, насколько полноценно у подростка протекает и завершается пубертатный период, во многом зависят окончательное становление репродуктивных функций, фертильность и детородный прогноз, финальный рост и метаболический статус у взрослых [11]. В таких условиях незаменим сбалансированный витаминно-минеральный комплекс «Кальцинова» (КРКА, Словения). При приеме этого препарата у детей улучшаются самочувствие, их психоземotionalный тонус, обменные процессы в костной ткани. Препарат принимают внутрь, удерживают во рту до полного растворения либо разжевывают (по 4–5 таблеток в сут).

Таким образом, обеспечение рациона адекватного по содержанию кальция, фосфора, витаминов Д, А, группы В является актуальной задачей. Сбалансированное питание по всем ингредиентам является важным фактором профилактики дефицитных состояний у подростков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Здоровье детей России: научные и организационные приоритеты // Педиатрия. — 1999. — № 3. — С. 4–6.
2. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. — М., 2002. — С. 50–66.
3. Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье девочек подросткового возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2003. — Т. 48, № 5. — С. 8–9.
4. Тарусин Д.И., Румянцев А.Г., Гаврилова Л.В. и др. Охрана репродуктивного здоровья мальчиков и юношей-подростков. Информационное письмо. — М., 1999. — 49 с.
5. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. — М.: Стин, 1997. — 429 с.
6. Захарова И.Н., Скоробогатова Е.В. Дефицит витаминов у детей: современные возможности коррекции // CONSILIUM MEDICUM (Педиатрия). — 2004. — Т. 6, № 3. — С. 18–28.
7. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. и др. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей: современные подходы к коррекции. Руководство для врача-педиатра. — М., 2000.
8. Студеникин В.М. Гиповитаминозы и поливитамины // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — № 1. — С. 48–51.
9. Рожинская Л.Я., Родионова С.С., Марова Е.И. Роль активных метаболитов витамина D в патогенезе и лечении метаболических остеопатий: методическое пособие для врачей. — М., 1997. — 39 с.
10. Димитриева С.А., Конь И.Я., Тоболева М.А. Дефицит витаминов у детей: основные причины, формы и пути профилактики у детей раннего и дошкольного возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 62–66.
11. Шилин Д.Е. Синдром изолированного пубархе у девочек. Руководство для эндокринологов. — М., 1999. — С. 1–19.

А.Н. Пампура

Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии

Принципы первичной диетопрофилактики аллергических заболеваний у детей

Контактная информация:

Пампура Александр Николаевич, доктор медицинских наук, руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, тел.: (495) 484-45-54

Статья поступила: 29.04.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

Рост распространенности аллергических заболеваний обуславливает разработку новых методов первичной диетопрофилактики. В статье изложены современные взгляды на возможности первичной диетопрофилактики аллергических заболеваний у детей.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, профилактика, аллергические заболевания.

123

Рост распространенности аллергических заболеваний требует поиска новых методов их профилактики. Наиболее перспективной представляется первичная профилактика, под которой понимают предупреждение возникновения аллергических заболеваний у здоровых детей. Одним из базисных направлений первичной профилактики является диетопрофилактика: ее проведение является оптимальным в течение последнего триместра беременности и у детей раннего возраста.

При анализе исследований, посвященных первичной профилактике аллергических заболеваний, необходимо обращать внимание на большое число как объективных, так и субъективных факторов, определяющих клиническую значимость работы. Прежде всего, это критерии, по которым оценивается эффективность предлагаемых мероприятий (например, наличие состояния сенсibilизации, пищевой аллергии, доказанной с помощью провокационных проб, пищевой инtolерантности и т.д.). Безусловно, надо учитывать и особенности популяции, в которой оценивается эффективность проводимых мероприятий. Так, эффективность терапии может различаться в зависимости от комплаентности пациента; распространенности аллергических заболеваний в данной популяции (например, при исходно низкой распространенности возникают статистические проблемы); возможности полноценного длительного наблюдения и т.д.

Например, если более 20% больных выбывают в ходе исследования, то достоверность результатов исследования ставится под сомнение. Вместе с тем, в ряде исследований, сопровождавшихся и более высокими потерями, проводится очень тщательный анализ причин выбытия пациентов, и это повышает информативность данных работ. Безусловно, значимыми в оценке эффективности мер первичной диетопрофилактики являются критерии формирования групп детей, включаемых в исследование. Общеизвестно, что первичная профилактика аллергических заболеваний должна проводиться только детям из группы высокого риска (наличие аллергических заболеваний у родителей и/или сибсов).

В рекомендациях, предложенных AAP (American Academy of Pediatrics) [1], ESPACI (European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology) и ESPGHN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) [2], указывается на неэффективность исключения основных продуктов (куриное яйцо и коровье молоко) из диеты матери во время беременности. Мета-анализ исследований, посвященных изучению влияния элиминационных диет, которых придерживаются женщины во время беременности и лактации, позволил сделать вывод об отсутствии протективного эффекта по отношению к частоте развития атопической экземы в течение первых 12–18 месяцев жизни ребенка [3]. Вместе с тем в ряде работ отечествен-

A.N. Pampura

Moscow Research Center of Pediatrics and Children's Surgery, Moscow

The principles of primary prophylaxis of allergic diseases with diet in children

The increase of prevalence of allergic diseases makes specialists for developing of new methods of primary prophylaxis. This article presents modern approach to opportunities of primary prophylaxis of allergic diseases with diet in children.

Key words: alimentary allergy, children, prophylaxis, allergic diseases.

ных исследователей на основании огромного клинического опыта настоятельно рекомендуется беременным сбалансированная гипоаллергенная диета, содержащая полноценный белок, обогащенная витаминами, минеральными веществами и, в первую очередь, кальцием, полиненасыщенными жирными кислотами и другими незаменимыми факторами питания, необходимыми для адекватного состояния как плода, так и женщины [4]. К сожалению, отечественные исследователи не проводили рандомизированных исследований.

Определенные разногласия существуют в вопросе, эффективно ли исключение употребления арахиса, не относящегося к основным пищевым продуктам, матерями в период беременности и кормления грудью. Первый клинический опыт после принятия в Великобритании на правительственном уровне рекомендаций по исключению арахиса не показал определенной эффективности этого мероприятия [5]. Общепризнанным профилактическим мероприятием, предупреждающим развитие аллергических заболеваний, является естественное вскармливание. Первое исследование, посвященное превентивному эффекту естественного вскармливания, проведено еще в 1936 г. [6]. В этой работе было установлено, что у детей, находившихся на естественном вскармливании, частота развития атопического дерматита была в 7 раз ниже по сравнению с получавшими коровье молоко.

A. Lucas и соавт. провели первое рандомизированное проспективное исследование по изучению роли грудного вскармливания в профилактике аллергии [7]. Из 446 недоношенных детей, включенных в исследование, были сформированы 2 группы: в одной дети получали грудное молоко, в другой (группа риска, сформированная на основании наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям) — смесь на основе коровьего молока. В результате исследования было показано, что в возрасте до 18 мес аллергические реакции развились у 40% детей, получавших смесь на основе коровьего молока, и только у 16%, получавших грудное молоко. Кроме того, было отмечено, что у детей, не включенных в группу риска, частота развития аллергических симптомов или аллергии к белкам коровьего молока не зависела от диеты [7].

Позднее была проведена серия исследований, посвященных обобщению результатов проспективных исследований (выполненных с 1966 по 2000 гг.), изучавших влияние исключительно грудного вскармливания на развитие аллергических заболеваний (дерматита, бронхиальной астмы и ринита) [8–10]. Для анализа превентивного эффекта естественного вскармливания на развитие атопического дерматита было отобрано 18 исследований, в которых участвовали более 4000 детей (период наблюдения — от 1 года до 5 лет), на формирование бронхиальной астмы — 12 исследований (более 8000 детей, период наблюдения от 1 года до 8,4 лет). Рассматривались исследования, удовлетворяющие следующим критериям: слепой метод формирования групп с оценкой анамнеза не позднее 12 мес после рождения ребенка, грудное вскармливание не менее 3 мес, наличие конкретного диагноза, установленное время начала заболевания, слепая оценка результатов исследования, учет различных дополнительных факторов. Было установлено, что грудное вскармливание обладало защитным эффектом в отношении атопического дерматита во всей группе и особенно у детей из группы риска [8]. При этом профилактический эффект не был подтвержден в отношении детей без наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям. Грудное вскармливание обладало протективным эффектом и в отношении развития бронхиальной астмы у детей из группы риска, однако этот эффект не обнаружен у обследованных, не входивших в группу риска [9]. Грудное вскармливание не

влияло на развитие аллергического ринита, в том числе у детей из группы риска [10].

Профилактический эффект естественного вскармливания связан с вопросом о необходимости ограничения диеты матери во время лактации. Хорошо известно, что пищевые белки абсорбируются из кишечника, диффундируют в кровь и могут в результате проникать в грудное молоко. Так, антигены коровьего молока (β -лактоглобулин, казеин и γ -глобулин), овальбумин куриного яйца, глиадин, белки арахиса обнаруживаются в большинстве образцов грудного молока не зависимо от наличия у матерей аллергических заболеваний (в течение 1–6 ч после потребления соответствующих пищевых продуктов). Причем соответствующих антигенов в грудном молоке достаточно для индукции сенсибилизации. Об этом свидетельствует наличие специфических IgE к аллергенам у детей, находящихся на грудном вскармливании [11], и развитие клинических проявлений при первом употреблении продукта.

Рядом исследователей отмечен положительный профилактический эффект исключения пищевых аллергенов из материнской диеты при естественном вскармливании у детей из группы риска [12, 13], тогда как другие авторы его не выявили [14, 15]. Мета-анализ 3 исследований, в которых участвовали более 200 обследованных, подтверждает протективный эффект исключения пищевых аллергенов во время лактации на частоту и тяжесть атопической экземы в течение первых 12–18 мес жизни ребенка, но методологические недостатки не позволяют однозначно интерпретировать эти результаты [3].

При невозможности естественного вскармливания с целью первичной диетопрофилактики аллергических заболеваний необходимо использовать гидролизированные смеси. Важно подчеркнуть, что в настоящее время такая рекомендация, как использование гидролизных смесей вместо грудного молока при его наличии у матери, абсолютно неправомерна. Мета-анализ 18 контролируемых исследований, в которых проводилось сравнение эффективности грудного вскармливания, питания гидролизрованными или негидролизрованными смесями детей из группы высокого риска, не выявил преимуществ в предупреждении аллергических заболеваний при применении гидролизированных смесей по сравнению с грудным молоком. Вместе с тем, было установлено, что длительное вскармливание гидролизрованными смесями по сравнению с негидролизрованными формулами снижает в первые 5 лет жизни ребенка из группы высокого риска вероятность развития аллергии к коровьему молоку. На вопрос о сравнительной эффективности частично- и высокогидролизированных смесей в профилактике аллергических заболеваний авторы не получили однозначного ответа.

К преимуществам частично гидролизированных смесей по сравнению с высокогидролизрованными относятся их меньшая стоимость, лучшие вкусовые качества, а также возможность (до настоящего времени не доказанная) формирования иммунной толерантности к белкам коровьего молока. Предполагают, что этот профилактический механизм частично гидролизированных смесей обусловлен наличием не полностью расщепленных белков. Состав гипоаллергенных частично гидролизированных смесей имеет определенные различия.

Одной из новых линий на основе частично гидролизованного белка коровьего молока являются смеси «Тёма НА 1» и «Тёма НА 2». Эти смеси рассматриваются как профилактические и обладают хорошим молекулярным профилем пептидов (табл.). При этом надо подчеркнуть, что только 14,2% белков в смесях «Тёма НА 1» и «Тёма НА 2» можно рассматривать как потенциально аллергенные. Более того,



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 легкими 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 пребиотками – инулином

фруктовые пюре

Фруктовые монокомпонентные пюре:
Яблоко, Груша



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



www.mir-tema.ru

Это твой мир



Таблица. Молекулярный профиль пептидов гидролизованных смесей «Тёма НА 1» и «Тёма НА 2»

Название смеси	Распределение частиц белковых гидролизатов по молекулярной массе			
	Свободные аминокислоты	< 1 кДа	1–5 кДа	> 5 кДа
«Тёма НА 1», «Тёма НА 2»	12,5%	73,3%	13,6%	0,6%

молекулярный вес более 5 кДа имеют лишь 0,6% белков, содержащихся в указанных смесях. Данные характеристики соответствуют современным представлениям о частично гидролизованных смесях, обладающих профилактической эффективностью в отношении аллергических заболеваний. Известно, что раннее введение прикорма (в первые 4–6 мес) увеличивает риск развития экземы в возрасте от 2 до 10 лет; особенно этот эффект заметен у детей от родителей с атопией [16]. Причем, повышение вероятности развития аллергических заболеваний зависит от разнообразия введенных в прикорме продуктов, а не от определенных продуктов. Более того, превентивный эффект естественного вскармливания и питания, включающего гидролизованные смеси, показан только при введении прикорма после 4 мес жизни. До настоящего времени введение прикорма после 4–6 мес являлось общепризнанным положением в профилактике аллергических заболеваний. Кроме того, существует мнение, что детям из группы риска целесообразно вводить коровье молоко в 12 мес; куриные яйца — в 24 мес; арахис, орехи, рыбу — в 3 года. В последние годы появились сообщения, свидетельствующие о том, что нарушение сроков введения ряда пищевых продуктов может негативно сказаться на возникновении аллергического заболевания у ребенка. Так, задержка с введением продуктов, содержащих белки коровьего молока (после 9 мес), ассоциирована с более высоким риском экземы; задержка введения других пищевых продуктов повышает риск развития атопии в возрасте 2 лет [17]. Схожие данные получили

A. Zutavern и соавт., которые показали, что при введении коровьего молока или куриного яйца в первые 6 мес жизни вероятность развития атопического дерматита в первые 2 года жизни меньше, чем при более позднем введении данных продуктов [18].

Несмотря на ряд разногласий в вопросе о введении прикорма детям с высоким риском развития аллергических заболеваний ключевым являются введение в пищевой рацион монокомпонентных продуктов, а также соблюдение принципа постепенного расширения диеты (не более 1 продукта в неделю). В частности, хорошо себя зарекомендовали монокомпонентные овощные пюре «Тёма» (Кабачки, Цветная капуста, Брокколи), фруктовые пюре «Тёма» (Яблоко, Груша). В настоящее время в линии гипоаллергенных продуктов появилась безмолочная монокомпонентная рисовая каша «Тёма» с пребиотиком.

Таким образом, имеются основания считать, что первичная диетопрофилактика аллергических заболеваний должна проводиться детям из группы высокого риска, т.е. имеющих наследственную отягощенность по атопическим заболеваниям. У детей из группы риска по развитию атопии, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании, использование высоко- или частично гидролизованных смесей должно быть обязательным профилактическим мероприятием. Позитивный превентивный эффект гидролизованных смесей отчетлив при начале их введения до 6-месячного возраста; при более позднем их введении результативность не доказана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas // *Pediatrics*. — 2000. — V. 106, № 2. — P. 346–349.
2. Host A., Koletzko B., Dreborg S. et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergy and Clinical Immunology (ESPAI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition // *Arch. Dis. Child*. — 1999. — V. 81, № 1. — P. 800–844.
3. Kramer M., Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2003. — № 4. — CD000133.
4. Национальная стратегия оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М., 2009.
5. Dean T., Venter C., Pereira B. et al. Government advice on peanut avoidance during pregnancy—is it followed correctly and what is the impact on sensitization? // *J. Hum. Diet*. — 2007. — V. 20, № 2. — P. 95–99.
6. Grulee C., Sanford H. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema // *J. Pediatr*. — 1936. — № 9. — P. 223–225.
7. Lucas A., Brooke O., Morley R. et al. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomized prospective study // *BMJ*. — 1990. — V. 300, № 6728. — P. 837–840.
8. Gdalevich M., Mimouni D., David M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *J. Am. Acad. Dermatol*. — 2001. — V. 45, № 4. — P. 520–527.
9. Gdalevich M., Mimouni D., Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies // *J. Pediatr*. — 2001. — V. 139, № 2. — P. 261–266.
10. Mimouni D., Bloch A., Mimouni M. et al. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies // *Acta Paediatr*. — 2002. — V. 91, № 3. — P. 275–279.
11. Hattevig G., Kjellman B., Johansson S. et al. Clinical symptoms and IgE responses to common food problems in atopic and healthy children // *Clin. Allergy*. — 1984. — № 14. — P. 551–559.
12. Businco L., Marchetti F., Pellegrini G. et al. Prevention of atopic disease in at-risk newborns by prolonged breast-feeding // *Ann. Allergy*. — 1983. — № 51. — P. 296–299.
13. Chandra R., Puri S., Suraiya C. et al. Influence of maternal food antigen avoidance during pregnancy and lactation on incidence of atopic eczema in infants // *Clin Allergy*. — 1986. — V. 16, № 6. — P. 563–569.
14. Hermann M., Dannemann A., Gruters A. et al. Prospective study on the atopy preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation // *Eur. J. Pediatr*. — 1996. — V. 155, № 9. — P. 770–774.
15. Dean T., Pollard C., Phil M. et al. Influence of maternal dietary restriction during lactation on infants T-cell response and IgE levels // *J. Allergy Clin. Immunol*. — 1996. — № 97. — P. 240.
16. Kramer M.S. Maternal antigen avoidance during lactation for preventing atopic disease in infants of women at high risk // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2000. — № 2. — CD000132.
17. Snijders B.E., Thijs C., van Ree R., van den Brandt P.A. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study // *Pediatrics*. — 2008. — V. 122, № 1. — P. 115–122.
18. Zutavern A., Brockow I., Schaaf B. et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study // *Pediatrics*. — 2006. — V. 117, № 2. — P. 401–411.

Е.Н. Сибилева

Северный государственный медицинский университет, Архангельск

Роль врачей первичного звена в диагностике соматотропной недостаточности у детей

Контактная информация:

Сибилева Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии ФПК и ППС Северного государственного медицинского университета

Адрес: 163002, Архангельск, Обводный канал, д. 7, тел. (8182) 68-37-21

Статья поступила: 16.03.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

В статье дано описание основных клинических проявлений, диагностических критериев и принципов лечения соматотропной недостаточности у детей. Представлен опыт проведения скрининговых исследований в Архангельской области по выявлению низкорослости у детей. Показано, что внедрение программы обучения врачей первичного звена принципам диагностики эндокринных задержек роста у детей, позволяет существенно увеличить выявляемость соматотропной недостаточности в детской популяции.

Ключевые слова: дети, соматотропная недостаточность, диагностика.

127

Соматотропная недостаточность

Соматотропная недостаточность — состояние, вызванное отсутствием или значительным снижением секреции гормона роста гипофизом, либо гипоталамической нейросекреторной дисфункцией (связанной с недостаточной секрецией соматотропин-рилизинг фактора или нарушением баланса эффектов соматотропин-рилизинг фактора — соматолиберина и соматостатина, либо нарушением рецепции и/или внутриклеточных эффектов гормона роста). Развитие соматотропной недостаточности возможно также при нарушении образования посредника гормона роста, белка соматомедина, который носит название инсулиноподобного ростового фактора 1, либо в случае резистентности к этому фактору.

Этиологические факторы изолированной соматотропной недостаточности и нейросекреторной дисфункции многочисленны (табл. 1). Частота встречаемости подоб-

ных нарушений в популяции новорожденных составляет 1:4 000–1:20 000. У детей обычно выявляют следующие причины соматотропной недостаточности: опухоли (краниофарингеома), облучение головы, черепно-мозговая травма, врожденные пороки с признаками дисплазии в области носа, верхней губы, твердого неба. Семейный дефицит гормона роста, обусловленный генетическими дефектами синтеза гормона, встречается крайне редко. Часто причина соматотропной недостаточности остается неизвестной, в таких случаях говорят об идиопатическом дефиците гормона роста или идиопатической нейросекреторной недостаточности. Одной из возможных причин может быть также перинатальная родовая травма, сопряженная с родами в тазовом предлежании плода. Определенное значение могут иметь продолжительные или, наоборот, стремительные роды и асфиксия плода в родах. При наличии анамнес-

Ye.N. Sibileva

North State Medical University, Archangelsk

The role of primary care service in diagnostics of somatotrophic insufficiency in children

Present article gives a description of main clinical signs, diagnostic criteria and principles of treatment of somatotrophic insufficiency in children. Author presents an experience of screening analysis of microsomia in children in Archangelsk region. It was shown, that introduction of program of education with principles of diagnostics of endocrine growth inhibition in children to the doctors of primary care service, may significantly increase the exposure of somatotrophic insufficiency in children's population.

Key words: children, somatotrophic insufficiency, diagnostics.

Таблица 1. Причины гипоталамо-гипофизарных нарушений

Причины	Примеры наиболее частых патогенных факторов
Опухоли	Аденома гипофиза. Краниофарингеома. Менингеома Другие опухоли мозга (тератома, пинеалома, кисты), метастазы (лейкемия)
Физические воздействия	Нейрохирургические вмешательства и травмы с повреждением ножки гипофиза Лучевая терапия
Сосудистые факторы	Кровоизлияние в гипофиз (инфаркт). Сосудистые аномалии. Васкулиты
Воспаление	Аутоиммунный гипофизит. Менингит (туберкулезный, сифилитический). Энцефалит
Гранулома	Саркоидоз. Туберкулез. Гранулематоз Вегенера
Врожденные причины	Множественный врожденный дефицит тропных гормонов гипофиза. Врожденные формы гипогонадотропного гипогонадизма
Другие причины	Эмоциональная депривация. Медикаменты. Кахексия. Синдром пустого турецкого седла. Синдром Тея–Сакса. Гемохроматоз. Гистиоцитоз X

Примечание.
Цитируется по М. Kriger (1992 г.) с изменениями [2].

тических данных об осложнениях при родах можно говорить об имеющейся соматотропной недостаточности вследствие травматического повреждения. В ранее проведенных исследованиях в 80% случаев у пациентов с диагнозом идиопатической гипофизарной низкорослости и осложненными родами в анамнезе выявляется гипоталамическая дисфункция [2]. Поэтому в случае сложных родов можно обоснованно предполагать травматический генез заболевания.

Изолированный дефицит гормона роста вне зависимости от того, имеет ли он спорадическую или врожденную природу, определяется примерно у 20–30% низкорослых пациентов. Возможно также сочетание этой формы патологии с дефицитом других гормонов передней доли гипофиза в различных вариантах. Несколько чаще изолированной формы встречается комбинация дефицита гормона роста с недостаточной секрецией тиреотропного гормона или сочетание недостаточного образования гормона роста, тиреотропного гормона и гонадотропных гормонов: лютеинизирующего и фолликулостимулирующего. Ассоциированная недостаточность с дефицитом аденокортикотропного гормона встречается редко [2].

Клиника соматотропной недостаточности

Ведущим симптомом соматотропной недостаточности является снижение скорости роста. Необходимо отметить, что внутриутробное развитие плода и рост на 1–2 году жизни не зависят от секреции собственного гормона роста.

На первом году жизни ребенка симптомы соматотропной недостаточности, как правило, отсутствуют. На третьем году становится очевидной задержка роста в сравнении со сверстниками. Для оценки задержки роста используют ростовые кривые, перцентильные диаграммы. Актуальный рост у этих детей ниже третьего перцентиля. Телосложение пропорциональное. Пациенты имеют умеренное ожирение туловища из-за отсутствия липолитического действия гормона роста, стопы и кисти маленькие (акромикрия), лицо «кукольное». У мальчиков отмечается микрогенитосомия — недоразвитие гениталий. Запоздывает смена молочных зубов. Скорость роста у детей старше трех лет обычно менее 4 см в год. Дети легко и быстро устают, у них часто возникают проблемы при обучении (хотя

интеллект сохранен) и в эмоциональной сфере (они крайне обидчивы). Дети отличаются социальной неприспособленностью, что проявляется в непрактичности, инфантильности. Особенностью таких детей является склонность к гипогликемиям, к артериальной гипотензии. В случае комбинированной недостаточности гормона роста с дефицитом других гормонов передней доли гипофиза клиническая картина соответствующая. При ассоциации недостаточной секреции тиролиберина или тиреотропного гормона отмечается легкий гипотиреоз, недостаточность секреции гонадотропинов при снижении секреции лю-либерина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. До пубертата клинически это не проявляется. При недостаточности секреции кортикотропина и адренокортикотропного гормона надпочечники стимулируются недостаточно, возможны эпизоды третично-вторичной надпочечниковой недостаточности, напоминающие адиссонические кризы.

Диагностика

Диагноз соматотропной недостаточности клинически может быть установлен уже в дошкольном возрасте на основании данных о динамике роста (табл. 2). Хотя, в некоторых случаях, этот диагноз устанавливается с запозданием, в 7–8-летнем возрасте. При низком росте ребенка необходимо вначале выяснить наличие факта реального снижения скорости роста, и имеет ли место отставание костного возраста от хронологического. При соматотропной недостаточности соотношение костный возраст/хронологический возраст < 0,7. Для диагностики соматотропной недостаточности необходим ряд исследований и среди них — оценка секреции гормона роста, уровней инсулиноподобного ростового фактора и связывающего его белка. Для исследования секреции гормона роста обычно используется два диагностических теста: стимуляционный тест с клонидином и тест с инсулином. В норме спонтанная или стимулированная секреция гормона роста составляет 10 нг/мл. Показатели ниже этих значений указывают на дефицит гормона роста. Параллельно исследуются базальные уровни тиреотропного гормона, кортизола, тиреоидных гормонов, при необходимости пролактина и гонадотропинов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов). Обязатель-

Нордитропин® Нордилет® 10 мг МЕНЯЕТ ЖИЗНЬ К ЛУЧШЕМУ!



Обратите внимание на маленьких пациентов – измерьте их рост!

Рост ниже 3-й перцентили свидетельствует о низкорослости*

Таблица. Рост по 3-й перцентили**

Возраст, годы	Рост, см		Возраст, годы	Рост, см	
	мальчики	девочки		мальчики	девочки
3	88	87	8	118	117
4	95	93	9	122	122
5	100	99	10	127	126
6	106	106	11	131	131
7	112	112	12	136	137

*-Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность, 2005

**-перцентильные кривые для мальчиков и девочек. National Centre of Health Statistics, США

Таблица 2. Диагностика нарушений роста

Исследования, необходимые для постановки диагноза		
Центильные таблицы		Степень задержки роста
Семейный рост		Целевой рост ребенка
Скорость роста		Замедлена, ускорена
Пропорции тела — отношение верхнего сегмента к нижнему при исследовании длины тела (роста) ребенка сидя и стоя	Нормальное (1,0–1,1)	Семейная низкорослость Конституциональная низкорослость Примордиальный нанизм Недостаточность гормона роста Алкогольный синдром плода Болезни почек, печени, сердца, легких, кишечника
	Повышено (> 1,2)	Хондродистрофия Синдром Тернера Гипотиреоз Нелеченный аденогенитальный синдром
	Снижено (< 0,8)	Мукополисахаридоз
Стадии пубертата		Оценка по Таннеру
Анамнез родителей		Пубертат Вредные привычки Голодание Сахарный диабет
Рентгенограмма кистей	Костный возраст задержан	Конституциональная низкорослость Гипотиреоз Синдром Тернера Недостаточность гормона роста
	Норма	Семейная низкорослость Примордиальный нанизм Хондродистрофия
	Костный возраст ускорен	Аденогенитальный синдром Преждевременное половое развитие
Рентгенограмма черепа	Турецкое седло	
Исследование глаз	Глазное дно, поля зрения	
Лабораторные данные	Гормоны	Эндокринные задержки роста
Генетические исследования	Хромосомы	Хромосомные аномалии
УЗИ, КТ, МРТ	Поиски опухоли	

Примечание.

Цитируется по М. Kriger (1989 г.) с изменениями [3].

но проводится КТ или МРТ центральной нервной системы для исключения органической патологии, в первую очередь, опухолей. После проведения комплексного обследования, в случае подтверждения соматотропной недостаточности назначается лечение.

Лечение

Лечение проводится человеческим генно-инженерным гормоном роста, являющегося видоспецифичным. При необходимости используются также гормоны щитовидной железы и анаболические стероиды. В настоящее время применяется несколько видоспецифических, генно-инженерных препаратов гормона роста. Один из них — Нордитропин НордиЛет (Novo Nordisk). Препарат вводится в дозе: 0,025–0,035 мг/кг в сут. Для имитации у ребенка суточного ритма секреции подобного эндогенному

ритму, инъекции генно-инженерного гормона проводятся ежедневно подкожно вечером в 22–23 ч. На фоне лечения скорость роста быстро увеличивается сопровождающаяся дифференцировкой скелета; особенно ярко это проявляется на первом году лечения. Через два года от начала лечения скорость роста обычно снижается, сокращается разница по росту со сверстниками.

Использование генно-инженерного гормона роста не сопровождается появлением антител, что создает возможность продолжительной терапии. В случае лечения детей, имеющих кроме дефицита гормона роста нарушения секреции других тропных гормонов передней доли гипофиза, используются гормоны щитовидной железы, препараты гонадотропинов, половые стероиды. При наличии недостаточности аденокортикотропного гормона используются глюкокортикоиды.

Сроки прекращения терапии гормоном роста зависят от характера соматотропной недостаточности, эти сроки контролирует детский эндокринолог.

Роль первичного звена в диагностике соматотропной недостаточности у детей

Оценка физического развития у детей — чрезвычайно важный элемент в практике врача-педиатра. В случае выявления низкорослости у детей необходимы определенные знания и умения, позволяющие своевременно заподозрить эндокринные причины задержки роста. Это особенно важно в случае соматотропной недостаточности, так как рано начатое лечение — залог хорошего ростового прогноза [1]. И, безусловно, то, что является очевидным для врача-эндокринолога, может быть не замечено врачом-педиатром. Одной из объективных причин такого положения явилось и то, что Архангельская область имеет очень большую территорию и низкую плотность населения, а детские эндокринологи сосредоточены в городах области. Для решения возникшей проблемы были проведены эпидемиологические исследования в 18 районах области, которые показали, что удельный вес детей с уровнем физического развития менее 3 перцентиля по показателю длины тела составляет 3,6%. С учетом распространенности йодного дефицита в регионе частота задержек роста эндокринного генеза среди детей с низкорослостью составила 9%. Известно, что соматотропная недостаточность в структуре задержек роста эндокринного генеза обычно составляет 5,0–8,5%.

Таким образом, зная особенности ежегодной динамики численности детского населения в Архангельской области, мы рассчитали примерное число детей, которое должно было бы состоять на учете у эндокринологов с соматотропной недостаточностью. По нашим расчетам, оно должно составлять около 56 человек. В то же самое время, по имеющимся данным, на начало 1998 г. на учете состояло лишь 5 детей, что свидетельствовало о диагностике соматотропной недостаточности преимущественно «по обращаемости».

В связи с создавшейся ситуацией была реализована программа обучения врачей первичного звена ранней диагностики возможных эндокринных задержек роста у детей, в том числе соматотропной недостаточности. Обучение проводилось в рамках цикла общего усовершенствования по педиатрии на кафедре педиатрии ФПК и

ППС Северного государственного медицинского университета.

План обучения включал два модуля:

- I. **Первый модуль** — особенности роста у детей и диагностика нарушений роста. Этот модуль образовательной программы состоял из следующих тем:
 1. Гормональные факторы, определяющие внутриутробный рост плода и рост ребенка после рождения.
 2. Особенности динамики роста в первые три года жизни и в возрасте старше 3-х лет.
 3. Оценка роста и скорости роста с использованием перцентильных кривых этих показателей.
 4. Оценка пропорциональности по данным исследования роста ребенка сидя и стоя, расчет соотношения верхнего и нижнего сегмента тела.
 5. Оценка костного возраста по данным рентгенограмм кисти и сравнения его с паспортным возрастом.
- II. **Второй модуль** — наиболее частые причины аномально низкого роста с пропорциональным телосложением. Представлен темами:
 1. Примордиальный нанизм.
 2. Конституциональная задержка роста и пубертата.
 3. Идиопатическая (семейная) низкорослость.
 4. Соматогенные задержки роста.
 5. Психосоциальная карликовость.
 6. Соматотропная недостаточность.

Благодаря активной работе первичного звена, за этот период было выявлено 44 ребенка с нарушениями роста. Своевременно, в возрасте 3–4 лет диагноз был установлен у 8% детей. В основном это были мальчики с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе. В возрасте 5–9 лет, то есть с опозданием на 1–5 лет, диагноз установлен в 45% случаях, в возрасте 10–11 лет, с опозданием на 6–7 лет — в 31% случаев. В возрасте старше 11 лет или с опозданием более 7 лет — у 16% детей. Средний возраст установления диагноза заболевания составил 9,5 лет.

Таким образом, имеющийся опыт организации и проведения образовательной программы на примере Архангельской области показывает, что только при объединении усилий врачей первичного звена и детских эндокринологов можно достичь успеха в своевременной диагностике и лечении соматотропной недостаточности у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. — М.: Универсум Паблишинг, 2006. — 595 с.
2. Stolecke H. Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters. — Berlin: Springer-Verlag, 1992.
3. Krieg M. Endokrinologie in Frage und Antwort. — Berlin: Springer-Verlag, 1989.

К.Б. Исаева, Е.И. Алексеева, Р.В. Денисова, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, А.О. Лисицин,
Е.Ю. Гудкова, Е.Л. Семикина, Е.А. Копыльцова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения ритуксимаба у больного системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

Контактная информация:

Исаева Ксения Борисовна, кандидат медицинских наук, врач отделения ревматологии Научного центра здоровья детей РАМН

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

Статья поступила: 21.04.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

В статье описан случай тяжелого течения системного варианта ювенильного артрита, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами и блокатором фактора некроза опухоли α . Описано успешное применение биологического агента — ритуксимаба. Уже к 9 нед терапии купировались экстраартикулярные проявления болезни и островоспалительные изменения в суставах, выросла функциональная активность ребенка. Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность ритуксимаба: у пациента с тяжелым течением системного варианта ювенильного артрита через год после первого введения ритуксимаба развилась клинико-лабораторная ремиссия заболевания, которая сохранялась в течение последующих 12 мес.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, ритуксимаб.

Системный вариант ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) — один из самых тяжелых вариантов болезни, характеризующийся такими опасными для жизни экстраартикулярными проявлениями как миоперикардит, полисерозит, пневмонит, фебрильная лихорадка, васкулит. Несмотря на достижения современной медицины, лечение системного варианта ЮРА глюкокортикоидами и иммунодепрессантами не всегда эффективно. У детей рецидивируют экстраартикулярные проявления, про-

грессируют деструктивные изменения в суставах и инвалидизация, нередко развивается фатальное осложнение — синдром активации макрофагов. Длительное лечение глюкокортикоидами приводит к развитию тяжелых, часто необратимых последствий, в частности низкорослости, остеопорозу, задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности.

В связи с вышеизложенным, актуальным является поиск и внедрение новых лекарственных препаратов

K.B. Isaeva, Ye.I. Alekseeva, R.V. Denisova, T.M. Bzarova, S.I. Valieva, A.O. Lisitsyn, Ye.Yu. Gudkova,
Ye.L. Semikina, Ye.A. Kopyl'tsova

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

Experience of treatment with rituximab in patient with systemic type of juvenile rheumatoid arthritis

The article gives a case report on patient with severe systemic type of juvenile arthritis, refractory to treatment with classical immunosuppressants and blocker of tumor necrotizing factor α . Successive application of biological agent — rituximab was described. In 9 weeks, extra-articular symptoms of disease and acute inflammatory lesions in joints were stopped, and functional activity of child increased. Presented case report demonstrates high effectiveness of rituximab: patient with severe systemic type of juvenile arthritis has clinical and laboratory remission of disease during 12 months.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, rituximab.

для лечения тяжелого системного варианта ЮРА. Таким препаратом может стать ритуксимаб — моноклональные антитела к молекуле CD20 на В лимфоцитах, что будет продемонстрировано в представленном ниже клиническом примере.

Больной И., 15 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с октября 2004 г. Ребенок от 2-й, физиологически протекавшей беременности (1-я беременность закончилась самопроизвольными родами здоровой девочки), срочных физиологических родов. Масса при рождении составила 3500 г, длина тела — 55 см. Раннее физическое и психическое развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику. Реакция Манту — отрицательная. Перенесенные заболевания: редкие ОРВИ, дважды — ангина. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Мальчик заболел в марте 2003 г. в возрасте 10 лет. Заболевание дебютировало повышением температуры тела до 38°C, чаще в утренние часы, развитием олигоартрита, проявлявшегося болью и припухлостью в области коленных и голеностопных суставов. В клиническом анализе крови: СОЭ — 30 мм/ч, гемоглобин — 110 г/л, число лейкоцитов — $18,2 \times 10^9/\text{л}$. Отмечалось также повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 6,36 мг%, ревматоидный фактор не определен. Лечился по месту жительства с диагнозом «Системный вариант ювенильного ревматоидного артрита». Получал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), пеницилламин, внутрисуставно глюкокортикоиды с кратковременным положительным эффектом. Заболевание прогрессировало, и в течение первых 4 мес болезни развился полиартикулярный суставной синдром с поражением шейного отдела позвоночника, челюстновисочных, локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных, тазобедренных суставов с выраженными экссудативными изменениями, болью, ограничением подвижности, длительной утренней скованностью. У ребенка сохранялись подъемы температуры тела до 38–39°C. СОЭ в этот период повысилась до 62 мм/ч, уровень гемоглобина снизился до 85 г/л. Все это послужило основанием назначения ребенку перорально метотрексата в дозе 7,5 мг/м² поверхности тела в нед и преднизолона в дозе 35 мг/сут (1,0 мг/кг массы тела). На фоне лечения несколько снизилась активность заболевания. Однако, при попытке снизить дозу преднизолона до 12 мг/сут, вновь развивалось обострение процесса в виде повышения температуры тела, нарастания островоспалительных изменений в суставах и лабораторных показателей активности болезни. Мальчику была проведена пульс-терапия циклофосфаном в суммарной дозе 1 гр. Положительного эффекта добиться не удалось. Вместе с тем, у ребенка развились тяжелые побочные проявления проводимой гормональной и иммуносупрессивной терапии — остеопороз позвоночника с выраженными болями, кахексия, афтозный стоматит, лейкопения (число лейкоцитов $1,5 \times 10^9/\text{л}$), протеинурия, многократная рвота, язва кардии, эрозивно-геморрагический гастрит, алоpecia, нарушение сердечного ритма. Через год от начала заболевания назначен циклоспорин в дозе 4 мг/кг массы тела в сут, изменен путь введения метотрексата на внутримышечный, доза преднизолона повышена до 12,5 мг/сут, так же мальчику постоянно вводили глюкокортикоиды внутрисуставно или внутривенно. Однако, положительный эффект был кратковре-

менным, отмечался только на фоне локального введения глюкокортикоидов.

Впервые в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН ребенок поступил в октябре 2004 г., через 1,5 года от начала заболевания. Состояние при поступлении расценивалось как крайне тяжелое за счет полиартикулярного суставного синдрома, отмечались повышения температуры тела до 38,6°C, признаки интоксикации, надпочечниковой недостаточности, побочные реакции проводимой иммуносупрессивной терапии. Так же у мальчика отмечались выраженные боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, мышечная и общая гипотрофия, периферическая лимфаденопатия. В коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых суставах выявлялись экссудативные изменения. Движения в суставах были ограничены, резко болезненные. В коленных, локтевых суставах отмечались сгибательные контрактуры. Мальчик себя обслуживал с трудом. В клиническом анализе крови: гемоглобин — 103 г/л, лейкоциты — $14,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $970 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 54 мм/ч. Сывороточная концентрация СРБ — 6,9 мг% (в норме до 0,8). По данным эхокардиографического исследования установлена сепарация листков перикарда 5 мм. По данным ЭКГ — пароксизмальная тахикардия.

На основании данных анамнеза, клинического осмотра и результатов лабораторных методов исследования мальчику был подтвержден диагноз: «Юношеский артрит с системным началом» (МКБ 10–M08.2). Также были констатированы выраженная гормонозависимость, синдром экзогенного гиперкортицизма.

Учитывая тяжесть течения и высокую активность заболевания, необходимость снижения дозы преднизолона, ребенку назначена пульс-терапия метотрексатом в дозе 60 мг/нед (50 мг/м² поверхности тела в нед) в сочетании с циклоспорином в дозе 200 мг/сут (4 мг/кг массы тела в сут). Всего было проведено 8 внутривенных инфузий метотрексата. На фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии отмечена положительная динамика: прекратились подъемы температуры тела, экссудативные изменения в суставах купированы, вырос объем движений в них, СОЭ снизилась до 23–30 мм/ч. Однако, при снижении дозы преднизолона до 7,5 мг/сут, состояние больного ухудшилось, повысилась активность суставного синдрома, увеличилась длительность утренней скованности, слабость, артралгии. Так же отмечено повышение лабораторных показателей активности болезни.

В связи с неэффективностью иммуноподавляющей терапии, ухудшением состояния, метотрексат был отменен, назначен лефлуномид в дозе 20 мг/сут в сочетании с циклоспорином в дозе 200 мг/сут. Больной лечился циклоспорином и лефлуномидом в течение 17 мес. На фоне лечения активность заболевания снизилась до I степени, что позволило снизить дозу преднизолона до 1,25 мг/сут. Снижение дозы глюкокортикоидов спровоцировало выраженное обострение заболевания с лихорадкой, активным суставным синдромом, высокими лабораторными показателями активности.

Учитывая тяжелое состояние ребенка, лефлуномид был отменен и проведена повторная попытка пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в нед в сочетании с циклоспорином. Введение высокой дозы метотрексата у ребенка сопровождалось лейкопенией, повышением уровня трансаминаз, снижением остроты зрения, тошнотой. Доза метотрексата была снижена до

20 мг/м² поверхности тела в нед. Ребенок продолжал лечиться циклоспорином в дозе 4 мг/кг массы тела в сутки. Доза преднизолона была повышена до 5 мг/сут, но положительного эффекта отмечено не было. У ребенка сохранялись подъемы температуры тела до 38°C, скованность, слабость, артралгии, выраженное ограничение функции суставов. По-прежнему, положительный эффект удавалось получить лишь при введении глюкокортикоидов.

Учитывая признаки агрессивного течения заболевания (полиартикулярный суставной синдром, высокую иммунологическую активность, гормонозависимость, неэффективность проводимой стандартной иммуносупрессивной терапии), была начата биологическая терапия препаратом моноклональных антител к фактору некроза опухолей альфа (ФНО) α — инфликсимабом в дозе 200 мг на введение (5 мг/кг массы тела). Проведено 3 введения препарата. Препарат вводился на фоне циклоспорина в дозе 4 мг/кг массы тела в сут, метотрексата в дозе 20 мг/м² поверхности тела в нед и преднизолона в дозе 3,75 мг/сут. Положительный эффект от терапии был кратковременным и длился не более 4 нед. У ребенка вновь отмечалось повышение температуры тела до 38,5°C, нарастание длительности утренней скованности, активности суставного синдрома с экссудативными изменениями, ограничением подвижности и болезненностью в суставах. Учитывая отсутствие эффекта, инфликсимаб был отменен.

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности традиционной противоревматической терапии, включая ингибитор ФНО α . В данном случае были все показания для повышения дозы глюкокортикоидов для перорального приема. Но повышение дозы преднизолона, скорее всего, было бы недостаточно эффективным, в то же время вызвало неконтролируемую гормонозависимость, как у большинства детей, страдающих системным вариантом юношеского артрита, а так же усугубило бы проявления остеопороза позвоночника [1].

Все вышеизложенное дало основание воздержаться от повышения дозы преднизолона и начать терапию биологическим агентом ритуксимабом (Мабтера, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). Выбор данного препарата был неслучайным. Хотя этиология ЮРА остается неизвестной, установлено, что в иммунопатогенезе участвуют различные синовиальные клетки (включая моноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, фибробласты, Т и В лимфоциты) и цитокины (ФНО α , интерлейкины 1, 6 и др.) [2–4]. В настоящее время доказана значительная роль В лимфоцитов в развитии аутоиммунного воспаления [3–9]. Показано, что В клетки могут презентировать антигены и тем самым способствовать активации CD4+ Т лимфоцитов по Th1-типу [10]; В клетки синтезируют ревматоидный фактор, а также провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ 1 и 6, лимфотоксин) [11, 12], которые индуцируют деструкцию хрящевой и костной ткани суставов и поддерживают высокую интенсивность аутоиммунного процесса.

Ритуксимаб представляет собой химерные высокоаффинные моноклональные антитела к молекуле CD20 на поверхности В лимфоцитов. Он включает в себя человеческий IgG каппа-фрагмент и фрагмент мышиных анти-CD20 антител IDEC–C2B8. CD20 — это клеточный мембранный антиген, который экспрессируется на «ранних» и «зрелых» В лимфоцитах. Он не определяется на стволовых, «ранних» пре-В клетках, дендритных и плазматических клетках, что обеспечивает сохранение В клеточного

иммунного ответа в условиях практически полного удаления CD20+ В лимфоцитов [11]. CD20 не высвобождается с мембраны В лимфоцитов и не присутствует в свободной (циркулирующей) форме, которая потенциально может препятствовать взаимодействию анти-CD20 антител с мембранной молекулой CD20 [12].

Действие ритуксимаба заключается в выведении CD20+ В лимфоцитов посредством трех основных механизмов: комплемент-зависимой цитотоксичности, антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и индукции апоптоза [1, 13–14]. В настоящее время в ряде клинических исследований была показана высокая эффективность ритуксимаба у взрослых больных ревматоидным артритом, резистентном к «стандартной» иммуносупрессивной терапии и терапии другими биологическими агентами, в частности ингибиторами ФНО α [15–17]. Результаты исследований показали, что ритуксимаб достоверно эффективней плацебо и монотерапии метотрексатом, он замедляет прогрессирование костно-хрящевой деструкции и существенно повышает качество жизни больных [15–22]. Кроме того, установлена возможность проведения повторных курсов терапии ритуксимабом. Второй и последующие курсы введения препарата не только поддерживают достигнутое ранее улучшение, но и приводят к развитию более быстрого и стойкого положительного эффекта. При этом не отмечалось увеличения частоты побочных реакций. Результаты некоторых зарубежных исследований показывают, что после трех курсов введения ритуксимаба частота инфузионных осложнений достоверно снижается более чем в 2 раза. Повторные курсы введения ритуксимаба также не вызывают у пациентов развития инфекционных осложнений, связанных с уменьшением сыровоточного уровня IgM [19]. Данных о применении ритуксимаба в детской ревматологической практике мы не встречали. Нами было проведено уникальное исследование эффективности и безопасности терапии ритуксимабом 32 пациентов с различными вариантами юношеского артрита, рефрактерного к терапии инфликсимабом, а также к стандартной иммуносупрессивной терапии. В исследование было включено 23 пациента с системным вариантом юношеского артрита. Было показано, что через полгода ритуксимаб индуцировал развитие клинико-лабораторной ремиссии у 52% больных. Переносимость препарата была относительно удовлетворительной [23–26].

Все вышеизложенное, явилось основанием для назначения ритуксимаба больному И. Применение препарата было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение ритуксимаба. До начала терапии ритуксимабом состояние мальчика расценивалось как тяжелое: отмечались длительная (в течение 1 ч) утренняя скованность, слабость, экссудация, выраженные боли, ограничение движений в тазобедренных, коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых суставах, повышение температуры тела до 38°C (рис. 1а, 2а, 3а, 4а, 5а). Клиническая активность процесса сопровождалась значительным повышением лабораторных показателей активности болезни (см. табл.). Ритуксимаб вводили в дозе 375 мг в нед, в течение 4-х последовательных нед. Побочных реакций на введение препарата отмечено не было. Анализ темпов развития эффекта ритуксимаба показал, что через 9 нед после первой инфузии, у ребенка прекратились подъемы температуры тела, уменьшилась длительность

Исторический прорыв в лечении ревматоидного артрита

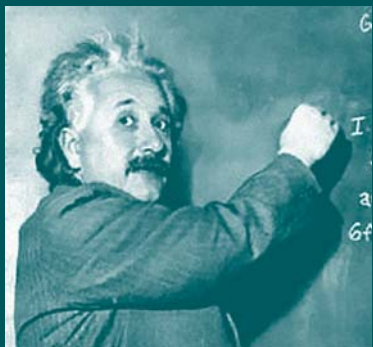


1475 – Леонардо да Винчи
сделал эскиз винтового
летательного аппарата

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



Новая страница в истории

МАБТЕРА®
РИТУКСИМАБ

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



Рис. 1. Общий вид больного до назначения ритуксимаба (А) и через 12 мес от начала терапии (Б)



утренней скованности, выраженность артралгий, экссудативных изменений в суставах, значительно вырос объем движений во всех группах суставов, выросла повседневная активность, улучшилась походка. Значительно снизились лабораторные показатели активности болезни (см. табл.).

Через 30 нед от начала лечения ритуксимабом, активность заболевания не превышала I степени. Системные проявления прекратили рецидивировать, островоспалительные изменения в суставах не определялись. Полностью восстановились движения в тазобедренных суставах. Сохранялись ограничения крайнего сгибания в коленных суставах, утренняя скованность в течение 10 минут. Учитывая наличие признаков активности болезни, ребенку был назначен 2-й курс терапии ритуксимабом. В связи с тем, что активность процесса была невысокой, проведено 2 внутривенных введения препарата в дозе 500 мг на введение 1 раз в нед в течение 2-х последовательных нед. Аллергической реакции на введение ритуксимаба не было. Мальчик продолжал лечиться циклоспорином в дозе 4 мг/кг массы тела, метотрексатом в дозе 20 мг/м² поверхности тела в нед, преднизолоном в дозе 3,75 мг/сут. Уже к 6 нед от начала второго курса лечения полностью купировалась утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах. У ребенка снизились и нормализовались лабораторные показатели активности болезни (см. табл.). Через 6 мес после

Рис. 2. Функциональная способность локтевых суставов до назначения ритуксимаба (А) и через 12 мес от начала терапии (Б)

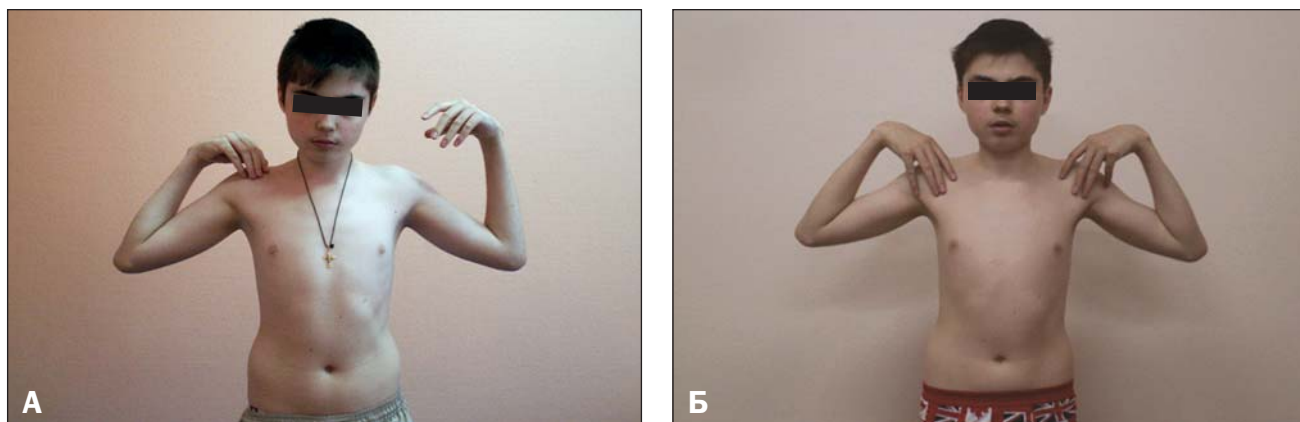


Рис. 3. Функциональная способность коленных и тазобедренных суставов до назначения ритуксимаба (А) и через 12 мес от начала терапии (Б)

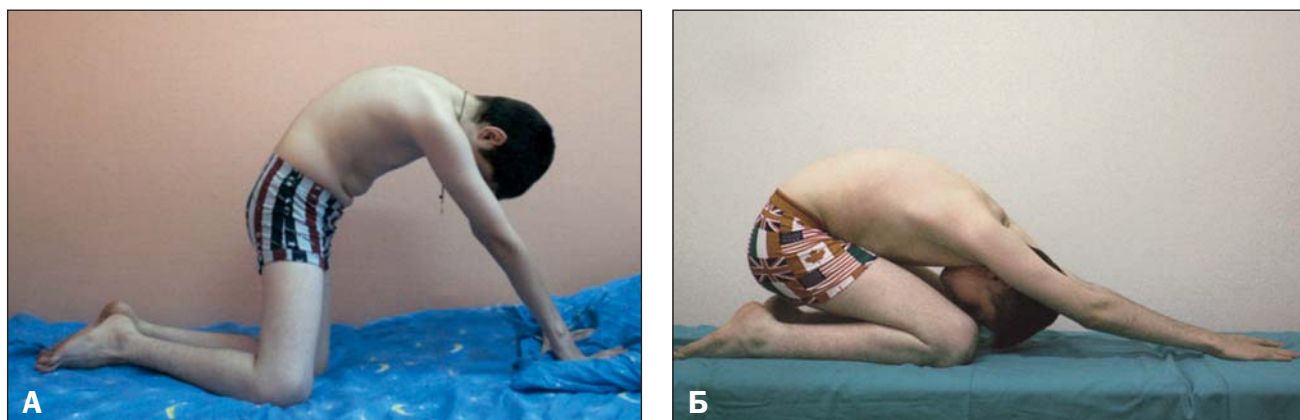


Рис. 4. Функциональная способность коленных суставов до назначения ритуксимаба (А) и через 12 мес от начала терапии (Б)



второго введения ритуксимаба у ребенка развилась клиничко-лабораторная ремиссия.

Положительный эффект сохранялся в течение 12 мес (рис. 16, 26, 36, 46, 56). За это время мальчик вырос на 16 см. В течение этого периода ребенку не вводили глюкокортикоиды.

Контроль эффективности ритуксимаба осуществлялся не только по клиническим и лабораторным показателям активности, но и по содержанию CD19+ и CD20+ В лимфоцитов крови. До начала терапии ритуксимабом доля CD19+ В лимфоцитов крови составляла 6% от общего числа лимфоцитов, CD20+ — 12% (в норме 6–23%, по данным клиничко-гематологической лаборатории НЦЗД РАМН). Через 9 нед после первой инфузии ритуксимаба отмечена полная элиминация данных популяций В лимфоцитов из периферического кровотока, которая сохранялась в течение всего времени наблюдения за ребенком. Анализ полученных данных показал, что практически полное отсутствие CD19+ и CD20+ В клеток в периферической крови коррелировало со значительным улучшением как клинического состояния ребенка (купировались

Рис. 5. Экссудативные изменения в коленных суставах до назначения ритуксимаба (А) и отсутствие островоспалительных изменений в коленных суставах через 12 мес от начала терапии (Б)

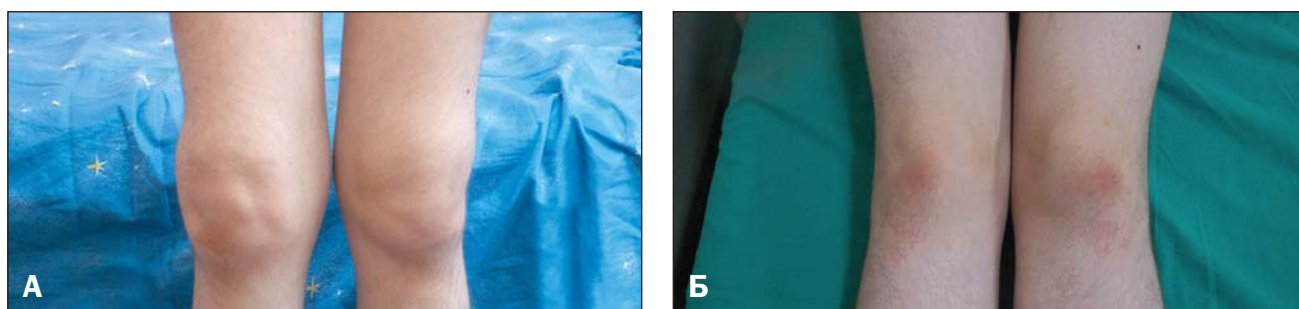


Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии ритуксимабом у больного И., 15 лет

Показатели	До введения ритуксимаба	1-й курс терапии ритуксимабом		2-й курс терапии ритуксимабом		
		через 9 нед	через 30 нед	через 6 нед	через 30 нед	через 12 мес
Системные проявления	фебрильная лихорадка, лимфаденопатия	субфебрилитет, лимфаденопатия	лимфаденопатия	нет	нет	нет
Длительность утренней скованности, мин	60	15	10	–	–	–
Число суставов с активным артритом, абс.	12	7	4	–	–	–
Субъективная оценка пациентом активности заболевания по ВАШ, баллы	8	5	3	–	–	–
Субъективная оценка пациентом боли по ВАШ, баллы	8	3	1	–	–	–
СОЭ, мм/ч	67	35	20	16	16	11
Гемоглобин, г/л	101	99	120	132	132	143
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,81	3,68	4,58	4,68	4,68	4,8
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	872	621	510	401	401	297
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	14,4	7,8	9,6	8,1	8,1	7,0
СРБ, мг%	9,27	0,19	1,07	0,66	0,66	0,34
IgG, мг%	1500	810	1010	823	823	674

Примечание.

ВАШ — визуальная аналоговая шкала (минимальное значение — 0, максимальное — 10).

системные проявления заболевания, утренняя скованность, экссудативные изменения в суставах), так и выраженным снижением лабораторных показателей активности болезни.

Нежелательные явления терапии ритуксимабом в сочетании с метотрексатом и циклоспорином включали паронихий, стрептодермию, двустороннюю интерстициальную пневмонию, развившуюся через 12 мес после второго курса терапии ритуксимабом. Все инфекционные осложнения купировались на фоне антибактериальной терапии в сочетании с введением нормального человеческого иммуноглобулина в дозе 1 г/кг массы тела.

Таким образом, анализ представленного клинического случая демонстрирует очень тяжелое непрерывно рецидивирующее течение системного варианта ЮРА, характеризующееся полиартикулярным поражением суставов, быстрой инвалидизацией, высоким индексом функциональной недостаточности, гормонозависимостью и торпидностью к традиционным иммунодепрес-

сантам и ингибитору ФНО α . Лечение ритуксимабом индуцировало у ребенка ремиссию системных проявлений и суставного синдрома, обеспечило полное восстановление функции во всех группах суставов, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности, преодоление гормонозависимости. У мальчика купировались признаки экзогенного гиперкортицизма, побочные проявления ранее проводимой иммуноподавляющей терапии. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что ритуксимаб является перспективным препаратом для лечения детей с тяжелыми системными вариантами ЮРА. Однако, учитывая тяжесть течения системного варианта ЮРА, массивную иммуносупрессивную терапию, возможность развития инфекционных осложнений лечения комбинацией ритуксимаба с иммунодепрессантами, анти-В клеточная терапия должна применяться исключительно в условиях высокоспециализированного ревматологического стационара с современными диагностическими и лекарственными осна-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 13–18.
- Smolen J.S., Redlich K., Zwerina J. et al. Pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: pathogenetic and therapeutic aspects // Clin. Rev. Allergy. Immunol. — 2005. — V. 28, № 3. — P. 239–248.
- Goldblatt F., Isenberg D.A. New therapies for rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Vienna Immunol. — 2005. — V. 140, № 2. — P. 195–204.
- Keystone E. B cell targeted therapies // Arthritis Res. Ther. — 2005. — V. 7 (Suppl. 3). — P. 13–18.
- Shaw T., Quan J., Totoritis M.C. B cell therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti-CD20) experience // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — V. 62 (Suppl. 2). — P. 55–60.
- Kotzin B.L. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. Suppl. — 2005. — V. 73, № 1. — P. 14–18.
- Looney R.J. B cell-targeted therapy for rheumatoid arthritis: an update on the evidence // Drugs. — 2006. — V. 66, № 5. — P. 625–639.
- Lee S.J., Yedla P., Kavanaugh A. Secondary immune deficiencies associated with biological therapeutics // Curr. Allergy Asthma Rep. — 2003. — V. 3, № 5. — P. 389–395.
- Mease P.J. B cell-targeted therapy in autoimmune disease: rationale, mechanisms, and clinical application // J. Rheumatol. — 2008. — V. 35, № 7. — P. 1245–1255.
- Cohen S.B. B-cell depletion for rheumatic diseases: where are we? // Med. Gen. Med. — 2005. — № 7. — P. 72.
- Youinou P., Jamin C., Saraux A. B-cell: a logical target for treatment of rheumatoid arthritis. // Clin. Exp. Rheumatol. — 2007. — V. 25, № 2. — P. 318–328.
- Zhang Z., Bridges S.L. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Role of B lymphocytes // Rheum. Dis. Clin. North Am. — 2001. — V. 27. — P. 335–353.
- Cragg M.S., Walshe C.A., Ivanov A.O. et al. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy // Curr. Dir. Autoimmun. — 2005. — № 8. — P. 140–174.
- Atzeni F., Doria A., Maurizio T. et al. What is the role of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis? // Autoimmun. Rev. — 2007. — V. 6, № 8. — P. 553–558.
- Friedberg J.W. Unique toxicities and resistance mechanisms associated with monoclonal antibody therapy // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2005. — P. 329–334.
- Johnson P., Glennie M. The mechanism of action of rituximab in the elimination of tumor cells // Semin. Oncol. — 2003. — V. 30 (Suppl. 2). — P. 3–8.
- Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. — 2004. — V. 350, № 25. — P. 2572–2581.
- Keystone E., Fleischmann R., Emery P. et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis // Arthritis Rheum. — 2007. — V. 56, № 12. — P. 3896–3908.
- Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial // Arthritis Rheum. — 2006. — V. 54, № 5. — P. 1390–1400.
- Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks // Arthritis Rheum. — 2006. — V. 54, № 9. — P. 2793–2806.
- Caporali R., Caprioli M., Bobbio-Pallavicini F. et al. Long term treatment of rheumatoid arthritis with rituximab // Autoimmun. Rev. — 2009. — V. 8, № 7. — P. 591–594.
- Насонов Е.Л., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. и др. Применение моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России (предварительные результаты Российского регистра) // Терапевтический архив. — 2008. — Т. 80, № 8. — С. 57–62.
- Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Ритуксимаб: новые возможности лечения тяжелого рефрактерного ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 22–30.
- Алексеева Е.И., Семикина Е.Л., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения ритуксимаба у больной с системным вариантом юношеского артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 3. — С. 79–85.
- Алексеева Е.И., Семикина Е.Л., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения ритуксимаба у больной системным ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 6. — С. 96–100.
- Алексеева Е.И., Акулова С.С., Семикина Е.Л. и др. Эффективность ритуксимаба у больной системным вариантом юношеского артрита, рефрактерного к терапии традиционными иммунодепрессантами и блокаторами ФНО α // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 94–100.

З.М. Аминова, С.Ш. Яфарова, С.Я. Волгина

Казанская государственная медицинская академия

Состояние здоровья подростков с детским церебральным параличом: заболеваемость по данным углубленного осмотра

Среди заболеваний нервной системы, являющихся причиной инвалидности детей, первое место занимает детский церебральный паралич (ДЦП). При разработке медицинской части индивидуальной программы реабилитации ребенка-инвалида с ДЦП необходима комплексная диагностика с учетом клинико-функциональных данных, с определением не только формы и тяжести основного заболевания и его последствий, но и сопутствующей патологии [1–3].

Целью настоящего исследования являлось изучение заболеваемости по данным углубленного осмотра подростков-инвалидов с ДЦП.

Проведено комплексное обследование 69 детей в возрасте 13–17 лет с основным диагнозом ДЦП (G80.0). Группу сравнения составили 72 подростка с третьей группой здоровья, которые по возрасту, полу и социально-бытовым условиям не отличались от детей основной группы.

Использовались следующие методы исследования: клинический (углубленные осмотры педиатра, невролога, офтальмолога, ЛОР-врача, хирурга, уролога-андролога/гинеколога), лабораторно-инструментальные (общий анализ крови и мочи, анализ кала на яйца глистов и цисты лямблий, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря, по показаниям — ЭЭГ, ЭхоЭГ, ЭхоКГ). Диагнозы всех имевшихся на момент осмотра хронических и функциональных заболеваний фиксировались с учетом международной классификации болезней (МКБ-X). В ходе статистической обработки полученных данных вычислялись интенсивные и экстенсивные показатели, достоверность их различий (p) оценивалась по критериям Стьюдента и Пуассона.

В структуре ДЦП основное место занимала спастическая диплегия (67%), реже — гемипаретическая (13%), атонически-астатическая (13%) и гиперкинетическая (7%) формы заболевания.

По данным углубленного осмотра заболеваемость подростков с ДЦП равнялась 7840,6‰, в группе сравнения — 6514,1‰ ($p < 0,001$). В структуре сопутствующей патологии у детей с ДЦП преобладали болезни костно-

мышечной системы (2043,5‰), в том числе сколиоз (711,1‰), контрактуры (492,8‰), разная длина конечностей (289,9‰).

Второе ранговое место занимали болезни глаз (1376,8‰). Среди них наиболее часто встречались косоглазие (449,3‰), аномалии рефракции (миопия, гиперметропия — 362,3‰, астигматизм — 202,9‰), амблиопия (130,4‰).

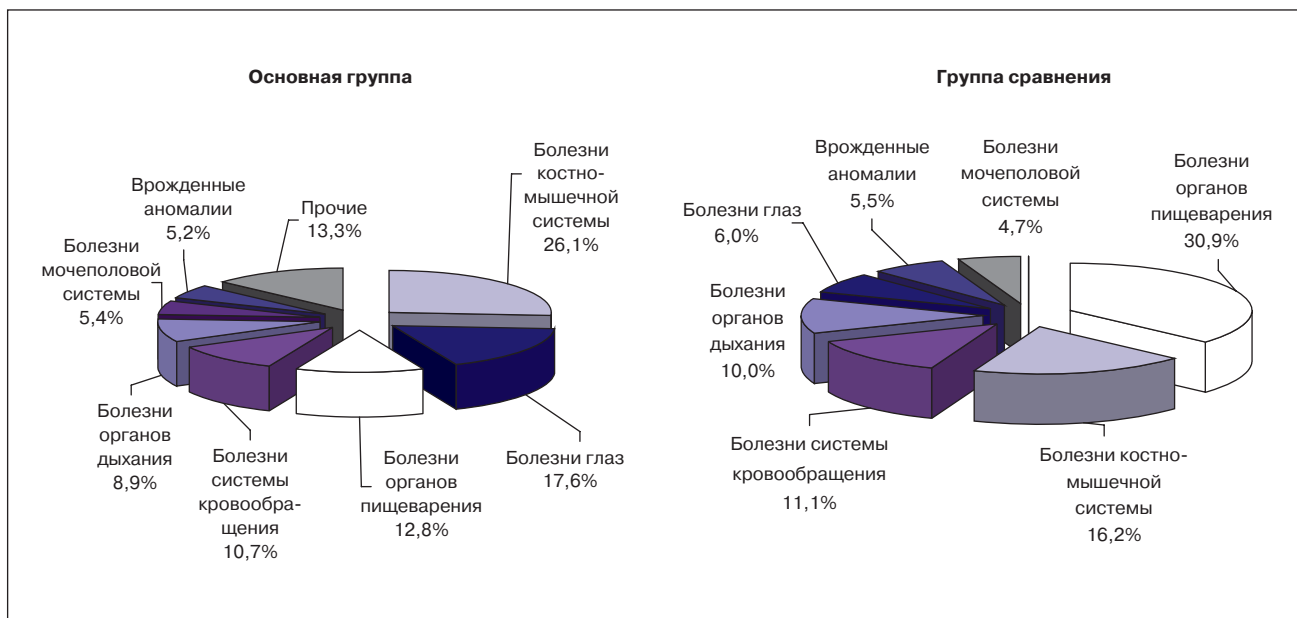
Болезни органов пищеварения находились на третьем ранговом месте (1000,0‰). Следует отметить, что более половины заболеваний из данного класса были функциональными (дисфункциональные расстройства билиарной системы — 594,2‰). Хронические холецистохолангиты составляли 159,4‰, хронические гастродуодениты — 130,4‰. Далее следовали болезни системы кровообращения (840,6‰) и дыхания (695,7‰) (см. рис.).

В группе сравнения на первом месте были болезни органов пищеварения (2013,9‰), на втором — костно-мышечной системы (1055,6‰), на третьем — системы кровообращения (722,2‰), далее — болезни органов дыхания (652,8‰) и глаз (388,9‰).

При сопоставлении заболеваемости по данным углубленного осмотра детей из основной и группы сравнения выявлены следующие статистически значимые различия: среди первых чаще регистрировались болезни глаза (в 3,5 раза), эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (376,8‰ и 111,1‰), костно-мышечной системы (в 1,9 раза). Следует отметить, что подростки с ДЦП чаще состояли на учете с диагнозом «эпилепсия» на момент осмотра (111,1‰) или в анамнезе (133,3‰), чем дети группы сравнения (13,9‰) ($p < 0,01$).

По классу «врожденные аномалии» между показателями детей с ДЦП и детей с третьей группой здоровья (группа сравнения) достоверные отличия не выявлены (405,8‰ и 361,1‰ соответственно). Однако, у первых чаще наблюдались дисплазии почек, аномалии развития нервной системы (суммарно 130,4‰ и 27,8‰ соответственно, $p < 0,05$).

Рис. Структура сопутствующей патологии по классам заболеваний у подростков-инвалидов с ДЦП (основная группа) и детей с третьей группой здоровья (группа сравнения)



Достоверно реже у подростков с ДЦП встречались болезни органов пищеварения (в 2 раза), что, вероятно, связано с организацией регулярного питания в реабилитационном центре. Среди других состояний (класс XIII по МКБ-X) в основной группе был отмечен более низкий уровень распространенности тубинфицирования (111,1% и 236,1%, $p < 0,001$), возможно, из-за того, что, вследствие ограничения способности самостоятельного передвижения, дети с ДЦП имеют относительно узкий и постоянный круг общения.

Таким образом, проведенное исследование показало, что уровень заболеваемости по данным углубленного

осмотра подростков-инвалидов с ДЦП достоверно выше такового у подростков с третьей группой здоровья. У детей-инвалидов подросткового возраста с ДЦП чаще, чем в группе сравнения, сопутствующей патологией являются болезни глаз, костно-мышечной системы, эндокринной системы, врожденные аномалии. Полученные данные важны для определения потребностей детей с ограниченными возможностями в различных видах и объемах реабилитационных мероприятий, при организации и осуществлении диспансерного наблюдения, разработке и внедрении профилактических программ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Полунин В.С., Пронин М.А. Особенности медико-социальной реабилитации и экспертизы детей с детским церебральным параличом // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2002. — № 3. — С. 22–25.
2. Элланский Ю.Г., Тутаева Е.Ю. Методические подходы к разработке программ комплексной реабилитации детей-инвалидов с

заболеваниями нервной системы // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2004. — № 1. — С. 27–29.

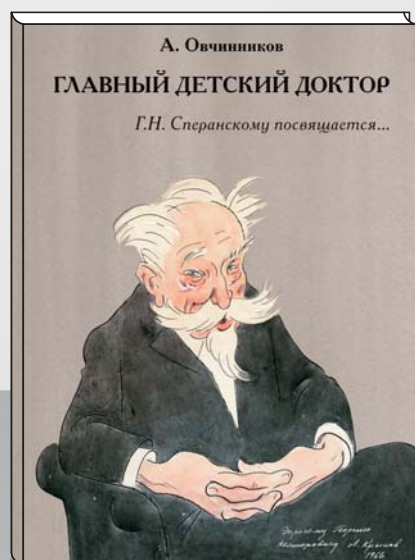
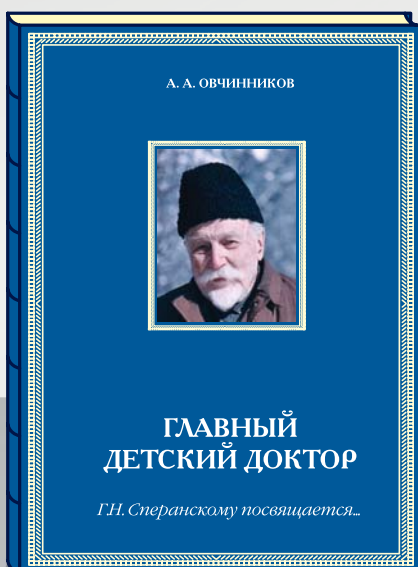
3. Сологубов Е.Г. Система реабилитации больных с детским церебральным параличом методом динамической функциональной проприоцептивной коррекции: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1997. — 48 с.



*Представляем вашему вниманию книгу,
изданную Союзом педиатров России,
посвященную одному из создателей
и руководителей Всесоюзного общества
детских врачей Георгию Несторовичу
Сперанскому*

ГЛАВНЫЙ ДЕТСКИЙ ДОКТОР

Г.Н. Сперанскому посвящается...



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.

Резолюция XVI Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»

С 16 по 19 февраля 2009 г. в Москве прошел XVI Съезд педиатров России, в котором приняли участие более 3000 делегатов из всех субъектов Российской Федерации — руководители органов управления и учреждений здравоохранения, ученые-педиатры — представители академической и вузовской науки, врачи-педиатры и специалисты амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений всех уровней здравоохранения. В работе Съезда принимали участие делегации из стран СНГ: Беларуси, Украины, Молдовы, Азербайджана, Казахстана, Узбекистана, Таджикистана. Кроме того, были проведены встречи российских педиатров с учеными и практиками из стран дальнего зарубежья: Европы, Азии, Америки.

В рамках работы Съезда проведен Пленум Научного Совета по педиатрии РАМН и Минздравсоцразвития России «Питание детей раннего возраста». Состоялось совместное заседание Комиссий по педиатрии, а также по гигиене детей и подростков Экспертного Совета в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития России.

Делегатами и участниками съезда констатируется, что в стране сохраняется, хотя и с тенденцией к улучшению, кризисная демографическая ситуация, особенно в отношении детского населения. Число детей в возрасте от рождения до 17 лет включительно уменьшилось с 31,6 млн. чел. (2002 г.) до 26,9 млн. чел. (2008 г.). Вызывает определенные оптимистичные прогнозы факт снижения младенческой смертности (с 12,4 в 2003 г. до 8,5 в 2008 г. на 1000 детей родившихся живыми). Уровень показателя при этом приближается к европейским значениям.

Показатель детской инвалидности стабилизировался на уровне 190–200 на 10 000 детского населения (520–550 тыс. детей-инвалидов).

В то же время отмечается значительное увеличение заболеваемости. Более 40% детей рождаются больными или заболевают в период новорожденности. В среднем каждый десятый младенец рождается недоношенным или с низкой массой тела. В течение последнего пятилетия среди детей первого года жизни частота отдельных классов и групп болезней увеличилась на 13–23%.

Общая заболеваемость детей всех возрастов (до 17 лет включительно) ежегодно увеличивается на 4–5%. Среди детей отмечается преимущественный рост хронической патологии. Ее доля в структуре всех нарушений здоровья в настоящее время превышает 30%.

Прямое влияние на демографические процессы оказывает состояние репродуктивного здоровья детей и подростков. Только за последние 5 лет частота гинекологических и андрологических болезней среди детей всех возрастов увеличилась на 30–50%. Более 50% детей подросткового возраста имеют заболевания, которые в дальнейшем могут ограничить возможность реализации репродуктивной функции. Возросла частота отдельных инфекций, передаваемых половым путем — хламидиоза, герпетических, урогенитальных инфекций и др. Острые инфекции, перенесенные в детском и подростковом возрасте, могут напрямую повлиять на возможность реализации в фертильном возрасте репродуктивной функции, в том числе на формирование как женского, так и мужского бесплодия.

Делегатами и участниками Конгресса констатируется, что состояние здоровья детей во многом зависит от воздействия различных факторов риска. В возрасте до 5 лет оно в значительной степени обусловлено факторами риска перинаталь-

ного характера и инфекционной патологией. По мере взросления ребенка на процессы становления здоровья возрастает влияние комплекса факторов медико-социального характера: социально-экономических, так называемых «школьных» факторов, характера и качества питания, стереотипов поведения, уровня физической активности, то есть факторов, определяемых образом жизни.

Значительное ухудшение состояния здоровья детей, рост частоты факторов риска определили формирование выраженных медико-социальных последствий этих процессов. Не более 10% детей в полном объеме справляются со школьными требованиями. Среди старшеклассников, имеющих хронические болезни, в 2,5–3 раза чаще, чем среди здоровых, выявляется социальная и психологическая дезадаптация. Около 30% детей старшего подросткового возраста имеют ограничения в выборе профессии и трудоустройстве. Ежегодно по состоянию здоровья 30% юношей в возрасте 17 лет признаются негодными к военной службе.

Делегатами констатируется, что в этой ситуации сохранение и укрепление здоровья каждого ребенка продолжает оставаться приоритетной государственной задачей.

Работа Съезда строилась с учетом изложенных проблем.

Участниками Съезда были обсуждены предварительные результаты работы по реализации приоритетного национального проекта «Здоровье». Была подчеркнута необходимость его продолжения и расширения в отношении обеспечения высокого качества и доступности медицинской помощи детям на всех уровнях.

На ряде симпозиумов прошло широкое обсуждение проблемы формирования здорового образа жизни детей в современных социально-экономических условиях. Были представлены научно-обоснованные современные формы и методы проведения работы по формированию у детей поведения, безопасного для здоровья и жизни.

Были широко освещены вопросы питания здоровых и больных детей, питания детей в организованных коллективах. Рассмотрены пути решения проблем, связанных с формированием здоровья детского населения в условиях нутриентной недостаточности. Делегатами и участниками съезда была широко обсуждена разработанная Союзом педиатров России Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Подчеркнута важность и своевременность практического внедрения данной программы с позиций снижения уровня заболеваемости детей, а также необходимость проведения обучения педиатров по реализации основных положений Программы. В ходе работы Съезда Программа была одобрена и утверждена. Всесторонне обсуждена проблема сохранения и восстановления репродуктивного здоровья детей и подростков. Отмечено, что снижение репродуктивных возможностей формируется зачастую в детском и подростковом возрасте. Проблема обсуждена и с позиций первичной профилактики нарушений репродуктивного здоровья, и с позиций лечения, в том числе высокотехнологичного, болезней органов репродуктивной системы, как у девочек, так и у мальчиков.

Делегатами подчеркнуто, что рассмотрение вопросов сохранения и укрепления репродуктивного здоровья детей и подростков является крайне актуальным в свете реализации определенных государством направлений демографической политики в стране.

Вся работа Съезда строилась в рамках тематических школ: «Школа педиатра по вопросам аллергологии-иммунологии»,

«Школа педиатра по вопросам организации здравоохранения», «Школа подготовки специалистов по дополнительной иммунизации населения», «Школа педиатра по вопросам ревматологии», «Школа педиатра по вопросам неврологии», «Школа педиатра по вопросам рационального питания», «Школа детского хирурга».

Традиционно в дни работы съезда был организован и проведен международный мастер-класс по детской хирургии, в работе которого участвовало более 200 детских хирургов из различных регионов Российской Федерации. Мастер-класс проводился на базе Научного центра здоровья детей РАМН. Операции с демонстрацией современных возможностей детской хирургии проведены ведущими российскими и европейскими специалистами. Их ход по телетрансляции передавался в конференц-зал Центра.

В целом, по всем школам прошли обучение почти 2000 специалистов из различных регионов России. По результатам проведения Школ всем слушателям были выданы сертификаты Минздравсоцразвития России, Роспотребнадзора, Союза педиатров России.

На Съезде обсуждены наиболее актуальные проблемы профилактической и клинической педиатрии, состояния здоровья детей, медико-социальные проблемы его формирования.

В рамках Съезда было проведено более 130 научных и научно-практических симпозиумов, на которых было сделано свыше 500 докладов. Ведущими зарубежными специалистами в различных областях педиатрии и детской хирургии было прочитано лекции для практических врачей. В рамках работы специализированных симпозиумов были широко представлены новые эффективные технологии профилактики, диагностики и лечения (в том числе восстановительного) болезней детского возраста педиатрического и хирургического профиля. Ведущие ученые — клиницисты представили новые высокотехнологичные методы обследования и лечения детей с тяжелой инвалидизирующей и опасной для жизни патологией.

Широко обсуждались вопросы совершенствования системы оказания первичной, специализированной (включая высокотехнологичную), медико-санитарной помощи детям. Состоялось обсуждение ключевых проблем совершенствования организации и повышения доступности и качества медицинской помощи детям (кадровое, финансовое, технологическое и материально-техническое обеспечение учреждений). Рассмотрены вопросы как работы детских поликлиник в целом, так и деятельности педиатрической службы в системе образовательных учреждений, являющиеся одними из основных в реализации профилактических задач. Ведущими учеными в области организации медицинской помощи детям и в области клинической педиатрии были представлены современные эффективные технологии, внедрение которых позволит значительно повысить эффективность и качество оказания медицинской помощи в учреждениях первичного звена.

Проведен анализ проблем, связанных с повышением доступности и качества высокотехнологичной медицинской помощи детям. Оценены современный уровень организации и доступность высокотехнологичной помощи в педиатрии. Констатировано, что в настоящее время не более 60% детей, нуждающихся в данных видах помощи, получают ее своевременно. Подчеркнута необходимость расширения объемов высокотехнологичной помощи, сети учреждений ее оказывающих, а также необходимость повышения уровня и совершенствования системы финансирования.

В рамках работы различных школ ряд симпозиумов был посвящен вопросам расширения программ неонатального скрининга на врожденные нарушения обмена. Проведено обсуждение организационных аспектов данной работы, осуществляемой в рамках национального приоритетного проекта, медицинских технологий ее проведения, лечения детей с выявленной наследственной патологией. Даны предложения

по дальнейшему расширению программы неонатального скрининга.

В рамках работы «Школы подготовки специалистов по дополнительной иммунизации населения» подведены некоторые итоги расширения Национального календаря профилактических прививок, изложены современные схемы вакцинации, представлены эффективные и безопасные вакцины, освещены проблемы поствакцинальных осложнений. Ведущими специалистами в области инфекционных болезней у детей, а также по проблемам вакцинации представлены научно-обоснованные предложения расширения Национального календаря профилактических прививок за счет включения вакцинопрофилактики пневмококковой, ротавирусной, менингококковой, папилломавирусной, Н1b-инфекции и др. Участниками школы подчеркнута целесообразность широкой пропаганды вакцинопрофилактики среди детей в средствах массовой информации.

В свете решения демографических проблем и проблем снижения заболеваемости, инвалидности и смертности были рассмотрены организационные меры по снижению младенческой смертности, смертности детей раннего возраста. Подчеркнута необходимость тщательной подготовки нормативной правовой базы и региональных систем здравоохранения при переходе Российской Федерации на международные критерии живорождения, мертворождения, младенческой смертности. Это послужит мощным толчком к коренному технологическому и материально-техническому перевооружению учреждений системы охраны материнства и детства, в том числе учреждений первичного звена, на базе которых должен будет проводиться основной объем реабилитационной работы с детьми, родившимися недоношенными или с низкой массой тела. Отмечена необходимость научного сопровождения перехода на новые критерии.

Для решения задач сохранения и восстановления оборонного и трудового потенциала страны ведущими учеными и работниками практического здравоохранения предложены современные подходы к организации и методическому обеспечению раннего выявления нарушений в состоянии здоровья детей подросткового возраста, их восстановительного лечения.

Делегатами и участниками Съезда было внесено предложение о необходимости комплексного решения вопросов сохранения и укрепления репродуктивного, оборонного и трудового потенциала страны на основе разработанной и представленной Научным центром здоровья детей РАМН в Минздравсоцразвития России комплексной отраслевой программы «Здоровье детей подросткового возраста».

В рамках симпозиумов по организационным проблемам педиатрии были рассмотрены региональные особенности состояния здоровья детей, качества их жизни, медико-социальные аспекты формирования здоровья, вопросы профилактики и меры по снижению детской инвалидности. Проанализированы проблемы и пути их решения, связанные с оказанием медицинской помощи детям-сиротам, а также ряд этических и правовых проблем педиатрии.

В рамках работы Съезда решен ряд организационных вопросов деятельности Союза педиатров: принят финансовый отчет, избран новый состав Исполкома Союза педиатров России, его Председатель и заместитель.

Съезд стал импульсом для значительного развития профилактического направления в педиатрии, разработки и внедрения действенных программ первичной и вторичной профилактики распространенных болезней детского возраста, внедрения новых организационных, профилактических, оздоровительных, диагностических, лечебных и реабилитационных технологий в практику работы педиатров и организаторов здравоохранения страны.

Съезд педиатров России поручил вновь избранному Исполкому Союза педиатров России ходатайствовать о присвоении

имени Георгия Несторовича Сперанского — великого русского педиатра XX века, бессменного в течение четверти века Председателя Всесоюзного общества детских врачей — Научно-исследовательскому институту педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН.

По результатам работы делегаты и участники XVI Съезда педиатров России считают необходимым:

1. Просить Союз педиатров России обратиться:
 - 1.1. В Государственную Думу Федерального Собрания Российской Федерации с предложением:
 - 1.1.1. Сформировать государственную политику по охране здоровья детей путем разработки и принятия закона «Об охране здоровья детей в Российской Федерации».
 - 1.1.2. Привести федеральное и региональные законодательства в части охраны здоровья детей в соответствие с Конвенцией ООН «О правах ребенка».
 - 1.1.3. Внести дополнения и изменения в соответствующие Федеральные Законы с учетом поэтапного перехода Российской Федерации на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения, мертворождения, перинатальной, неонатальной и младенческой смертности, а также в связи с необходимостью расширения Национального календаря вакцинации и ведением регистров пациентов.
 - 1.2. В Правительство Российской Федерации с предложением:
 - 1.2.1. Предусмотреть, начиная с 2010 г. финансирование программ «Формирование здорового образа жизни детей и подростков», «Охрана репродуктивного здоровья детей и подростков», «Снижение предотвратимой смертности граждан России», разработанных РАМН и ориентированных на преимущественное развитие профилактического направления, как в практической педиатрии, так и в научных исследованиях.
 - 1.2.2. Преобразовать Научный центр здоровья детей РАМН в Национальный центр, ведающий вопросами сохранения, укрепления и восстановления здоровья детей с филиалами во всех федеральных округах. В структуре Национального центра предусмотреть создание Института детской хирургии с клиниками высокотехнологичной помощи детям.
 - 1.2.3. При формировании бюджетов здравоохранения всех уровней предусмотреть финансирование службы охраны материнства и детства в объемах не менее 30% от консолидированного бюджета здравоохранения.
 - 1.2.4. При ежегодном пересмотре Программ государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи:
 - провести разделение нормативов объема оказания медицинской помощи для взрослого и детского населения с увеличением нормативов объемов амбулаторной помощи детям до 15 посещений в год на одного ребенка до 17 лет включительно;
 - предусмотреть ежегодное увеличение нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи и подушевые нормативы финансирования на уровень выше инфляционного с постепенной ликвидацией дефицита финансирования Программы госгарантий.
- 1.2.5. Принять меры к организации отечественного производства современных лекарственных препаратов для детей, включая вакцины, в том числе с трансфертом технологий.
- 1.2.6. Создать федеральную программу по оказанию медицинской помощи детям с редкими врожденными и наследственными болезнями и организовать центр по редким врожденным и наследственным болезням у детей на базе НЦЗД РАМН.
- 1.3. К органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации с просьбой поддержать инициативу Союза педиатров России по расширению спектра мероприятий в части охраны здоровья детей в рамках реализации региональных целевых программ.
2. Просить Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
 - 2.1. Продолжить работу по совершенствованию системы вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей в Российской Федерации путем расширения Национального календаря профилактических прививок за счет введения вакцинации против инфекций, вызванных пневмококком, гемофильной палочкой инフルエンзы, ротавирусной, папилломавирусной инфекцией, вирусом ветряной оспы, менингококком.
 - 2.2. Обеспечить переход при проведении профилактических прививок на использование современных комбинированных вакцин, позволяющих значительно повысить эффективность вакцинации и снизить риск развития поствакцинальных осложнений;
 - 2.3. Предусмотреть дальнейшее расширение и совершенствование программы неонатального скрининга;
 - 2.4. Принять отраслевую программу «Здоровье детей подросткового возраста», предусматривающую комплексное решение вопросов сохранения и укрепления репродуктивного, оборонного и трудового потенциала страны.
 - 2.5. Продолжить работу по повышению доступности и качества высокотехнологичной помощи детям путем:
 - увеличения объемов и доли оказания высокотехнологичной медицинской помощи детям в структуре Государственного задания, расширения перечня ее видов;
 - совершенствования финансирования — внедрение механизма финансирования учреждений аналогично «Родовому сертификату», обеспечение дифференцированного подхода к финансированию единицы объема высокотехнологичной медицинской помощи (в зависимости от нозологической формы), его увеличение;
 - разработки и внедрения регистров больных, нуждающихся в высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), создания телекоммуникационных систем в лечебно-профилактических учреждениях для поддержания регистров и телемедицинского консультирования;
 - разработки и введения в систему дополнительного последипломного образования программ по профессиональной переподготовке специалистов, оказывающих ВМП детям;
 - восстановления системы выделения резервных объемов ВМП для Минздравсоцразвития и учреждений Российской академии медицинских наук.
 - 2.6. Совместно со Службой надзора в сфере здравоохранения и социального развития рассмотреть воп-

рос о делегировании полномочий Союзу педиатров России по проведению сертификации врачей педиатрических специальностей, разработать и внедрить систему непрерывного последипломного профессионального образования врачей.

- 2.7. Продолжить работу по переходу Российской Федерации на рекомендуемые ВОЗ критерии живорождения, мертворождения, перинатальной, неонатальной и младенческой смертности. Разработать и утвердить нормативное правовое и методическое сопровождение перехода на новые критерии.
- 2.8. Разработать и принять «Правила маркетинга заменителей грудного молока в учреждениях здравоохранения Российской Федерации».
- 2.9. Ускорить внесение изменений и дополнений в действующие акты и в разработку новых нормативных правовых актов по совершенствованию первичной медико-санитарной помощи детям (в том числе в городах с малой численностью населения и сельской местности), деятельности отдельных структурных подразделений детской поликлиники, системы медицинского наблюдения за состоянием здоровья ребенка в возрасте от 1 года до 17 лет включительно;
- 2.10. Принять меры по развитию и оснащению реабилитационных подразделений в учреждениях федерального уровня, оказывающих медицинскую помощь детям, разработать и утвердить методическое обеспечение порядка организации и оказания реабилитационной помощи детям в специализированных учреждениях (отделениях) различного уровня.
- 2.11. Провести оценку системы обеспечения продуктами питания или денежной компенсацией детей раннего возраста, беременных женщин и кормящих матерей в субъектах Российской Федерации для эффективного внедрения «Национальной стратегии вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации».
3. Просить Министерство массовой информации и коммуникаций обеспечить возможность широкой пропаганды в средствах массовой информации вопросов формирования здорового образа жизни.
4. Просить Министерство образования и науки Российской Федерации принять все возможные меры по повышению доступности и качества питания детей в образовательных учреждениях.
5. Федеральному научно-практическому Центру иммунопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья Роспотребнадзора и РАМН:
 - 5.1. Разработать проект предложений по внесению дополнений и изменений в законодательство Российской Федерации в части взаимодействия органов исполнительной власти, включая органы здравоохранения, научных учреждений по вопросам реализации прав ребенка на профилактику болезней, которые могут быть предупреждены средствами вакцинопрофилактики.
 - 5.2. Разработать протоколы предварительного обследования детей с отклонениями в состоянии здоровья перед проведением вакцинации.
 - 5.3. Проанализировать, в связи с расширением Национального календаря профилактических прививок, обеспеченность штатами врачей и среднего медицинского персонала детских поликлиник и при необходимости внести предложения по внесению изменений в нормативные правовые акты по штатным нормативам медицинского персонала учреждений.
6. Рекомендовать органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации:

- 6.1. Принять меры для увеличения объема профилактической работы, в том числе с женщинами на дорожном этапе, при проведении профилактических медицинских осмотров здоровых и диспансерном наблюдении больных детей; содействовать обеспечению реализации расширенных программ диспансеризации детей всех возрастных групп.
- 6.2. При разработке и принятии профилактических педиатрических программ учитывать региональные факторы формирования здоровья детей (социально-экономические, экологические, этнографические, культурные и др.).
- 6.3. Принять меры к недопущению ликвидации самостоятельных детских поликлиник, учитывая при этом необходимость комплексного подхода к профилактике и диагностике болезней детского возраста, лечению и оздоровлению детей.
- 6.4. Широко внедрять в практику работы амбулаторно-поликлинических учреждений современные формы и методы медицинского обеспечения такие, как восстановительное лечение, медико-социальная помощь, дневные стационары, стационары на дому.
- 6.5. Принять меры по расширению сети учреждений (подразделений), оказывающих реабилитационную помощь детям на региональном и муниципальном уровнях.
- 6.6. Широко внедрять современные принципы питания детей всех возрастных групп, в том числе раннего возраста, содействовать пропаганде грудного вскармливания, активизировать работу по восстановлению системы полноценного питания детей в образовательных учреждениях, шире использовать специализированные продукты промышленного производства, в том числе отечественные, с целью профилактики и коррекции алиментарно-зависимых состояний.
7. Обратиться в Российскую академию медицинских наук с предложениями:
 - 7.1. Всемерно содействовать расширению фундаментальных и прикладных исследований по клинической и профилактической педиатрии, в частности, по медико-социальным аспектам формирования здоровья детей, вакцинопрофилактике и другим аспектам профилактической работы в современных условиях.
 - 7.2. Обеспечить, по результатам научных исследований, разработку методического сопровождения реализации мероприятий по охране здоровья детей в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» и реализации основных направлений демографической политики в Российской Федерации.
 - 7.3. Обеспечить разработку научно обоснованных стандартов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации наиболее распространенных болезней детского возраста, в том числе в амбулаторно-поликлинических условиях.
8. По итогам обсуждения утвердить «Национальную Программу вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации».

*Принята единогласно на пленарном заседании Съезда
19 февраля 2009 г.*

Исполком Союза педиатров России

Председатель Исполкома СПР

Баранов А.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАМН; директор Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук (НЦЗД РАМН)

Заместитель председателя Исполкома СПР

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф., главный врач Российской детской клинической больницы, председатель Ассоциации детских больниц

Ответственный секретарь СПР

Комарова О.В. (Москва), к.м.н., зав. отделом международных научных связей НЦЗД РАМН

Пресс-секретарь СПР

Антонова Е.В. (Москва), к.м.н., зав. отделом клинико-экспертной и научно-методической работы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Алексеева Е.И. (Москва), д.м.н., проф., зав. ревматологическим отделением НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, декан ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф., зав. отделом социальной педиатрии НЦЗД РАМН

Акоев Ю.С. (Москва), д.м.н., проф., зав. отделением патологии раннего детского возраста НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

Артюхов И.П. (Красноярск), д.м.н., проф., ректор Красноярской государственной медицинской академии

Балаболкин И.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, председатель Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России

Балева Л.С. (Москва), д.м.н., проф., руководитель Центра противорадиационной защиты детей Московского НИИ педиатрии и детской хирургии

Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н., член-корр. РАМН, зав. кафедрой оториноларингологии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета (РГМУ), председатель Ассоциации детских ЛОР-врачей

Борзова О.Г. (Москва), председатель Комитета Государственной Думы ФС РФ по охране здоровья

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф., зав. отделением питания здорового и больного ребенка НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

Волков А.И. (Н. Новгород), д.м.н., проф., директор Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии

Володин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАМН, ректор Российского государственного медицинского университета

Глубоковская Э.Г. (Москва), зам. председателя Комитета Государственной Думы ФС РФ по охране здоровья

Жуков О.В. (Москва), директор выставочной компании «Меткомцентр»

Зоркин С.Н. (Москва), д.м.н., проф., зав. урологическим отделением НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

Ильин А.Г. (Москва), д.м.н., зам. директора по научной работе НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Карлухин Е.В. (Казань), к.м.н., доцент; главный врач Детской республиканской клинической больницы

Корюкина И.П. (Пермь), д.м.н., проф., ректор Пермской государственной медицинской академии

Киргизов И.В. (Москва), д.м.н., проф., зав. хирургическим отделением НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии детского возраста и неонатологии Уральской государственной медицинской академии

Колесников С.И. (Москва), зам. председателя Комитета Государственной Думы ФС РФ по охране здоровья

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф., руководитель информационно-аналитического управления Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития

Краснов М.В. (Чебоксары), д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней лечебного факультета Чувашского государственного университета

Кривцова Л.А. (Омск), д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней № 1 Омской государственной медицинской академии

Кучма В.Р. (Москва), д.м.н., проф., зам. директора по научной работе НЦЗД РАМН — директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН, председатель Российского общества школьной и университетской медицины и здоровья

Кушнер С.М. (Тверь), д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Тверской государственной медицинской академии

Леванович В.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., ректор Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Лешкевич И.А. (Москва), заместитель руководителя Департамента здравоохранения города Москвы

Лукушкина Е.Ф. (Н. Новгород), д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Нижегородской государственной медицинской академии

Манчук В.Т. (Красноярск), д.м.н., проф., член-корр. РАМН, директор НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН

Модестов А.А. (Москва), д.м.н., проф., зав. лабораторией медико-социальных проблем охраны здоровья детей НЦЗД РАМН

Муравьева В.Н. (Ставрополь), д.м.н., проф., и.о. ректора Ставропольской государственной медицинской академии

Намазова-Баранова Л.С. (Москва), д.м.н., проф., зам. директора по научной работе НЦЗД РАМН — директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Огородова Л.М. (Томск), д.м.н., проф., член-корр. РАМН, проректор по науке и последипломному образованию Сибирского государственного медицинского университета

Петренко В.А. (Москва), руководитель Комитета Совета Федерации ФС РФ по социальной политике и здравоохранению

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН, декан педиатрического факультета РГМУ

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф., директор НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН, директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии

Сависько А.А. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф., ректор Ростовского государственного медицинского университета

Самсыгина Г.А. (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней №1 педиатрического факультета РГМУ

Симаходский А.С. (Санкт-Петербург), начальник отдела медицинской помощи матерям и детям Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Смирнов И.Е. (Москва), д.м.н., проф., зам. директора по научной работе НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

Тимофеева А.Г. (Москва), к.м.н., ученый секретарь НЦЗД РАМН

Учайкин В.Ф. (Москва), д.м.н., проф., академик РАМН, зав. кафедрой детских инфекций педиатрического факультета РГМУ, президент Ассоциации детских инфекционистов

Царегородцев А.Д. (Москва), д.м.н., проф., директор Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Чумакова О.В. (Москва), зам. директора Департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Шарков С.М. (Москва), д.м.н., зам. директора по научной работе НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

Широкова В.И. (Москва), директор Департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Шиляев Р.Р. (Иваново), д.м.н., проф., ректор Ивановской государственной медицинской академии

Школьников М.А. (Москва), д.м.н., проф., руководитель детского научно-практического центра нарушений ритма сердца Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, председатель Ассоциации детских кардиологов

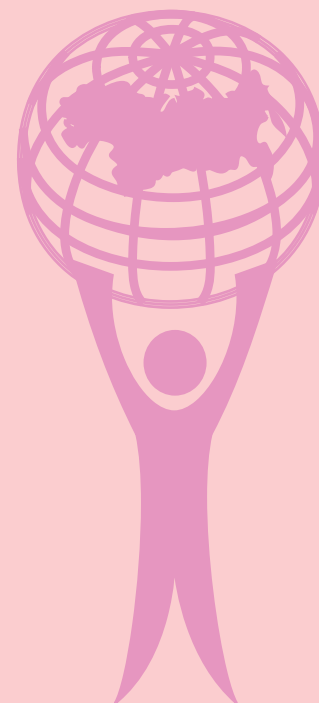
Яковлева Т.В. (Москва), первый заместитель руководителя фракции «Единая Россия» в Государственной Думе ФС РФ

Яцык С.П. (Москва), д.м.н., зав. уроandroлогическим отделением НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

**Представляем вашему вниманию
новый проект Союза педиатров
России – серию Клинических
рекомендаций для педиатров**

Первая книга серии – «Аллергология
и иммунология» под общей редакцией
А.А. Баранова и Р.М. Хаитова вышла в свет
в сентябре 2008 года и стала подарком для
самых активных участников Научно-
практической конференции педиатров России
«Фармакотерапия и диетология в педиатрии»,
проходившей в Иваново.



АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Краткое содержание:

- Аллергические болезни:
общие принципы диагностики, лечения,
профилактики и реабилитации
- Атопический дерматит
- Аллергический ринит
- Бронхиальная астма
- Иммунодефицитные состояния
- Иммунологические препараты
и вакцины
- Вакцинация детей
с иммунодефицитными состояниями
и аллергическими болезнями

**В 2009 году Союз педиатров России планирует издать
следующие книги из этой серии: «Нефрология»,
«Антибактериальная терапия» и «Питание детей»**

Г.Л. Микиртичан¹, С.Л. Акимова², Р.В. Суворова¹

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

² Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Этапы преподавания педиатрии в дореволюционной России

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

Статья поступила: 07.04.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

148

Важным достоянием отечественной медицины является сложившаяся в нашей стране система высшего педиатрического образования. Состояние его в различные периоды времени зависело от социально-экономических условий и идеологических установок, отношения к детям, успехов естествознания и медицины, уровня развития педиатрии, охраны материнства и детства, контактов с зарубежной наукой.

В России педиатрическое образование прошло несколько этапов.

Первый этап охватывает вторую половину XVIII — первую четверть XIX вв. По сути — это истоки педиатрического образования. Педиатрия еще не была отдельной медицинской дисциплиной и даже не была осознана необходимость ее выделения. Не существовало и специальности «детский врач». В этот период происходило накопление и осмысление эмпирических данных о лечении и профилактике детских болезней в рамках других медицинских дисциплин: повивального искусства, патологии и терапии, хирургии. Ученых, посвятивших себя полностью педиатрии, не было. Однако некоторые из них в своей многогранной научной и практической деятельности уделяли большое внимание педиатрии: Зыбелин С.Г. (1735–1802), Максимович-Амбодик Н.М. (1744–1812), Данилевский А.И. (1770–1815), Каменский И.П. (1771–1819). В этот период в программу преподавания медицинских учебных заведений были введены вопросы акушерства, женских и детских болезней.

В Медико-хирургической академии (МХА) в Петербурге предусматривалась кафедра повивального искусства. Знаменитый реформатор медицинского дела, австрийс-

кий клиницист и гигиенист Франк И.П. (1745–1821), возглавлявший МХА в 1805–1808 гг., считал неправильным, что слушатели не видят больных детей. В связи с этим при организованной им в 1806 г. первой терапевтической клинике в МХА на 30 коек была выделена отдельная палата на 6 коек для больных детей всех возрастов. Но просуществовало это отделение всего 3 года [1].

С 1808 по 1835 гг. в МХА кафедру повивального искусства, судебной медицины и медицинской полиции возглавлял Громов С.А. (1774–1856), который теоретически излагал вопросы педиатрии в 1–2 лекциях, ограничиваясь периодом новорожденности и раннего детского возраста [2]. Они посвящались вопросам вскармливания, ухода и некоторым болезням первых месяцев жизни.

В Императорском Московском университете с 1765 по 1804 гг. существовала кафедра анатомии, хирургии и повивального искусства, куда входили и детские болезни. Руководители кафедры Эразмус И.Ф. (1765–1768), Зыбелин С.Г. (1768–1775), Керестури Ф.Ф. (1775–1790), Рихтер В.М. (1790–1804) отдельных лекций по педиатрии не читали. Они очень кратко затрагивали эти вопросы по ходу изложения основного курса [3].

По новому Уставу 1804 г. в Московском университете была выделена отдельная кафедра повивального искусства, которую возглавил Рихтер В.М. Лекции по детским болезням читались не регулярно, также как и в других высших медицинских учреждениях России, детским болезням уделялось 1–2 теоретических лекции.

Таким образом, преподавание педиатрии в конце XVIII — начале XIX вв. было теоретическим, с незначи-

G.L. Mikirtichan¹, S.L. Akimova², R.V. Suvorova¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy

² Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

Pediatrics teaching in pre-revolutionary Russia

тельным количеством лекций, читаемых, как правило, по иностранным руководствам и посвященных, в основном, детям грудного возраста.

Коренных отличий в университетском преподавании детских болезней на Западе не было, но в Париже на базе первой детской больницы открылись частные курсы усовершенствования по педиатрии для врачей, интересующихся детскими болезнями.

С конца 20-х по 60-е годы XIX в. — второй этап в развитии преподавания детских болезней в России. В эти годы происходит становление отечественной педиатрии как науки, начинается научное изучение особенностей ребенка; клиническое наблюдение за ребенком на основе визуального осмотра, применения новых для того времени методов перкуссии и аускультации, изучения патологоанатомических изменений; более детальная разработка причин заболеваемости и смертности детей, в том числе с учетом социальных факторов. Было сформулировано определение педиатрии (педиятрики), созвучное современному, поставлен вопрос о ее самостоятельности. Организуются первые детские больницы.

В ряде высших учебных заведений начинается преподавание детских болезней в виде лекционного курса. Выделяется специальный преподаватель для чтения лекций по детским болезням на общей кафедре акушерства, женских и детских болезней. Преподавание велось в ограниченном объеме и в основном теоретически. Клиническое преподавание проводилось эпизодически, лишь иногда демонстрировались амбулаторные больные.

Заслуга в организации первого систематического курса детских болезней в России, оказавшего большое влияние на становление педиатрии как самостоятельной науки, принадлежит выдающемуся отечественному педиатру профессору Хотовицкому С.Ф. (1796–1885). В Петербурге по Уставу 1835 г. в МХА была выделена кафедра акушерства и вообще учения о женских и детских болезнях, которую в 1836 г. и возглавил Хотовицкий С.Ф. Он значительно увеличил число лекций по педиатрии — третья часть курса посвящалась этим вопросам, подробно останавливался на анатомо-физиологических особенностях, патологии детей различного возраста, острых детских болезнях. Таким образом, впервые в МХА с 1836 по 1847 гг. С.Ф. Хотовицкий читал полный систематический курс детских болезней. Недостаток этого курса состоял в том, что он носил теоретический характер, т.к. детской клиники при академии не существовало. Хотовицким С.Ф. были разработаны проект и план, перечень необходимого оборудования для объединенной акушерской, женской и детской клиники. Она была открыта в сентябре 1842 г. (для больных детей отводилось 10 кроватей), но заведение клиникой было временно передано Мяновскому О.И., терапевту по специальности. Однако, «временное» заведение продолжалось до 1856 г. За Хотовицким С.Ф. же, по-прежнему, оставался теоретический лекционный курс по акушерству, женским и детским болезням. По неизвестным причинам он не попытался использовать в качестве клинических баз лазарет воспитательного дома и существовавшие в Петербурге 2 детские больницы.

После выхода Хотовицкого С.Ф. в отставку (1847) до 1860 г. преподавание детских болезней в МХА вели не педиатры (судебный медик, психиатр, акушер). Преподавание, по-прежнему, оставалось теоретическим [4].

В Московском университете на кафедре повивального искусства с 1823 по 1846 гг. преподавал акушер Рих-

тер М.В. (1799–1851), детским болезням посвящались единичные лекции [5].

На протяжении многих лет, особенно с конца 40-х годов XIX в. неоднократно обсуждался вопрос о создании в Московском университете клинической кафедры детских болезней. В 1848 г. главный врач Московской детской больницы Кроненберг А.С. обратился к декану медицинского факультета с предложением сделать больницу детской клиникой Московского университета. По данному обращению никакого решения не последовало [6].

В 1855 г. акушер Кох А.И. поднимает вопрос об организации детской клиники. Одновременно А.С. Кроненберг вновь повторяет свое предложение. Медицинский факультет на своем заседании обсуждал оба предложения. Мнение профессоров разделилось. Одна группа (Иноземцев Ф.И., Овер А.И., Поль А.И. и др.) определенно высказались за создание практического курса детских болезней на базе детской больницы. Другая группа (Варвинский И.В., Глебов И.Т., Басов В.А., Полунин А.И., Сокольский Г.И. и др.) выступили против. Вопрос о создании кафедры остался открытым. Непризнание выделения педиатрии ярко продемонстрировано мнением известного профессора Глебова И.Т.: «...для устройства отдельных кафедр детские болезни наименьшее имеют на то право ... Строго детских болезней остается только две: удушье и трудное прорезывание зубов. Должно ли, следовательно, для двух, собственно, детских болезней, устраивать собственную кафедру» [7].

В других университетах России несколько лекций, посвященных детским болезням, читалось на кафедре акушерства женских и детских болезней. Детских клиник в то время не было. Есть указания, что в Казанском университете профессором Лентовским А.Е., возглавлявшим кафедру повивального искусства (1823–1853), читались лекции по детским болезням, которые дополнялись практическими занятиями [8].

Коренных отличий в преподавании педиатрии в учебных заведениях для подготовки врачей в Западной Европе в эти годы также не было. Преимуществом же было наличие частных курсов по детским болезням при крупных больницах для врачей, которые читались известными специалистами.

Третий этап в развитии преподавания детских болезней охватывает период с 1870-х годов по начало XX в. Для отечественной педиатрии это был важнейший, определяющий период, когда она выделялась в самостоятельную отрасль медицины. Произошедший в этот период скачок в развитии отечественной педиатрии позволил ей выйти на мировой уровень и установить приоритеты в ряде исследований по анатомии и физиологии ребенка (Гундобин Н.П. и его школа), в клинике детских болезней (Филатов Н.Ф. и его школа), новых подходах к организации детских учреждений (Раухфус К.А., Соколов Д.А.) и др. Качественные изменения научного знания связаны с глубоким изучением анатомо-физиологических особенностей ребенка на макро- и микроскопическом уровне с частичным применением биохимического метода, что позволило пересмотреть многие вопросы патогенеза, клиники, гигиены и диететики. В этот период научно обосновывается организация различных типов детских учреждений. Отражая нравственный настрой общества, создаются многочисленные благотворительные организации, силами и средствами которых, в основном, обеспечивалась практическая медико-социальная помощь детям. Происходила институализация педиатрии как са-

мостоятельной отрасли: публиковались периодические издания по педиатрии; детские врачи собирались на заседания научных обществ и общественных комиссий, участвовали в работе международных и всероссийских съездов; формировались первые научные педиатрические школы. Все это не могло не отразиться на процессе преподавания педиатрии, содержании учебных программ. Существенным признаком институализации педиатрии, характеризующим официальное признание педиатрии как самостоятельной науки, стала организация в высших учебных медицинских заведениях клиник и кафедр детских болезней и, как следствие, оформление профессии детского врача.

Организация кафедр проходила с большими трудностями, встречала противодействие части медицинского сообщества, требовала от организаторов больших душевных сил, проявления преданности своей профессии. Это не было одномоментным делом и, как правило, осуществлялось в несколько этапов:

- выделение теоретического курса детских болезней в составе кафедры акушерства, женских и детских болезней;
- соединение лекционного курса с клиническим преподаванием;
- юридическое оформление кафедры, когда она значилась в уставе данного учебного заведения, и по кафедре детских болезней избирался экстраординарный, а затем и ординарный профессор;
- знакомство будущих врачей с клиникой детских болезней не только становится неотъемлемой частью преподавания. При кафедрах организуются приват-доцентские курсы (болезни новорожденных, детские инфекционные болезни, детская невропатология, детский туберкулез, диететика детского возраста, хирургические болезни детского возраста), которые, дополняя основной курс, отражают возникающую дифференциацию в области педиатрии.

Постепенно кафедры превращались не только в педагогические, но и научные центры педиатрии. В создании такого центра принимало участие не одно поколение педиатров. Возникновение кафедр положило начало специальной подготовке детских врачей [9].

В Петербургской МХА заведующий кафедрой акушерства, женских и детских болезней профессор Крассовский А.Я. в 1860 г. ходатайствовал перед конференцией Академии о выделении детских болезней в отдельный курс. Не дожидаясь решения этого вопроса, Крассовский А.Я. передал своему ассистенту Радецкому И.И. чтение лекций и руководство детской клиникой на 10 коек, созданной в 1842 г. Таким образом, в 1861–1862 гг. произошло соединение теоретического преподавания педиатрии с клиническим. Это была первая в России клиническая доцентура по педиатрии. К сожалению, клиническое преподавание продолжалось только один год. Детская клиника фактически была ликвидирована, осталась лишь одна палата, где дети помещались вместе со взрослыми больными.

В 1862–1863 гг. лекции по детским болезням читались приват-доцентом Зеленским М.С. (1829–1890), одним из первых отечественных педиатров-невропатологов. Он разработал довольно обширную программу преподавания детских болезней, освещавшую все разделы педиатрии. Однако, его лекции носили преимущественно теоретический характер, лишь иногда он демонстрировал студентам амбулаторных больных.

В 1865 г. была образована самостоятельная детская клиника на 12 кроватей, заведование ею и чтение лекций по детским болезням сосредоточилось в руках ученика Крассовского А.Я. акушера Флоринского В.М. (до осени 1870 г.), прослушавшего лекционные курсы по детским болезням во время заграничной командировки. Таким образом, вновь произошло соединение теоретического и клинического преподавания педиатрии. Очень часто 1865 г. указывается в литературе как дата создания кафедры детских болезней в Медико-хирургической академии, однако, по уставу Академии такая кафедра в то время не числилась. Этот год очень важен потому, что с этого времени в МХА возникает систематическое клиническое преподавание педиатрии.

По новому Уставу Медико-хирургической академии 1869 г. педиатрия была отделена от акушерства и гинекологии в качестве отдельного предмета: «детские болезни с практическими занятиями в академической клинике» [10]. Но специальной кафедры педиатрии еще выделено не было.

В 1870 г. чтение детских болезней и детская клиника были переданы приват-доценту Быстрову Н.И. (1841–1906), педиатру по призванию и подготовке. Он фактически возглавил первую самостоятельную кафедру детских болезней в России. Быстров Н.И. разработал программу преподавания педиатрии, в которой большое внимание уделил анатомо-физиологическим особенностям детей, впервые ввел в курс лекций вопросы организации лечебных и профилактических учреждений, вопросы гигиены и физического воспитания детей. По инициативе Быстрова Н.И. детские болезни вошли в число экзаменов на звание лекаря.

Клиническое преподавание было затруднено очень малой клиникой, поэтому Флоринским В.М. и Быстрым Н.И. был разработан проект новой детской клиники, в котором намечались палаты как для соматических больных, так и бараки для инфекционных больных, лаборатории, гимнастический зал. В 1874 г. детская клиника получила новое помещение на 20 коек, но далеко не соответствующее разработанному проекту; не было лаборатории, «заразных» барачков, гимнастического зала и др.

В 1876 г. Быстров Н.И. был утвержден адъюнкт-профессором по кафедре детских болезней, это была первая в России профессура по детским болезням. Кафедра детских болезней получила юридический статус по Уставу 1890 г., в этом же году Быстров Н.И. стал экстраординарным и лишь в 1895 г. ординарным профессором. Кафедра Быстрова Н.И. привлекала молодых врачей, которые стремились овладеть знаниями по педиатрии. В 1894–1895 гг. в клинике работало 86 врачей-ординаторов.

После ухода Быстрова Н.И. из Академии, заведование кафедрой перешло к Гундобину Н.П. (1897–1906). Основной заслугой Гундобина Н.П. (1860–1908) явилось превращение кафедры в крупный научный центр. В лечебной и научной жизни активно участвовали прикомандированные врачи и врачи-энтузиасты из разных больниц С.-Петербурга. С 1908 по 1920 гг. кафедру возглавлял Шкарин А.Н. (1876–1920), продолживший все традиции в работе кафедры.

С начала существования кафедры при ней функционировали приват-доцентские курсы, которые существенно дополняли обучение студентов: курсы детских инфекций, методики трахеотомии, бактериологической диагности-

ки дифтерии вел Соколов Д.А.; курс детской психиатрии — Петерс Р.А.; курс туберкулеза — Руссов А.А.; питания раннего детского возраста — Губерт В.О.; курс диететики и гигиены детского возраста — Якубович В.Ф.; курс сифилиса у детей — Манасеин М.П.

В Московском университете в 1861 г. преподавание детских болезней при кафедре акушерства, женских и детских болезней вел Тольский Н.А. (1832–1891), разработавший программу преподавания педиатрии, где большое место уделено клиническому обследованию ребенка. Преподавание вначале было теоретическим, т.к. детская клиника при Московском университете была открыта лишь в 1866 г. [11]. Ее открытию предшествовала большая борьба, активные дебаты в Ученом Совете. Помощь Тольскому Н.А. оказал известный терапевт Захарьин Г.А. (1829–1897), который выделил койки из своей терапевтической клиники. Состояла детская клиника из 11 коек и амбулатории. Таким образом, с 1866 г. Тольский Н.А. начал читать систематический курс детских болезней на клиническом материале, студенты участвовали в обходах, курировали больных и писали истории болезней. Чтобы расширить наблюдения за больными детьми, с 1870 г. Тольский Н.А. становится главным врачом детской больницы на улице Бронной. В 1873 г. Тольский Н.А. избирается экстраординарным профессором по кафедре акушерства, женских и детских болезней. Этот год считается фактической датой создания кафедры детских болезней, хотя надо отметить, что в Московском университете самостоятельная кафедра детских болезней не значилась в официальных документах вплоть до 1918 г. В 1891 г. кафедра получила большую собственную клиническую базу: соматическое и инфекционное отделение, построенные на средства Университета и на частные пожертвования Хлудова М.А. В разработке проекта активное участие принимал Тольский Н.А. совместно с известным гигиенистом Эрисманом Ф.Ф. Однако, до открытия новой клиники Тольский Н.А. не дожил.

С 1891 по 1902 гг. профессором детских болезней и директором детской клиники в Московском университете был Филатов Н.Ф., при котором кафедра превращается в научный центр. В течение 3-х лет при клинике Филатова Н.Ф. существовало миниатюрное хирургическое отделение, состоящее из операционной, перевязочной, инструментальной и двух палат. Работа этого отделения проходила под руководством Дьяконова П.И. (1855–1908). Одновременно, с 1893 по 1898 гг. в Московском университете на базе больницы св. Ольги впервые читался приват-доцентский курс по хирургическим заболеваниям детского возраста Александровым Л.П. (1857–1929), одним из основоположников отечественной детской хирургии [12].

В 1902 г. кафедру возглавил Корсаков Н.С. (1882–1925), продолживший клинические традиции своих учителей. Приват-доцентские курсы по кафедре детских болезней Московского университета читали Кисель А.А., Краснобаев Т.П., Колтыпин А.А., Филиппов А.В., Яблоков Н.В. и др. В Казанском университете с 1875 г. приват-доцентом кафедры акушерства, женских и детских болезней Толмачевым Н.А. читался курс детских болезней. Детской клиники не было, поэтому для практических занятий использовался сиротский дом. В 1881 г. Толмачев Н.А. стал ординарным профессором по детским болезням, юридическое оформление кафедры произошло 1884 г. С 1893 по 1911 гг. профессором кафедры

детских болезней был ученик Раухфуса К.А. — Аргутинский П.М. В этот период (1900) создана специальная детская клиника, введены приват-доцентские курсы. После смерти Аргутинского П.М. кафедру возглавил его ученик — Меньшиков В.К. При нем в 1912 г. было открыто отделение для грудных детей и усилилось преподавание физиологии и патологии, диететики этого возраста (1861–1916).

Преподавание детских болезней в Киевском университете было начато в 1889 г., когда ординарным профессором стал Чернов В.Е. (1852–1912), вышедший с кафедры Быстрова Н.И. Он добился передачи кафедре в качестве клиники детского отделения городской больницы: 70 коек для соматических больных и 40 для инфекционных. Современники сообщают о нем как об очень талантливом лекторе. В своих лекциях он пропагандировал идею единства научной, практической и общественной деятельности детского врача. С 1913 г. кафедру возглавил Румянцев Ф.Д.

В открытом в 1885 г. в Петербурге Клиническом институте для усовершенствования врачей лекции по детским болезням читали Рейтц В.Н., Раухфус К.А., Руссов А.А., с именем которого связывается организация кафедры в 1904 г., Блуменау Н.Р. [13].

В Харьковском университете кафедра детских болезней была выделена в 1892 г., профессором которой до 1902 г. был Пономарев М.Д. [14]. Клиники не было. Студенты посещали больных в детских приютах и в городской детской больнице. В 1902 г. кафедру возглавил Троицкий И.В., его главной задачей была организация клиники, которая открылась только в 1914 г.

В Томском университете кафедра была открыта в 1892 г., клиника — в 1893 г. С января 1897 г. к преподаванию педиатрии приступил приват-доцент Тимашов С.М., который в 1901 г. был избран ординарным профессором.

В 1900 г. директор Женского медицинского института Отт Д.О. пригласил Соколова Д.А. для преподавания курса педиатрии. Была организована детская клиника на 30 коек, а в 1903 г. открыта новая клиника по проекту Соколова Д.А. Слушательницы курировали больных, вели ночные дежурства, писали подробную историю болезни. Каждую историю болезни со слушательницей разбирал лично сам Соколов Д.А. Педиатрия была вынесена на государственные экзамены. В 1916 г. после смерти Соколова Д.А. заведующим кафедрой был избран Кусков П.В. [15].

В Новороссийском университете в Одессе с 1904 по 1911 гг. кафедру детских болезней возглавлял Якубович В.Ф., а затем Гогитидзе С.К.

В 1910 г. была открыта кафедра детских болезней Московских высших женских курсов. Первым ее профессором стал Кисель А.А. В основу программы преподавания он положил профилактику. Занятия проводил в Ольгинской и Владимирской детских больницах в стационаре и поликлинике [16].

В 1912 г. создается кафедра детских болезней в Саратовском университете. Руководителем был избран Быстрин И.Н. [17].

В Психоневрологическом институте, основанном Бехтеревым В.М. в Петербурге в 1907 г., на медицинском факультете первым профессором по детским болезням был избран в 1914 г. Гартье Э.Э.

Другим путем специализации врачей по педиатрии служила ассистентура при детских больницах. Первый институт врачей-ассистентов ввел Раухфус К.А. при своей больни-

це в 1869 г. При составлении программы обучения врачей-ассистентов Раухфус К.А. использовал опыт ряда больниц Западной Европы. Молодые врачи прикомандировывались к больнице на 2 года, обеспечивались квартирой, питанием и жалованьем. Они участвовали в ведении больных, дежурствах по больнице, работали последовательно во всех отделениях, по 8 мес в каждом. Старшие врачи ежедневно наблюдали за их работой, консультировали, проводили разбор истории болезней пациентов, обучали методам обследования, специальным приемам лечения. Ассистентура, как форма специализации врачей вполне себя оправдала и была введена в ряде других больниц России. Недостатком являлось незначительное число врачей, имеющих возможность получить такую подготовку. Так, за 25 лет через больницу принца Ольденбургского прошло лишь 35 врачей-ассистентов. В начале XX века в России насчитывалось 1427 врачей педиатров, причем, значительная часть из них совмещали свою профессию с другими специальностями: акушерством, внутренними болезнями, кожными заболеваниями и др. [18].

За рубежом выделение кафедр детских болезней происходило в эти же годы: первые кафедры были созданы в 1872 г. в Берлине, в 1879 г. — в Париже, в 1886 г. — в Неаполе. Ранее, чем в России, в Западной Европе была введена ассистентура при больницах. Кроме того, продолжали существовать многочисленные курсы при

больницах и при кафедрах детских болезней для усовершенствования и специализации врачей. На этих курсах побывали многие отечественные специалисты.

Таким образом, этот период стал основополагающим в преподавании детских болезней в России и послужил основой для становления и развития советской системы педиатрического образования. Высокий уровень научной и клинической работы в области педиатрии положительно сказывался на преподавании на кафедрах детских болезней университетов и Военно-медицинской академии. Ведущими профессорами и доцентами были разработаны оригинальные программы преподавания детских болезней, затрагивающие не только клинические, но и организационные, общественные и нравственные проблемы педиатрии. Приват-доцентские курсы положили начало специализации в области педиатрии. В то же время, можно с сожалением констатировать, что курс педиатрии предназначался для узкой аудитории и не оказывал значительного влияния на выбор профессии. Для преподавания детских болезней не существовало достаточно развитой клинической базы, не хватало соответствующих кафедр и преподавателей. Педиатрия в течение длительного времени не могла занять в высшей медицинской школе равного с другими предметами положения. Все, что было достигнуто, требовало от ученых и детских врачей полной отдачи сил, энтузиазма, любви к новой отрасли медицины и к своим пациентам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вайль В.С. Очерки по истории русской педиатрии. — Сталинабад, 1959. — С. 17–18.
2. Вайль В.С. Первый русский педиатр С.Ф. Хотовицкий. — Л., 1949. — 127 с.
3. Бетюцкая А.В., Н.А. Тольский. — М., 1953. — С. 30–31, 47.
4. Быстров Н.И. Краткий исторический очерк клиники детских болезней имп. Военно-медицинской академии. — СПб, 1899. — 81 с.
5. Шакирзянова Р.М., Анисимов В.Е. Первые преподаватели детских болезней в Московском университете // Советское здравоохранение. — 1986. — № 2. — С. 62–64.
6. 175 лет первого МГМИ. — М., 1940. — 25 с.
7. Микиртичан Г.Л. О создании кафедр детских болезней в XIX в // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 162–165.
8. Казанский ордена Трудового Красного Знамени государственный медицинский институт имени С.В. Курашова. — Казань, 1973. — 144 с.
9. Микиртичан Г.Л., Суворова Р.В. История отечественной педиатрии. — СПб., 1999. — С. 72–76.
10. Шабалов Н.П. Старейшая в России кафедра педиатрии. — СПб., 2001. — С. 7.
11. Молчанов В.И. Клиника детских болезней / 175 лет первого Московского государственного медицинского ин-та. — М., 1940. — 310 с.
12. Обзорение преподавания на медицинском факультете Московского университета в осеннем полугодии 1885–1896 уч. года. — М., 1896.
13. 75 лет Ленинградского ГИДУВа. — Л., 1960. — С. 103.
14. Троицкий И.В. Кафедра детских болезней / Медицинский факультет Харьковского университета за первые 100 лет его существования (1804–1905). — Харьков, 1905. — 355 с.
15. 50 лет Первого Ленинградского медицинского института им. акад. Павлова. — Л., 1947. — 452 с.
16. Соколов Е.И. Вклад А.А. Киселя в разработку профилактического направления Советской педиатрии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1956. — 15 с.
17. Саратовский университет (1909–1959). — Саратов, 1959. — 291 с.
18. Коган В.Л. Предпосылки и основные тенденции развития высшего педиатрического образования в СССР: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1975. — 27 с.

Медицинские осмотры детей-сирот в SOS-деревне Лаврово становятся традицией

Supporting Lives (поддерживая жизнь) — международная благотворительная программа социальной ответственности компании Danone Baby Nutrition, целью которой является поддержка детей, оставшихся без родителей. Программа существует с 2005 г., обеспечивая и поддерживая жизнь самых ранимых. Danone Baby Nutrition сотрудничает с неправительственной Международной организацией SOS Kinderdorf International, которая заботится о сиротах и нуждающихся детях и проводит свою деятельность во всем мире, организовав более чем 450 детских деревень SOS. Они предоставляют детям, потерявшим или лишенным попечительства своих родителей, постоянный дом и комфортную атмосферу. В основе семьи в SOS деревне четыре базовых элемента: мама, братья и сестры, дом и деревня. Проект «Детские деревни SOS» существует за счет добровольной помощи неравнодушных людей всего мира, в том числе и России.

Детская деревня SOS Лаврово, расположенная в 15 километрах от г. Орла — это небольшая и очень уютная деревенька из 12 семейных домов. В каждом из них живет семья — мама с детьми.

Каждый ребенок, приходя в деревню, наконец-то обретает свой теплый и уютный дом, ласковую и заботливую женщину, которую он с удовольствием сам начинает звать мамой, а также младших и старших сестер и братьев. В первые дни дети ходят с мамой за руку, боясь потерять ее, со слезами на глазах провожают ее, если она уезжает в город за покупками. Со временем

они привыкают к тому, что это все навсегда, оттаивают и становятся веселыми и общительными.

В Детскую деревню дети-сироты поступают очень ослабленными и SOS мамы прикладывают много усилий, чтобы укрепить их здоровье. Но в Детской деревне нет постоянного медицинского работника, поэтому мамам приходится выезжать в город на прием к врачам, чтобы следить за состоянием здоровья детей.

В рамках программы социальной ответственности Supporting Lives в России компания Danone Baby Nutrition — Nutricia с 2008 г. сотрудничает с Научным центром здоровья детей РАМН, возглавляемым академиком РАМН А.А. Барановым. В этом году в преддверии Дня защиты детей 23 мая врачи НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН (директор — проф., д.м.н. Л.С. Намазова-Баранова) снова приехали в Детскую деревню SOS Лаврово с целью углубленного осмотра всех детей деревни.

«Учитывая острую потребность в помощи узких специалистов, — рассказывает куратор программы со стороны НЦЗД РАМН, главный врач консультативно-диагностического центра, к.м.н. врач высшей категории Морозова Н.А. — в эту бригаду включили уролога, гинеколога, психиатра, эндокринолога, невролога и окулиста. Всего было осмотрено 72 ребенка. Врачами проведены не только консультации, но и оказана конкретная медицинская помощь. Кроме того, мы убедились, что приемные мамы в основном четко выполняли все рекомендации, данные врачами в 2008 г. Уже





получены положительные результаты. Бригада врачей, возглавляемая педиатром, врачом высшей категории Т.А. Гавриловой, провела около 600 консультаций. Всем детям сделаны электрокардиография и ультразвуковое обследование щитовидной железы и органов брюшной полости. У 42 детей выполнен углубленный осмотр глазного дна, 15 мальчикам проведена малая урологическая операция. Психиатр проконсультировал 11 детей, их мамам даны подробные рекомендации с последующим контролем. Потребность в квалифицированной медицинской помощи в деревнях подобного типа остается очень высокой, что предполагает продолжение работы по этой социальной программе».

Компания Danone Baby Nutrition — Nutricia помогла врачам НЦЗД РАМН приехать в детскую деревню SOS Лаврово. Свою задачу Danone Baby Nutrition — Nutricia видит в том, чтобы помочь детям, оказавшимся в беде,

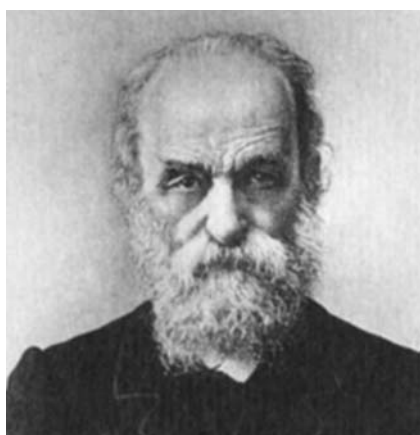
поддерживая семейную форму воспитания детей, оставшихся без попечительства своих родителей. Присоединяйтесь к нам в поддержке детей в проекте Supporting Lives!



Контактная информация:

302521, Орловская область, Орловский район,
с. Лаврово, Детская деревня SOS
Тел: (4862) 72-15-40.
E-mail: sosdd@mail57.ru

Из истории медицины



Петр Францевич Лесгафт

100 лет со дня смерти Петра Францевича Лесгафта

В Петербурге функциональное направление в медицине развивал Петр Францевич Лесгафт (1838–1909) — основоположник теоретической анатомии и зачинатель оте-

чественной науки о физическом воспитании. К оценке физического воспитания он пришел от анатомии: по Лесгафту, форма непрерывно изменяется под влиянием функций и условий питания, следовательно, совершенная форма здорового организма находится в прямой зависимости от активного воздействия на него упражнений, разработанных на научной основе. Таким образом, П.Ф. Лесгафт впервые проложил мост между анатомией и физическим воспитанием и образованием людей.

П.Ф. Лесгафт был одним из основоположников лечебной гимнастики в России. Многие приемы, применявшиеся им для коррекции врожденных и приобретенных дефектов развития костно-мышечной системы у детей, успешно используются и в настоящее время. Вместе с Ф.Ф. Эрисманом и А.П. Доброславным он разработал основы школьной гигиены и участвовал в практическом внедрении их в некоторые учебные заведения Петербурга. Он принимал участие в создании кабинета гигиены, ставшего первым в России гигиеническим музеем.

Написанная П.Ф. Лесгафтом в 1870 г. «Инструкция для измерения живого челове-

ка» была первым отечественным руководством по врачебному контролю, практическое обучение которому он проводил на открытых им учебно-гимнастических курсах. Созданная им Биологическая лаборатория явилась одним из первых в России научно-исследовательских институтов, в котором в советское время работали такие крупные ученые-академики, как Л.А. Орбели, А.А. Борисьяк, В.Н. Любименко, В.А. Омельянский и др.

Труды Петра Францевича сыграли важную роль в развитии научных основ прогрессивной педагогики. «Руководство по физическому образованию детей школьного возраста» было первой фундаментальной работой, в которой физическое воспитание и образование строятся на научных основах с учетом анатомо-физиологических и психологических особенностей учащихся. После революции 1917 г. на базе созданных и руководимых им курсов воспитательниц и руководителей физического образования был открыт Государственный институт физического образования, ныне Государственный институт физической культуры им. П.Ф. Лесгафта.



МАЛЮТКА®

Потому что ВКУСНО!

Любимая поколениями каша «Малышка» теперь называется «Малютка».

Изменилось только имя, а любимые каши остались такими же вкусными.



Получите консультацию по детскому питанию у наших специалистов по телефону горячей линии: 8 800-100-33-88*

Важно: лучшим питанием для детей первого года жизни является грудное молоко. По вопросам введения прикорма посоветуйтесь с лечащим педиатром. www.nutricia.ru *Звонок по России бесплатный.

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 направляются 2 экземпляра рукописи, которые сопровождаются направительным письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала. К рукописи прилагается электронный носитель (дискета или CD), содержание которого должно быть идентичным принтерной распечатке. По согласованию с редакцией допускается направление всех материалов по электронной почте.

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 учреждений, на базе которых выполнено исследование, город и 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 (материалы) 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. В публикации следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированные с иностранных слов. В математических формулах должны быть четко размечены все элементы: латинские буквы синим, греческие красным, индексы надстрочными и подстрочными, прописные (М) и строчные (м) буквы, сходные по написанию цифры и буквы (О буква и 0 цифра).

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. 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. В таблицах — обязательно полностью. Слово «species» сокращается до «spp.».

10. Иллюстративный материал (кроме таблиц, которые размещаются сразу после текста статьи) представляется на отдельных листах и в отдельных файлах с соответствующей нумерацией 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. Текст-подпись — на последней странице файла с текстом статьи после списка литературы.

- Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации.

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. Габуния М.С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 55–58.
2. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2002. — С. 24.
3. Kianfar H., Kimiagar M., Ghaffarpour M. Effect of daily and intermittent iron supplementation on iron status of high school girls // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2000. — V. 70, № 4. — P. 172–177.
4. Хрусталев Ю.М. Философия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 640.

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