

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Алексеева Е.И., д.м.н., проф.;
Альбицкий В.Ю., д.м.н., проф.

Научные редакторы

Киргизов И.В., д.м.н., проф.;
Литвицкий П.Ф., д.м.н., член-корр. РАМН;
Сергеева Т.В., д.м.н., проф.;
Середа Е.В., д.м.н., проф.

Ответственный секретарь

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Секретариат редакции

Антонова Е.В., к.м.н.;
Бакрадзе М.Д., к.м.н.;
Винярская И.В., к.м.н.

Дизайн

Архутин А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

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

Адрес редакции

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

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

Редколлегия

Акоев Ю.С., д.м.н., проф.
Александров А.Е., д.м.н.
Баканов М.И., д.м.н., проф.
Балаболкин И.И., д.м.н., член-корр. РАМН
Балева Л.С., д.м.н., проф.
Боровик Т.Э., д.м.н., проф.
Ботвиньева В.В., д.м.н., проф.
Ваганов Н.Н., д.м.н., проф.
Волгина С.Я., д.м.н.
Гарашенко 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.
Конова С.Р., д.м.н., проф.
Конь И.Я., д.м.н., проф.
Коровина Н.А., д.м.н., проф.
Короткий Н.Г., д.м.н., проф.
Корсунский А.А., д.м.н., проф.
Кучма В.Р., д.м.н., проф.
Лев Н.С., к.м.н.
Лишын Е.Т., д.м.н., проф.
Лукина О.Ф., д.м.н., проф.
Лыскина Г.А., д.м.н., проф.
Лыткина И.Н., к.м.н.
Маслова О.И., д.м.н., проф.
Микиртичан Г.Л., д.м.н., проф.
Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.

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

Редакционный совет

Аккерблум Х. (Хельсинки, Финляндия)
Аксенова В.А. (Москва)
Баликин В.Ф. (Иваново)
Баранов К.Н. (Москва)
Белобородова Н.В. (Москва)
Богомилский М.Р. (Москва)
Ботвиньев О.К. (Москва)
Бочков Н.П. (Москва)
Брански Д. (Иерусалим, Израиль)
Валиуллина 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)
Дроботко Л.Н. (Москва)
Ефимова А.А. (Москва)
Запруднов А.М. (Москва)
Зелинская Д.И. (Москва)
Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США)
Иванова В.В. (Санкт-Петербург)
Исаков Ю.Ф. (Москва)
Казанская И.В. (Москва)
Камилов А.И. (Ташкент, Узбекистан)
Касаткина Э.Л. (Москва)
Катаргина Л.А. (Москва)
Катосова Л.К. (Москва)
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 ЗАО «Полиграфист и издатель», 129972, Москва, ул. Суворовский вал, д. 64. Тел.: 8 (495) 681-30-17. Тираж 7000 экземпляров.

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

СОДЕРЖАНИЕ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Б.Д. Менделевич, М.П. Шувалова
5 ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РЕГИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА УРОВЕНЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ ДЕТЕЙ РОССИИ
 Т.Н. Павленко, Е.А. Калинина, И.В. Винярская
9 СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕВОЧЕК ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА Г. ОРЕНБУРГА
 Е.В. Колбасина, В.А. Воробьева, Е.А. Азова, В.Ф. Рассохин
14 КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Е.Л. Семикина, К.Б. Исаева, А.О. Лисицын, Р.В. Денисова, Е.Ю. Гудкова
19 ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПОВТОРНЫХ КУРСОВ ЛЕЧЕНИЯ РИТУКСИМАБОМ ТЯЖЕЛОГО РЕФРАКТЕРНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА
 М.Ф. Абрамова, С.Н. Новоселова, И.А. Степанова, А.С. Петрухин
31 ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ С АНОМАЛИЯМИ РЕФРАКЦИИ ГЛАЗА У ДЕТЕЙ
 Т.В. Бершова, А.Г. Гасанов, А.П. Иванов, Е.Н. Басаргина, М.И. Баканов, Р.Б. Зурабова
36 РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ПРОЦЕССАХ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С РЕСТРИКТИВНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ
 Е.В. Власова, И.А. Тузанкина, В.Н. Шершнева, М.А. Болков
40 ПРИМЕНЕНИЕ СМЕСИ ЛИЗАТОВ БАКТЕРИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ПОВТОРНЫМИ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА И ЛОР-ОРГАНОВ
 Т.Н. Ильина
47 ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГРИППОЗНОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ ПОЛИМЕР-СУБЪЕДИННОЙ ВАКЦИНЫ ПРИ ИММУНИЗАЦИИ ШКОЛЬНИКОВ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- В.М. Студеникин, С.М. Шарков
52 РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРАКТИКИ ПОДХОДОВ К «ТУАЛЕТНОМУ ОБУЧЕНИЮ» ДЕТЕЙ
 Н.В. Хорошилова
56 МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ДИСБАЛАНСА У БОЛЬНЫХ С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ
 С.М. Харит
62 ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ
 Р.Т. Сайгитов
70 ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ («СЕЗОННЫЙ») ПОДХОД ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D₃ У ДЕТЕЙ

ОБМЕН ОПЫТОМ

- Т.В. Белоусова, О.Л. Быкадорова
80 ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ НОВОРОЖДЕННЫМИ СУХОЙ МОЛОЧНОЙ АДАПТИРОВАННОЙ СМЕСИ С СИНБИОТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ
 О.К. Ботвиньев, И.О. Скугаревская, Ю.В. Иванова, Н.В. Чувина, Х. Эль-Шазли
84 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИБУПРОФЕНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С МИКРОБНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ
 Т.Е. Привалова, С.А. Шадрин, С.Р. Васильева
88 СОВРЕМЕННЫЕ ФИТОПРЕПАРАТЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДОШКОЛЬНИКОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ЛИМФОГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА
 О.В. Комарова, А.Н. Цыгин, Л.В. Леонова, А.Г. Кучеренко, О.А. Зробок, Т.В. Вашурина, М.В. Рожкова
93 ТЕРАПИЯ ЦИКЛОСПОРИНОМ А ДЕТЕЙ С ФОКАЛЬНО-СЕКМЕНТАРНЫМ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗОМ

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- Н.П. Торопова, К.Н. Сорокина, Н.К. Левчик
98 АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ — СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПОДХОДЫ К НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ
 И.Н. Захарова
106 КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
 О.А. Громова, В.Г. Ребров
111 ВИТАМИНОДЕФИЦИТЫ У ДЕТЕЙ В ОСЕННИЙ ПЕРИОД
 Е.П. Карпова, Е.Е. Вагина
115 ИРРИГАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ РИНОЛОГИИ
ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
120 ТОРЖЕСТВЕННОЕ ЗАСЕДАНИЕ УЧЕНОГО СОВЕТА, ПОСВЯЩЕННОЕ ПРАЗДНОВАНИЮ 246-ЛЕТИЯ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАМН
122 ДЕНЬ БОРЬБЫ С АРТРИТОМ

Current pediatrics



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002

Issued once in two months

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Baranov A.A., PhD, professor,
RAMS academician

Deputy editors-in-chief

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

Research editors

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

Editorial secretary

Saygitov R.T., PhD

Secretaries-general

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

Art director

Arkhtuk A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

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

Correspondence address

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

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

Editorial board

Akoyev Yu.S., PhD, professor
Alexandrov A.Ye., PhD
Bakanov M.I., PhD, professor
Balabolkin I.I., PhD, RAMS corresponding member
Baleva L.S., PhD, professor
Borovik T.Ye., PhD, professor
Botvinieva V.V., PhD, professor
Vaganov N.N., PhD, professor
Volgina S.Ya., PhD
Garaschenko T.I., PhD, professor
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

Nisievlch 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
Shiliayev R.R., PhD, professor
Shkolnikova M.A., PhD, professor
Shcherbakov R.L., PhD, professor
Erdess S.I., PhD, professor
Yuryev V.K., PhD, professor
Yakovleva T.V., PhD
Yatsiyk G.V., PhD, professor

Drafting committee

Accerblum X. (Helsinki, Finland)
Aksienova V.A. (Moscow)
Balikin V.F. (Ivanovo)
Baranov K.N. (Moscow)
Beloborodova N.V. (Moscow)
Bogomyilsky M.R. (Moscow)
Bochkov N.P. (Moscow)
Botviniev O.K. (Moscow)
Bransky D. (Jerusalem, Israel)
Valiullina S.A. (Moscow)
Vetrov V.P. (Moscow)
Volkov A.I. (Nizhniy Novgorod)
Voloshin V.M. (Moscow)
Vuikhrstiuik 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 «**PRINTER & PUBLISHER**»,
64, Sushevsky val str., Moscow, 129972.
Tel.: 8 (495) 681-30-17.
Edition 7000 copies
Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»
For natural persons 82574
For juridical persons 82575

CONTENT

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

B.D. Mendelevich, M.P. Shuvalova

- 5 **EVALUATION OF REGIONAL INDICES' INFLUENCE ON THE LEVEL OF CHILDREN'S MORBIDITY WITH PSYCHICAL DISORDERS IN RUSSIA**

T.N. Pavlenko, Ye.A. Kalinina, I.V. Vinyarskaya

- 9 **HEALTH STATE AND QUALITY OF LIFE IN GIRLS-ADOLESCENTS IN ORENBURG**

E.V. Kolbasina, V.A. Vorob'yeva, E.A. Azova, V.F. Rassokhin

- 14 **QUALITY OF LIFE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1**

ORIGINAL ARTICLES

Ye.I. Alekseeva, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, Ye.L. Semikina, K.B. Isayeva, A.O. Lissitsyn, R.V. Denisova, Ye.Yu. Gudkova

- 19 **EFFECTIVENESS AND SAFETY OF REPEATED COURSES OF TREATMENT WITH RITUXIMAB IN PATIENTS WITH SEVERE REFRACTORY IDIOPATHIC ARTHRITIS**

M.F. Abramova, S.N. Novosyolova, I.A. Stepanova, A.S. Petrukhin

- 31 **EVALUATION OF CLINICAL AND HEMODYNAMIC DISORDERS IN CHILDREN WITH SYNDROME OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND EYE'S REFRACTION ANOMALY**

T.V. Bershova, A.G. Gasanov, A.P. Ivanov, Ye.N. Basargina, M.I. Bakanov, R.B. Zurabova

- 36 **THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN PROCESSES OF HEART RE-MODELING IN CHILDREN WITH RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY**

Ye.V. Vlasova, I.A. Tuzankina, V.N. Shershnev, M.A. Bolkov

- 40 **TREATMENT OF INFANTS WITH REPEATED BACTERIAL INFECTIONS OF RESPIRATORY TRACT AND ENT-ORGANS WITH LYSATES MIXTURE**

T.N. Il'ina

- 47 **EVALUATION OF EPIDEMIOLOGIC EFFECTIVENESS OF INFLUENZA INACTIVATED POLYMER-SUBUNIT VACCINE IN SCHOOLCHILDREN**

LITERATURE REVIEWS

V.M. Studenikin, S.M. Sharkov

- 52 **RETROSPECTIVE EVALUATION OF INTERNATIONAL PRACTICE OF «TOILET EDUCATION» IN CHILDREN**

N.V. Khoroshilova

- 56 **MECHANISMS OF IMMUNE DISBALANCE FORMING IN PATIENTS WITH VIRAL INFECTIONS OF RESPIRATORY TRACT, AND NEW OPPORTUNITIES OF IMMUNOTHERAPY**

S.M. Kharit

- 62 **PNEUMOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN: OPPORTUNITIES OF PROPHYLAXIS**

R.T. Sayg'itov

- 70 **DIFFERENTIATED («SEASON») APPROACH TO THE PROPHYLAXIS OF VITAMIN D₃ INSUFFICIENCY IN CHILDREN**

EXCHANGE OF EXPERIENCE

T.V. Belousova, O.L. Bykadorova

- 80 **EVALUATION OF CLINICAL EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF NEWBORNS TO DRY MILK ADAPTED COMPOUND WITH SYNBIOTICAL PROPERTIES**

O.K. Botvin'yev, I.O. Skugaryovskaya, Yu.V. Ivanov, N.V. Chuvina, H. El-Shazli

- 84 **EXPERIENCE OF ADMINISTRATION OF IBUPROFEN IN COMPLEX TREATMENT OF INFANTS WITH MICROBIAL INFLAMMATORY DISEASES OF URINARY SYSTEM**

T.Ye. Privalova, S.A. Shadrin, S.R. Valil'yeva

- 88 **MODERN HERBAL MEDICATIONS IN COMPLEX TREATMENT OF PRE-SCHOOLCHILDREN WITH PATHOLOGY OF TONSILS**

O.V. Komarova, A.N. Tsygin, L.V. Leonocva, A.G. Kucherenko, O.A. Zrobok, T.V. Vashurina, M.V. Rozhkova

- 93 **TREATMENT OF CHILDREN WITH FOCAL SEGMENTAL GLOMERULAR SCLEROSIS WITH CYCLOSPORINE A**

A DOCTOR'S AID

N.P. Toropova, K.N. Sorokina, N.K. Levchik

- 98 **ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN — MODERN CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF DISEASES AND APPROACH TO THE TOPICAL TREATMENT**

I.N. Zakharova

- 106 **CORRECTION OF VITAMINS AND MICROELEMENTS DEFICIENCY IN CHILDREN UNDER PRESCHOOL AND SCHOOL AGE**

O.A. Gromova, V.G. Rebrov

- 111 **VITAMINS' DEFICIENCY IN CHILDREN DURING AUTUMN**

Ye.P. Carpova, Ye.Ye. Vagina

- 115 **IRRIGATIONAL THERAPY IN PEDIATRIC RHYNOLOGY**

INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 120 **THE GRAND MEETING OF THE SCIENTIFIC COUNCIL ON THE OCCASION OF THE 246TH ANNIVERSARY OF ITS ESTABLISHMENT**

- 122 **WORLD ARTHRITIS DAY**

Б.Д. Менделевич¹, М.П. Шувалова²

¹ Аппарат Кабинета министров Республики Татарстан, Казань

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Оценка влияния региональных показателей на уровень заболеваемости психическими расстройствами детей России

Контактная информация:

Шувалова Марина Петровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 726-65-96

Статья поступила: 26.08.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

5

Распространенность психических расстройств у детей в Российской Федерации (РФ) постоянно увеличивается. Для получения обобщающего представления о влиянии различных региональных факторов на заболеваемость психическими расстройствами и нарушениями поведения детей использован метод расчета интегральных показателей, позволяющий провести свертывание многомерной информации в один индекс. Между регионами РФ отмечается значительная вариабельность значений интегральных показателей. На состояние психического здоровья детского населения РФ в большей степени оказывают влияние медико-демографический фактор индикаторов и ресурсы системы здравоохранения.

Ключевые слова: дети, психические расстройства, заболеваемость.

Поддержание оптимального психического здоровья детей и подростков имеет важнейшее значение для устойчивого развития любого общества. До 20 % детей в мире имеют существенные проблемы с психическим здоровьем [1].

В целях повышения эффективности борьбы с «эпидемией психосоциальных и психических расстройств, представляющих собой одну из важнейших угроз для здоровья и благополучия жителей Европы», страны европейского региона, включая Российскую

B.D. Mendelevich¹, M.P. Shuvalova²

¹ Apparat of Cabinet of Ministers of Tatarstan Republic, Kazan

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

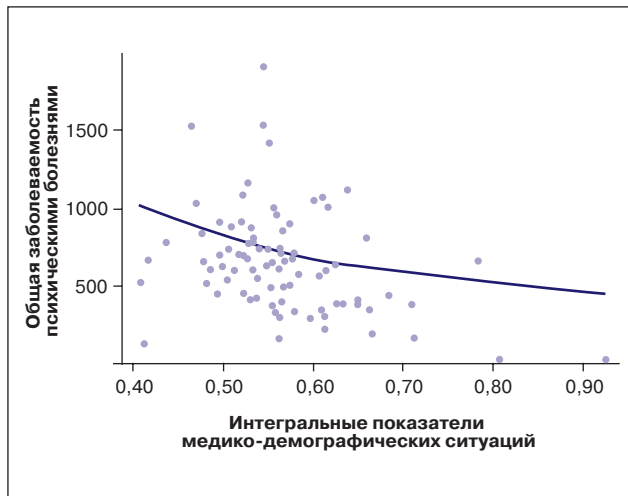
Evaluation of regional indices' influence on the level of children's morbidity with psychical disorders in Russia

The prevalence of psychical disorders in Russian federation increases constantly. The method of integral ratios calculations was used for the purpose of obtaining the summarized data on influence of different regional factors on the morbidity with psychical and behavioral disorders in children. This method allows performing reduction different information to the common denominator. There is a significant variability of integral rates among the regions of Russia. The state of children's psychical health in Russia mostly depends on medical and demographic factor of indicators and sources of health care system.

Key words: children, psychical disorders, morbidity.



Рис. Взаимосвязь интегральных показателей медико-демографической ситуации с уровнем общей заболеваемости психическими болезнями детей в возрасте 0–14 лет (на 100 тыс. детей соответствующего возраста)



Федерацию (РФ), в 2005 г. подписали Декларацию по охране психического здоровья. Большое значение в этом документе уделяется бремени психических и поведенческих расстройств в детском и подростковом возрасте, поскольку около 2 млн молодых людей только в европейском регионе страдают различными расстройствами психики и поведения [1].

Распространенность психических расстройств среди детского населения России на протяжении 10 лет по темпам роста превышает аналогичные показатели у взрослых почти в 2 раза [2]. Налицо социальные последствия психического нездоровья детей для общества. При общей неблагоприятной ситуации с психическим здоровьем подрастающего поколения, характерной для РФ, между регионами отмечаются выраженные различия. В связи с этим, важно знать, за счет каких факторов формируются эти различия.

В основу настоящего исследования положен комплексный подход к проблеме изучения заболеваемости детей с психическими расстройствами и нарушениями поведения во взаимосвязи с различными факторами среды обитания. Для получения обобщающего представления о влиянии различных региональных факторов на уровень заболеваемости расстройствами психики и поведения детей использован метод расчета интегральных показателей, позволяющих провести свертывание многомерной информации в один индекс [3].

Для расчета интегральных показателей, характеризующих медико-демографическую ситуацию, ресурсный потенциал системы здравоохранения и уровень социально-экономического развития региона, использована методика, разработанная специалистами Уральского центра медико-социальных и экономических проблем здравоохранения [4].

В качестве первичных признаков, применяемых при расчете интегральных показателей среды обитания, были отобраны основные параметры уровня жизни

населения, отраженные в документах государственной статистической отчетности: социально-экономической ситуации, медицинского обеспечения, качества жилья и потребления. В перечень вошло 34 индикатора, которые характеризуют условия жизни населения и их вариативность на территории РФ.

Значение интегральных показателей рассчитывали как среднее арифметическое нормированных (к интервалу от 0 до 1) значений всех используемых при расчете первичных признаков. Процедура нормирования значений признаков, учитывая, что у каждого из них свой интервал принимаемых значений, позволила избавиться от априорной неравнозначности отобранных индикаторов. Для систематизации результатов расчетов интегральных показателей все субъекты РФ были распределены в три группы, границы которых устанавливались путем деления всего интервала значений интегральных показателей на три равные части.

В дальнейшем с помощью корреляционного анализа по методу Спирмена изучалась взаимосвязь полученных интегральных показателей с уровнями общей и первичной заболеваемости детей в возрасте от 0 до 14 лет и подростков с психическими расстройствами и расстройствами поведения во всех регионах РФ (рис.).

Расчет интегрального показателя медико-демографической ситуации основывался на информации 13 первичных показателей. Интегральный показатель социально экономического развития территории включал 15 индикаторов, а состояние ресурсной базы регионального здравоохранения определялось из данных 6 показателей (табл. 1).

Проведенный анализ показал, что между регионами РФ отмечается значительное колебание значений интегральных показателей медико-демографической ситуации (от 0,92 до 0,41), социально-экономического развития (от 0,75 до 0,30) и ресурсов системы здравоохранения (от 0,76 до 0,18). Корреляционный анализ позволил выявить взаимосвязи полученных интегральных показателей с уровнями общей и первичной заболеваемости детей и подростков психическими заболеваниями. Коэффициенты корреляции между интегральными показателями, характеризующими ресурсы системы здравоохранения, указывают на наличие статистически значимой положительной умеренной корреляции с уровнями как общей, так и первичной заболеваемости психическими расстройствами и детей, и подростков ($p < 0,001$; табл. 2). Этот факт может объясняться тем, что регистрируемый уровень заболеваемости по обращаемости в медицинские учреждения почти вдвое ниже истинной заболеваемости населения, включающей недиагностируемые и незарегистрированные случаи заболевания, и прямо зависит от степени доступности медицинской помощи.

Установлена также положительная умеренная корреляционная связь общей и первичной заболеваемости психическими расстройствами детей в возрасте 0–14 лет с интегральным показателем социально-экономического развития регионов ($p < 0,01$).

Кроме того, установлена отрицательная умеренная корреляционная связь общей заболеваемости психиче-



Таблица 1. Перечень показателей, которые характеризуют условия жизни населения и их вариабельность на территории РФ

Медико-демографические показатели
• Ожидаемая продолжительность жизни при рождении, годы • Естественный прирост (убыль) населения на 1000 человек • Число родившихся на 1000 человек • Суммарный коэффициент рождаемости, единица, все население • Число умерших детей до 1 года на 1000 родившихся живыми • Коэффициент материнской смертности на 100 тыс., родившихся живыми • Смертность населения трудоспособного возраста, на 100 тыс. человек в трудоспособном возрасте • Смертность населения в трудоспособном возрасте от внешних причин смерти, на 100 тыс. человек в трудоспособном возрасте • Число браков в расчете на 1000 человек за год • Число разводов в расчете на 1000 человек за год • Число аборт на 1000 женщин в возрасте 15–49 лет, всего, единица • Число самоубийств на 100 тыс. человек • Число самоубийств в трудоспособном возрасте на 100 тыс. человек в трудоспособном возрасте
Социально-экономические показатели
• Валовый региональный продукт на душу населения, рубль • Реальные денежные доходы (в % к предыдущему году) • Денежные доходы в расчете на душу населения, рубль • Структура потребительских расходов семьи в среднем на каждого члена в год, на покупку алкогольных напитков, рубль • Численность населения с денежными доходами ниже прожиточного минимума в % от общей численности населения • Соотношение доходов 10% наиболее и 10% наименее обеспеченного населения • Общая площадь жилых помещений, приходящаяся в среднем на 1 жителя, метр квадратный • Число семей, получивших жилье и улучшивших жилищные условия в отчетном году, в % к состоящим на учете в качестве нуждающихся в жилых помещениях • Уровень безработицы по методологии Министерства охраны труда, % • Уровень занятости населения, % • Реальная среднемесячная начисленная заработная плата • Удельный вес детей и подростков в возрасте 7–15 лет, не обучающихся в образовательных учреждениях, в общей численности детей и подростков соответствующего возраста, % • Выбросы в атмосферу загрязняющих веществ от стационарных источников, тысяча тонн • Оборот розничной торговли на душу населения, рубль • Число зарегистрированных преступлений, на 100 тыс. человек
Показатели регионального здравоохранения
• Обеспеченность населения врачами на 10 тыс. человек • Обеспеченность средним медицинским персоналом на 10 тыс. человек • Обеспеченность больничными койками на 10 тыс. человек • Мощность амбулаторно-поликлинических учреждений • Обеспеченность амбулаторно-поликлиническими учреждениями на 10 тыс. человек, посещений в смену • Число больничных учреждений, единица

скими расстройствами детей в возрасте от 0 до 14 лет и первичной заболеваемости детей и подростков с интегральным показателем медико-демографической ситуации в регионах ($p < 0,001$).

В ходе проведенного анализа были установлены взаимосвязи показателей заболеваемости детей и подростков с медико-демографическим интегральным показателем и интегральным показателем, характеризующим ресурсы системы здравоохранения.

Как видно из материалов, приведенных в табл. 3, в 1-ю группу с самыми высокими значениями интегрального показателя медико-демографической ситуации ($> 0,75$) вошли регионы с наиболее благоприятными значениями заболеваемости психическими болезнями как среди детей в возрасте от 0 до 14 лет, так и среди подрост-

ков. Значение наименьшего интегрального показателя ($< 0,58$) соответствует более высоким уровням заболеваемости. К разряду территорий с наиболее благополучным состоянием психического здоровья детей и медико-демографической ситуацией можно отнести южные регионы — Чеченскую Республику и Республику Ингушетия, наименее благополучными оказались Амурская и Кировская области.

В свою очередь, интегральный показатель, характеризующий ресурсы системы здравоохранения, имеет противоположные тенденции. Его наибольшие значения соответствуют более высокому уровню заболеваемости, а наименьшие — низкому. В Москве и Санкт-Петербурге, а также в Чукотском автономном округе выявлены самые высокие показатели ресурсного обе-





Таблица 2. Взаимосвязь между интегральными показателями и уровнями заболеваемости расстройствами психики и поведения детей в РФ (2007 г.)

Показатели	Интегральные показатели		
	медико-демографической ситуации	социально-экономического развития	ресурсов системы здравоохранения
Общая заболеваемость психическими болезнями детей в возрасте 0–14 лет	-0,36*	0,67	0,46*
Общая заболеваемость психическими болезнями подростков (15–17 лет)	-0,20	-0,02	0,32*
Первичная заболеваемость психическими болезнями детей в возрасте 0–14 лет	-0,36*	0,21	0,45*
Первичная заболеваемость психическими болезнями подростков (15–17 лет)	-0,33*	0,06	0,32*

Примечание.

* — уровень достоверности коэффициента корреляции, $p < 0,001$.

Таблица 3. Средние значения показателей заболеваемости детей расстройствами психики и поведения (на 100 тыс. детей соответствующего возраста) по 3 типологическим группам субъектов РФ

Интегральный показатель		Общая заболеваемость		Первичная заболеваемость	
		Возрастные группы			
		0–14 лет	15–17 лет	0–14 лет	15–17 лет
Медико-демографической ситуации	> 0,75	236,8	297,7	301,2	488,1
	0,75–0,58	534,2	441,4	610,6	1051,3
	< 0,58	725,0	526,1	856,5	1410,0
Ресурсов системы здравоохранения	> 0,57	755,2	486,1	1094,2	1025,4
	0,57–0,38	701,3	530,0	801,7	1378,8
	< 0,38	364,1	299,4	491,1	761,6

спечения. Наряду с этим в данных регионах отмечается и высокая первичная заболеваемость детей в возрасте от 0 до 14 лет.

Таким образом, между регионами России выявляется значительная вариабельность значений интегральных показателей заболеваемости психическими расстрой-

ствами и нарушениями поведения детей. Полученные результаты подтвердили предположение о влиянии широкого спектра факторов на состояние психического здоровья детского населения, особенно со стороны медико-демографических индикаторов и системы здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Охрана психического здоровья: проблемы и пути решения. Отчет о Европейской конференции ВОЗ на уровне министров. — ВОЗ, 2006. — 196 с.
2. Макушкин Е.В., Вострокнутов Н.В., Раевская Л.Г. Стратегия социальной детской психиатрии: международный опыт, организационные и клинические направления помощи. Современные проблемы охраны психического здоровья детей // Материалы Всероссийской конференции «Проблемы диагностики, терапии

и инструментальных исследований в детской психиатрии». — Волгоград: ВолГМУ, 2007. — С. 8–12.

3. Никифоров С.А., Денисов И.Н., Ползик Е.В. Муниципальное здравоохранение в Российской Федерации: проблемы и перспективы развития. — Екатеринбург: УрО РАН, 2007. — 138 с.

4. Хальфин Р.А., Ползик Е.В., Блохин А.Б. Информационные технологии в системе управления здоровьем населения Свердловской области. — Екатеринбург, 1998. — 88 с.



Т.Н. Павленко¹, Е.А. Калинина¹, И.В. Винярская²

¹ Оренбургская государственная медицинская академия

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Состояние здоровья и качество жизни девочек подросткового возраста г. Оренбурга

Контактная информация:

Павленко Тамара Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии Оренбургской государственной медицинской академии

Адрес: 460000, Оренбург, ул. Советская, д. 6, тел.: (3532) 58-72-62

Статья поступила: 08.06.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

Представлены результаты изучения состояния здоровья и качества жизни девочек подросткового возраста, обучающихся в общеобразовательных школах Оренбурга. Наиболее низкие показатели качества жизни определены у девочек 15 лет. Оценка некоторых компонентов качества жизни, данная родителями и самими девочками, отличается. Отмечено, что у девочек подросткового возраста с III группой здоровья показатели качества жизни ниже, чем в I и II группах. Низкие показатели школьного функционирования отмечены у всех девочек-подростков.

Ключевые слова: девочки-подростки, заболеваемость, качество жизни.

9

Качество жизни — это многогранное понятие, более широкое, чем уровень жизни, с которым его нередко отождествляют. По мнению А.А. Новика и Т.И. Ионовой, качество жизни — это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования ребенка, основанная на его субъективном восприятии [1].

В условиях современной жизни вопрос о новых подходах определения здоровья с учетом качества жизни ребенка встает очень остро. Оценка качества жизни, сделанная самим человеком — ценный и надежный показатель его общего состояния. Показатели качества жизни могут являться критериями контроля качества оказываемой медицинской помощи пациентам и инструментом оценки действенности мероприятий по улучшению здоровья детей.

В последнее время к проблеме изучения качества жизни проявляют интерес специалисты, связанные с исследованием проблем здоровья, образования, демографии населения. В отечественной медицинской литературе появились публикации, характеризующие качество жизни детей и подростков в разных регионах России [2–5]. Е.К. Мочалова (2006), исследуя медико-социальный портрет подростков-инвалидов, установила, что социальные факторы в равной степени, как и само заболевание, влияют на качество жизни подростков-инвалидов [6]. В Санкт-Петербурге изучено состояние здоровья и качество жизни девочек-подростков из неблагополучных семей [7].

Повышенный интерес к проблеме изучения качества жизни подростков обусловлен тем, что его показатели отражают состояние здоровья детей и могут помочь

T.N. Pavlenko¹, Ye.A. Kalinina¹, I.V. Vinyarskaya²

¹ Orenburg State Medical Academy, Chair of Ambulatory Pediatrics, Orenburg

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

Health state and quality of life in girls-adolescents in Orenburg

The results of a trial studying health state and quality of life of girls-adolescents from Orenburg school of general education are presented in this article. The lowest rates of quality of life were detected in 14-year old girls. Estimation of some components of quality of life, given by parents and girls themselves differs. It was marked that girls-adolescents from III health group showed lower rates of quality of life than girls from I and II health groups. Low rates of functioning in school were marked in all girls-adolescents.

Key words: girls-adolescents, morbidity, quality of life.



в интегральной оценке эффективности профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий [8]. Оценка качества жизни, основанная на субъективном восприятии самого человека, весьма чувствительна и информативна, иногда даже более информативна, чем объективные общепризнанные критерии.

По мнению Х. Би, к началу обучения в школе у детей впервые формируется «глобальная» самооценка. В 8 лет они уже готовы ответить на вопросы, насколько они нравятся себе, насколько счастливы, нравится ли им та жизнь, которую они ведут. Оценка собственной значимости обычно называется самооценкой, и это не просто сумма всех отдельных оценок, которые дает подросток своим умениям в различных областях [2]. Подростки в возрасте 14–15 лет ассимилируют большой объем нового физического, социального и интеллектуального опыта. Пока идет поглощение этой еще не усвоенной информации, подростки находятся в более или менее непрерывном состоянии неустойчивости. Особо важную роль в этот период играют группы сверстников. В этом возрасте возрастает количество депрессивных состояний у подростков и на короткое время падает самооценка; на остальном протяжении подросткового возраста (15–17 лет) она растет [2].

Изучая качество жизни как один из основных критериев здоровья человека, можно оценить многие стороны жизни девочек-подростков, выработать у них стремление быть здоровыми и ассоциировать здоровье с возможностями интеграции в общество.

Здоровье определяется и формируется под влиянием социально-экономических, социально-биологических, экологических и медицинских факторов общественной жизни [9]. Учет указанных факторов в формировании здоровья отражает стремление к целостному представлению о человеке, которое неразрывно связано с пониманием самой личности, и закономерно ставит вопрос о качестве жизни этой личности.

Вопросы комплексной оценки качества жизни девочек-подростков в отечественной литературе освещены недостаточно. Состояние здоровья и качество их жизни в условиях социально-экономического и демографического кризиса приобретает характер первостепенных задач национальной политики, определяет основные тенденции формирования здоровья всего населения Российской Федерации и его трудовой потенциал в ближайшей перспективе [10].

Подростковый период характеризуется особым своеобразием роста и развития девочек в биологическом и социальном аспектах. Именно в этом возрасте завершаются

процессы роста и созревания организма, одновременно наступает первый этап подготовки к вступлению в трудовую жизнь. Наблюдающееся в последнее десятилетие ухудшение условий жизни большинства российских семей, недостаточный объем доступной медицинской помощи, нарастание экологического неблагополучия и ряд других факторов привели к нарушению основ здорового образа жизни и физиологического развития девочек-подростков, эпидемиологическому росту ряда заболеваний, алкоголизму, наркомании и токсикомании. По данным официальной статистики, за последние 10 лет отмечается самый значительный рост заболеваемости (в 1,5 раза) среди подростков старшей возрастной группы.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния здоровья и качества жизни девочек подросткового возраста г. Оренбурга. Исследование проводилось на базе средних образовательных учреждений Оренбурга, в него включено 188 девочек-подростков в возрасте 15–17 лет. Основным инструментом изучения качества жизни служил общий опросник — Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0) [11]. Для нашего исследования был выбран вариант опросника PedsQL для детей в возрасте от 13 до 18 лет, который девочки-подростки и их родители заполняли независимо друг от друга. Перед началом опроса респондентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Состояние здоровья девочек оценивали по данным ежегодных профилактических осмотров путем выкопировки данных из «Истории развития ребенка» (форма № 112/у) и «Медицинской карты школьника» (форма № 26/у).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистической программы STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение. Оценку величины различий средних значений в группах сравнения проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для установления связи между параметрами качества жизни и состоянием здоровья применялся корреляционный анализ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

При изучении состояния здоровья девочек по данным медицинской документации морфофункциональные отклонения и хронические заболевания выявлены у 93% девочек подросткового возраста (рис. 1). Чаще всего встречались болезни глаз и их придаточного аппарата (52%), в частности, миопия, причем у каждой 3-й девочки — средней и высокой степени. Болезни костно-мышечной системы зарегистрированы у 35% девочек (сколиоз и плоскостопие); в связи с нарушением менструального цикла 18% девочек находились под наблюдением детского гинеколога. Оценка физического развития девочек-подростков с использованием центильных таблиц показала, что 77% обследованных имели нормальное физическое развитие. Высокая длина тела выявлена у 5%, низкая у 2% девочек-подростков. Дефицит массы тела обнаружен у 3%, избыток — у 7% обследованных.

Показатели качества жизни по результатам анкетирования девочек подросткового возраста и их родителей представлены в табл. 1. Выявлены различия в общей оценке качества жизни девочек и их родителей, заключающиеся в более низких значениях по ответам девочек-подростков.

Наиболее низкие показатели и по самооценке и по оценке родителей были получены по шкале школьного функционирования (табл. 1), что может отражать наличие про-

Рис. 1. Распределение по группам здоровья девочек-подростков

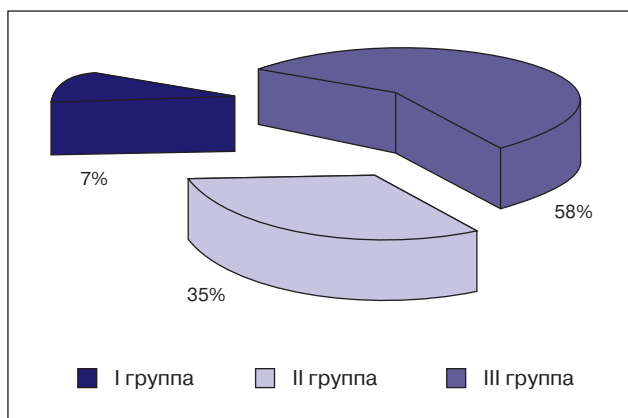




Таблица 1. Показатели качества жизни девочек подросткового возраста

Показатели	Оценка, баллы	
	дети	родители
Физическое функционирование	81,2 ± 13,5	79,8 ± 14,6
Эмоциональное функционирование	67,0 ± 16,7	73,0 ± 15,9
Социальное функционирование	88,7 ± 12,9	90,6 ± 11,0
Жизнь в школе	67,6 ± 16,4	68,4 ± 16,1
Суммарная шкала	76,9 ± 11,4	78,2 ± 11,9

Таблица 2. Показатели качества жизни девочек-подростков в зависимости от возраста

Показатели	15 лет	16 лет	17 лет
Самооценка, баллы			
Физическое функционирование	80,9 ± 13,1	81,6 ± 13,9	83,7 ± 11,9
Эмоциональное функционирование	67,4 ± 16,9	65,4 ± 17,3	70,8 ± 14,1
Социальное функционирование	87,8 ± 14,3	89,3 ± 11,7	92,1 ± 8,2
Жизнь в школе	68,1 ± 16,5	67,4 ± 15,3	67,7 ± 19,1
Суммарная шкала	76,8 ± 11,6	76,8 ± 11,4	79,4 ± 9,1
Оценка родителей, баллы			
Физическое функционирование	79,8 ± 14,5	77,7 ± 14,6	88,6 ± 13,8
Эмоциональное функционирование	71,9 ± 16,3*	71,9 ± 14,6	91,0 ± 18,9
Социальное функционирование	89,6 ± 11,6	91,1 ± 10,1	98,0 ± 8,5
Жизнь в школе	67,7 ± 16,5*	68,8 ± 15,6	77,5 ± 16,2
Суммарная шкала	77,5 ± 12,1	77,6 ± 11,2	88,8 ± 12,5

Примечание.

* $p < 0,05$ — по сравнению с величиной оценки качества жизни девочками.

блем в школе (пропуски занятий по состоянию здоровья, а также расстройства памяти, концентрации внимания, затруднения при выполнении задания).

Относительно низкие значения по шкале эмоционального функционирования свидетельствуют о наличии у ряда девочек-подростков таких психоэмоциональных реакций, как чувство страха, внутренней тревоги, эмоциональной напряженности. Следует отметить, что показатели эмоционального функционирования по самооценке девочек достоверно ниже, чем по ответам родителей. Причиной этого является недостаточное адекватное представление родителей об эмоциональном благополучии собственных дочерей по сравнению с их субъективной самооценкой. Девочки-подростки не испытывали проблем в процессе межличностного общения, во взаимоотношениях с одноклассниками и сверстниками, о чем свидетельствуют высокие показатели шкалы социального функционирования, причем самые высокие среди всех шкал опросника (табл. 1).

Результаты исследования продемонстрировали четкую тенденцию, не изменяющуюся с возрастом дево-

чек: наиболее высоко из всех аспектов качества жизни девочки-подростки оценили физическое и социальное функционирование, эмоциональное и школьное — значительно ниже.

Установлены определенные различия показателей качества жизни в зависимости от возраста девочки. Так, у девочек 15-летнего возраста самооценка эмоционального компонента качества жизни достоверно отличалась от таковой по ответам их родителей (табл. 2). Таким образом, на общий уровень эмоционального компонента качества жизни оказывают влияние именно ответы девочек в возрасте 15 лет.

Кроме того, использование ранговой корреляции Спирмена позволило выявить, что с возрастом улучшаются физические возможности девочек-подростков ($p = 0,05$), взаимоотношения со сверстниками, одноклассниками ($p = 0,05$) и их школьное функционирование ($p = 0,01$).

В ходе проведения исследования изучено влияние состояния здоровья на качество жизни девочек-подростков. Полученные результаты проиллюстрированы рис. 2–4.

Рис. 2. Показатели качества жизни у девочек-подростков I группы здоровья

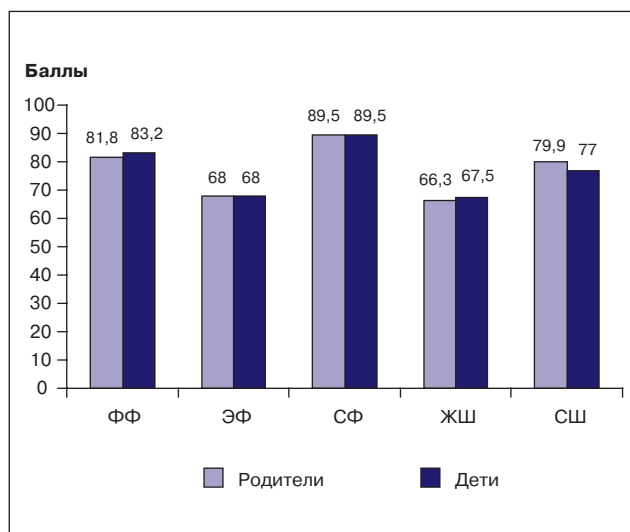


Рис. 3. Показатели качества жизни у девочек-подростков II группы здоровья

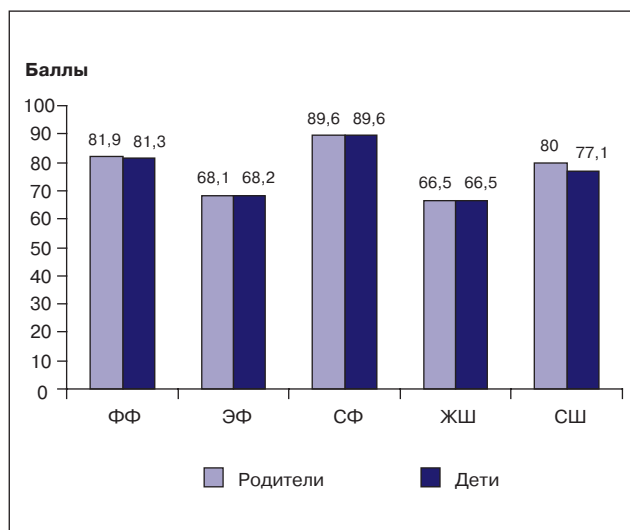
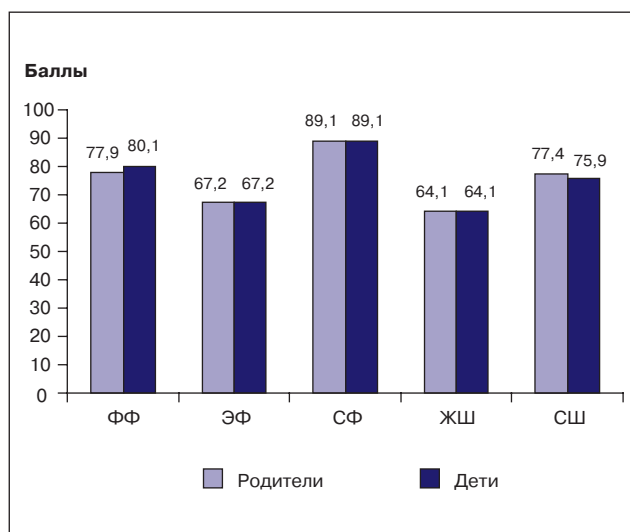


Рис. 4. Показатели качества жизни у девочек-подростков III группы здоровья



Установлено, что качество жизни девочек подросткового возраста, отнесенных к I и II группам здоровья не имело отличий ни по одному из компонентов. В то время как девочки-подростки с хроническими заболеваниями (III группа здоровья) характеризовались тем, что показатели по шкале школьного функционирования отличались по сравнению со здоровыми сверстницами (64,1 балла и 67,5 баллов, $p < 0,05$). Причинами снижения показателя школьного функционирования у девочек с хроническими заболеваниями являются пропуски занятий по состоянию здоровья и ухудшение когнитивных процессов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что хронические заболевания даже в периоде ремиссии способствуют снижению некоторых аспектов качества жизни девочек-подростков, не влияя при этом на социальную адаптацию.

Подводя итог изучению качества жизни девочек-подростков г. Оренбурга, сделаны следующие выводы: самооценка девочками в возрасте 15 лет эмоционального компонента качества жизни наиболее низкая в группе обследованных; показатели качества жизни по самооценке девочек и их родителей отличаются низкими оценками девочек-подростков; наиболее высокие оценки получены по шкалам физического и социального функционирования, низкие значения по шкалам эмоционального и школьного функционирования; на отдельные показатели качества жизни оказывает влияние наличие хронических заболеваний у девочки-подростка, к этим показателям относится школьное функционирование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание / Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. — М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. — 320 с.
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Валиуллина С.А. и др. Методы определения и показатели качества жизни детей подросткового возраста. Пособие для врачей. — М., 2005. — 30 с.
3. Би Хелен. Развитие ребенка. 9-е изд. — СПб.: Питер, 2004. — 768 с.
4. Кулакова Н.И., Антонова Л.К., Кушнир С.М. Качество жизни подростков второй группы здоровья // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Профессиональное обучение. Формирование здорового образа жизни детей, подростков и молодежи». — М., 2006. — С. 172.
5. Валиуллина С.А., Винярская И.В., Митраков А.В. и др. Оценка качества жизни московских школьников // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2005. — № 3. — Р. 32–33.
6. Мочалова Е.К. Медико-социальная характеристика и качество жизни подростков-инвалидов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М, 2006. — 26 с.
7. Черкасова Е.М. Качество жизни и здоровье уличных девочек-подростков Санкт-Петербурга // Сборник материалов XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». — М., 2007. — С. 738.
8. Бахадова Е.В., Стерликов С.А. Показатели качества жизни как инструмент оценки действенности мероприятий по улучшению здоровья детей в современной России // Сборник материалов XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». — М., 2007. — С. 63.
9. Укрепление здоровья и профилактика заболеваний. Основные термины и понятия / Под ред. А.И. Вялкова, Р.Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. — 23 с.
10. Максимова Т.М. Современное состояние, тенденции и перспективные оценки здоровья населения. — М.: ПЕР СЭ, 2002. — 192 с.
11. Varni J.W., Seid M., Kurtin P.S. The PedsQTM4.0: ratatability and validity of the Pediatric Quality of Life InventoryTM Version 4.0 Generic Core Scales n healthy and patient populations // Medical Care. — 2001. — V. 39, № 8. — Р. 800–812.

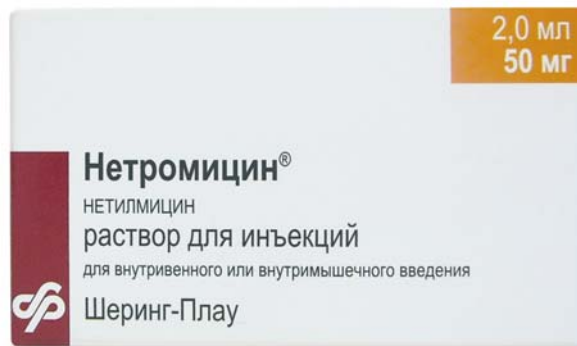
“...мои пациенты – самые маленькие...
для них жизнь только началась,
иногда даже раньше ожидаемого срока.
И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

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

Такой препарат должен быть в моем арсенале

Нетромицин® 50 мг нетилмицин

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



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

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

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

Для медицинских специалистов

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

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

 **Шеринг-Плай**

SP-PR-NET-14-10/07

Е.В. Колбасина^{1, 2}, В.А. Воробьева¹, Е.А. Азова¹, В.Ф. Рассохин¹

¹ Нижегородская областная детская клиническая больница

² Нижегородская государственная медицинская академия

Качество жизни детей и подростков больных сахарным диабетом типа 1

Контактная информация:

Колбасина Елена Владимировна, детский врач-эндокринолог Нижегородской областной детской клинической больницы, аспирант кафедры педиатрии и неонатологии Нижегородской государственной медицинской академии

Адрес: 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 211, тел.: (831) 468-09-94

Статья поступила: 24.08.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

Рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) среди детей и подростков за последние десятилетия и отсутствие адекватного контроля болезни диктуют необходимость комплексного изучения качества жизни этой категории больных. В статье представлены результаты оценки показателей качества жизни, полученных при помощи русских версий опросников PedsQL 4.0 Generic Core Scale и Diabetes Module у детей и подростков с СД 1-го типа, лечившихся различными комбинациями препаратов инсулина. В результате исследования выявлены отличия показателей качества жизни между группами больных и здоровых подростков, корреляционная зависимость между уровнем гликированного гемоглобина и параметром качества жизни «школьное функционирование». Использование аналогов инсулина улучшает некоторые показатели качества жизни подростков с СД 1-го типа, оценка которых является одним из важнейших критериев эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: дети, подростки, инсулин, сахарный диабет 1-го типа, качество жизни.

Любое хроническое соматическое заболевание, независимо от того, какова его биологическая природа, какой орган или функциональные системы оказываются пораженными, ставят человека в особые жизненные условия. Больной человек вынужден учитывать множество новых условий и изменений, внесенных болезнью в его жизнь [1].

Рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) 1-го типа среди детей и подростков за последние десятилетия

и отсутствие адекватного контроля болезни, несмотря на достижения современной диабетологии, диктуют необходимость комплексного изучения качества жизни этой категории больных. Качество жизни больного рассматривается как интегральная характеристика его физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, основанная на субъективном восприятии [2–5]. Оценка качества жизни является одним из важнейших критериев эффектив-

E.V. Kolbasina^{1, 2}, V.A. Vorob'yeva¹, E.A. Azova¹, V.F. Rassokhin¹

¹ Nizhniy Novgorod Regional Children's Clinical Hospital

² Nizhniy Novgorod State Medical Academy

Quality of life in children and adolescents with diabetes mellitus type 1

The increase of morbidity with diabetes mellitus (DM) in children and adolescents during last years, and absence of adequate control of disease reveal the need of complex study of quality of life in these patients. The article presents the results of evaluation of quality of life rates, obtained with Russian versions of questionnaires PedsQL 4.0 Generic Core Scale and Diabetic Module in children and adolescents with diabetes type I, treated with different combinations of insulin drugs. The results showed that quality of life differs between group of healthy adolescents and patients with DM. There was correlative dependence between the level of glyated hemoglobin and parameter «school function» of quality of life. Administration of insulin analogs improves some indices of adolescents' with DM quality of life. Estimation of it is one of the main criteria of treatment effectiveness.

Key words: children, adolescents, insulin, diabetes type 1, quality of life.



ности проводимой терапии, и как метод индивидуального мониторинга на разных этапах лечения может быть полезной для оптимизации проводимой терапии [6–8]. Целью настоящего исследования явилось изучение качества жизни детей и подростков, страдающих СД типа 1, и его изменения в результате применения различных комбинаций препаратов инсулина.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 203 пациента, из них 106 (52 мальчика и 54 девочки) в возрасте от 8 до 18 лет (средний возраст — $12,4 \pm 0,3$), страдающих СД типа 1 (средняя длительность заболевания — $4,4 \pm 0,3$ года), а также их родители. Группу сравнения составили 97 практически здоровых детей и подростков (50 мальчиков и 47 девочек) той же возрастной категории (средний возраст — $12,3 \pm 0,3$ года) и их родители.

Качество жизни оценивали с помощью русских версий общего опросника Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0 Generic Core Scale (адаптирована специалистами Межнационального Центра исследования качества жизни) и специального опросника Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Diabetes Module (адаптирована лабораторией проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения НЦЗД РАМН). Указанные опросники отличаются высокой надежностью, валидностью и чувствительностью и позволяют объективно оценивать качество жизни детей и подростков с СД типа 1 [4, 6, 9]. В настоящем исследовании использованы блоки для возрастных групп 8–12 и 13–18 лет.

Опросник PedsQL 4.0 Generic Core Scale включает 23 вопроса, относящихся к шкалам, оценивающим качество жизни: физическое функционирование, эмоциональное функционирование, социальное функционирование, жизнь в школе/детском саду или школьное функционирование. Кроме того, в процессе опроса возможен подсчет суммарных баллов по различным шкалам опросника. Суммарный балл психосоциального компонента качества жизни — характеристика шкал эмоционального, социального и ролевого функционирования и суммарный (общий) балл по всем шкалам опросника. Общее количество баллов после перекодирования (перевод необработанных данных в баллы качества жизни) рассчитывают по 100-балльной шкале; чем выше величина, тем выше качество жизни ребенка.

PedsQL Diabet Module разработан для оценки специфических составляющих качества жизни у детей и подростков, страдающих СД типа 1, и включает 28 вопросов, которые объединены в следующие шкалы:

- проблемы, связанные с диабетом — 11 вопросов (оцениваются такие клинические симптомы заболевания, как чувство голода, жажды, ощущение боли, дрожь и др.);
- проблемы, связанные с лечением (1 и 2) — 11 вопросов, разделенных на 2 блока: по результатам ответов на первые — оцениваются трудности, обусловленные наличием самого заболевания, боли от укола пальца или введения инсулина, наличия споров с родителями, лечения и выполнения плана лечения диабета. Ответы на вопросы второго блока позволяют оценивать трудности выполнения ежедневных лечебных мероприятий, например, проведение самоконтроля инсулинотерапии, дополнительного приема углеводсодержащих продуктов, выполнения физических упражнений;
- проблемы, связанные с беспокойством — 3 вопроса (оценивается беспокойство по поводу эффективности лечения, приступов слабости, поздних осложнений СД);

- проблемы, связанные с общением, — 3 вопроса (оцениваются проблемы общения ребенка с медицинскими работниками и другими людьми по поводу своего самочувствия и болезни).

Формат, оценка ответов и процедура перекодирования идентичны таковым для опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scale.

Результаты опроса были внесены в электронную базу данных, перекодирование результатов (перевод необработанных данных в баллы качества жизни) проводилось в лаборатории проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения Научного центра здоровья детей РАМН (зав. лабораторией, д.м.н. И. В. Винярская).

У детей и подростков с СД типа 1 для определения степени компенсации заболевания параллельно опросу исследовали уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Всем пациентам на момент начала исследования проводилась интенсивная терапия препаратами инсулина короткого и средней продолжительности действия либо их аналогами (препараты инсулина, обладающие лучшими фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами в результате модификации участков молекулы, не связанных с рецепторным взаимодействием).

По комбинации применяемых препаратов инсулина пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа — дети и подростки, получающие препараты инсулина короткой и средней продолжительности действия (изофан-инсулины); 2-я группа — дети и подростки, получающие аналоги инсулина ультракороткого действия (аспарт, инсулин лизпро) и продленного действия (гларгин); 3-я группа — дети и подростки, получающие аналоги инсулина ультракороткого (аспарт) и продленного действия (детемир); 4-я группа — дети и подростки, получающие аналог инсулина продленного действия (гларгин) в комбинации с инсулином короткого действия.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Распределение значений количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилкса. Распределение большинства показателей отличалось от нормального, вследствие этого при обработке результатов исследования использовали методы непараметрической статистики. Количественные признаки представлены в виде медианы (25; 75 процентилей). Достоверность различий количественных показателей между 2 группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, а при наличии 3 групп и более — по критерию Крускала–Уоллеса. Корреляционный анализ выполнен по Спирмену. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования анализировали общие параметры качества жизни у детей и подростков, страдающих СД типа 1, и их здоровых сверстников с целью выявления возможных отклонений в качестве жизни, связанных с наличием тяжелого хронического заболевания. Были выявлены некоторые отличия в оценке родителями качества жизни своих детей от самооценки самих больных СД и их здоровых сверстников. Как видно из табл. 1, итоговая оценка качества жизни была невысокой и по результатам самооценки составила 79 баллов, по оценке родителей — 76 баллов ($p > 0,05$). Большинство детей не испытывали проблем в процессе межличностного общения, во взаимоотношениях с одноклассниками и сверстниками, о чем свидетельствуют относительно

**Таблица 1.** Качество жизни детей и подростков: самооценка и мнение родителей (в баллах)

Шкала	Оценка родителей, $n = 203$	Самооценка, $n = 203$	p
Физическое функционирование	84 (71–90)	84 (75–93)	0,186
Эмоциональное функционирование	70 (60–80)	70 (60–80)	0,042
Социальное функционирование	90 (75–95)	90 (75–95)	0,007
Школьное функционирование	65 (55–75)	70 (60–80)	0,016
Общий балл	76 (70–82)	79 (70–84)	0,222
Психосоциальное функционирование	72 (65–80)	75 (66–83)	0,001

высокие показатели шкалы «Социальное функционирование». Это мнение поддерживают и родители опрошенных детей. Физическое функционирование также оценивалось высоко и детьми и родителями. Наиболее низкие оценки получены при ответе родителей на вопросы шкалы «Жизнь в школе», т.е. родители в большей степени отмечают наличие у детей проблем в школе (пропуски занятий по состоянию здоровья, а также забывчивость, невнимательность, затруднение при выполнении заданий и усвоении школьной программы). Низкие показатели по шкале «Эмоциональное функционирование» свидетельствуют о наличии у некоторых детей и подростков таких психоземotionalных реакций, как чувство страха, грусти, раздражительности, внутренней тревоги. Кроме того, из табл. 1 видно, что суммарный балл психосоциального компонента качества жизни детей имеет статистически значимо более высокую оценку, чем у родителей. Это может быть обусловлено как завышенной самооценкой своего статуса в микросоциальной среде, так и повышенными требованиями родителей к своему ребенку.

Сравнительный анализ качества жизни детей и подростков показал, что больные СД 1-го типа оценивали свое физическое и социальное функционирование выше, чем их здоровые сверстники (табл. 2). Этот факт может быть связан с тем, что дети, страдающие хроническим заболеванием, вероятнее всего, окружены большим вниманием и заботой со стороны взрослых.

Оценка качества жизни детей родителями (и здоровых, и больных детей) ниже, чем при самооценке. Исключение составляет социальное функционирование у больных СД типа 1 (социальное функционирование по оценке детей — 90, родителей — 95 баллов), эта разница статистически достоверна ($p = 0,018$). Более высокая, чем родителями, оценка детьми своего качества жизни свидетельствует о более оптимистичном восприятии ими жизни, особенно в случае серьезной болезни, что подтверждает высокие компенсаторные возможности растущего организма. Высокий уровень социального функционирования, возможно, обусловлен тем, что, несмотря на тяжелый хронический недуг, дети и их родители продолжают быть

Таблица 2. Качество жизни детей и подростков, больных СД типа 1 и их здоровых сверстников (в баллах)

Шкала	Больные СД типа 1, $n = 106$	Здоровые, $n = 97$	p
Оценка родителей			
Физическое функционирование	86 (75–93)	81 (71–87)	0,999
Эмоциональное функционирование	70 (60–80)	70 (55–80)	0,564
Социальное функционирование	95 (85–95)	80 (70–90)	0,001
Школьное функционирование	63 (50–75)	65 (55–75)	0,314
Общий балл	77 (70–85)	74 (68–80)	0,388
Психосоциальное функционирование	73 (68–81)	70 (65–78)	0,775
Самооценка			
Физическое функционирование	87 (78–93)	84 (75–90)	0,031
Эмоциональное функционирование	70 (55–80)	70 (60–80)	0,775
Социальное функционирование	90 (80–95)	85 (72–92)	0,001
Школьное функционирование	70 (60–80)	70 (55–80)	0,718
Общий балл	80 (71–85)	78 (68–83)	0,195
Психосоциальное функционирование	77 (66–83)	73 (65–81)	0,150





социально активными с целью наиболее полноценной реализации себя (своих детей) в жизни.

Следующим этапом исследования было более детальное изучение качества жизни детей и подростков, больных СД типа 1. Анализ изученных параметров качества жизни детей и подростков с помощью общего опросника продемонстрировал слабые положительные корреляционные взаимосвязи между показателями физического ($r = 0,25$; $p = 0,01$) и психоэмоционального ($r = 0,20$; $p = 0,05$) компонентов качества жизни с возрастом пациентов. Кроме того, выявлено статистически значимое различие оценки качества жизни по шкале «Эмоциональное функционирование» между мальчиками и девочками с СД типа 1 (оценка составила, соответственно, 75 и 70 баллов; $p = 0,04$). Это означает, что у мальчиков в меньшей степени, чем у девочек, проявляются такие психоэмоциональные реакции, как чувство страха, грусти, раздражительности, внутренней тревоги.

Уровень HbA1c на момент опроса у детей в возрасте 8–12 лет составил 7,2% (6,2; 8,1) и был ниже, чем у подростков — 8,0% (7,0; 8,6) ($p = 0,005$). Это, вероятнее всего, связано с тем, что дети, в отличие от подростков, находятся под более строгим контролем родителей, что способствует лучшему достижению целевых показателей гликемии. По всем шкалам общего опросника не отмечено корреляции оценки качества жизни с уровнем HbA1c ($p > 0,05$), что, возможно, связано с отсутствием у детей выраженных клинических симптомов декомпенсации заболевания и диабетических осложнений, влияющих на самочувствие пациентов и снижающих качество их жизни.

Диабетический модуль, отражающий проблемы, связанные с заболеванием и его лечением, выявил статистически значимые различия в оценке качества жизни детей родителями и их самооценке практически по всем шкалам опросника (табл. 3). Выявлена достаточно низкая самооценка по шкале «Проблемы диабета». Этот факт свидетельствует о наличии у большинства пациентов клинических проявлений декомпенсации заболевания разной степени выраженности. Еще более низкая оценка по этой шкале получена по результатам опроса родителей, которые чаще отмечают у детей изменения в состоянии здоровья, характеризующие декомпенсацию СД типа 1.

Результаты самооценки по шкале «Проблемы, связанные с лечением» достаточно высоки, т.е. дети не испытывают практически никаких затруднений в выполнении ежедневных лечебных мероприятий (инъекции инсулина, контроль сахара крови, подсчет углеводов в пище и др.) (см. табл. 3). Однако, по мнению родителей (отмечена

относительно низкая оценка качества жизни по этой шкале), дети достаточно часто испытывают трудности в выполнении данных манипуляций.

Самая низкая оценка качества жизни была получена по шкале «Беспокойство» как по результатам самооценки, так и при опросе родителей. Родители в большей степени отмечают у своих детей проблемы, связанные с беспокойством по поводу приступов слабости, эффективности лечения, осложнений заболевания.

Родители низко оценивали качество жизни по шкале «Общение», значительно ниже, чем сами дети, т.е. дети и подростки с СД типа 1 не отмечают проблем в общении с медицинским персоналом и другими людьми по поводу своего заболевания.

Из табл. 4 видно, что независимо от схемы инсулинотерапии, дети с СД оценивают качество жизни выше, чем родители ($p < 0,05$). Данный факт может быть связан с недостаточно адекватным представлением родителей о благополучии своих детей по сравнению с их субъективной самооценкой либо, как уже отмечалось, с более оптимистическим отношением детей к жизни.

Исследование качества жизни детей и подростков с СД типа 1, получающих разные схемы инсулинотерапии, выявило аналогичные тенденции, полученные при анализе диабетического модуля в целом. Опрос по шкале «Проблемы диабета» продемонстрировал довольно низкие результаты самооценки и оценки родителей. При этом, по мнению родителей, наиболее часто проблемы, связанные с декомпенсацией заболевания, отмечены у детей и подростков, получающих комбинацию аналогов инсулина ультракороткого действия и гларгина по сравнению с другими схемами инсулинотерапии. В данной группе получены также низкие результаты по шкале «Проблемы, связанные с лечением 1» (как по результатам самооценки, так и по мнению родителей), характеризующей трудности, связанные с самим заболеванием, с болью от укола пальца или введения инсулина, споров с родителями по вопросам лечения и выполнения плана лечения СД.

В меньшей степени во всех группах отмечены проблемы с лечением в виде затруднений при проведении самоконтроля, инсулинотерапии, дополнительного приема углеводсодержащих продуктов, выполнения физических упражнений, о чем свидетельствуют достаточно высокие баллы самооценки по шкале «Проблемы, связанные с лечением-2» (см. табл. 4).

Более низкая оценка качества жизни детьми по сравнению с результатами опроса родителей по шкале «Беспокойство» в 4-й группе свидетельствует о недостаточно адекватном представлении родителей о наличии

Таблица 3. Качество жизни детей и подростков с СД типа 1 (результаты применения диабетического модуля опросника PedsQL, в баллах)

Шкала	Оценка родителей, $n = 106$	Самооценка, $n = 106$	p
Проблемы диабета	65 (54–75)	70 (61–79)	0,007
Проблемы лечения 1	75 (56–87)	87 (68–93)	0,001
Проблемы лечения 2	82 (71–92)	87 (78–92)	0,010
Беспокойство	58 (41–83)	66 (50–83)	0,007
Проблемы общения	75 (58–100)	83 (58–91)	0,003





Таблица 4. Качество жизни детей и подростков с СД типа 1 в зависимости от проводимой инсулинотерапии (результаты применения диабетического модуля опросника PedsQL, в баллах)

Шкала	Схема инсулинотерапии			
	1-я группа, n = 30	2-я группа, n = 30	3-я группа, n = 25	4-я группа, n = 22
Оценка родителей				
Проблемы диабета	68 (69–79)	56 (45–69) ^{1, 4}	63 (54–70)	65 (59–77)
Проблемы лечения 1	75 (62–87)	65 (53–75) ^{1, 4}	68 (62–87)	81 (68–100)
Проблемы лечения 2	78 (71–85)	77 (65–83) ⁴	85 (64–89) ^{1, 4}	92 (78–96) ¹
Беспокойство	54 (41–83)	50 (37–79) ³	66 (50–75)	66 (41–83)
Проблемы общения	66 (50–83)	75 (45–91) ^{1, 4}	75 (58–100)	75 (66–100)
Самооценка				
Проблемы диабета	70 (62–75)	70 (57–78)	72 (63–84)	72 (56–86)
Проблемы лечения 1	87 (68–93)	75 (68–90)	87 (68–87)	87 (75–93)
Проблемы лечения 2	89 (75–92)	85 (78–92)	85 (75–92) ^{1, 4}	92 (85–96)
Беспокойство	66 (41–83)	66 (50–75)	66 (50–83)	58 (41–75)
Проблемы общения	66 (41–91)	83 (58–95)	83 (66–100)	75 (50–100)

18

Примечание.

Принцип формирования групп см. в разделе «Пациенты и методы».

1, 3, 4 — $p < 0,05$ по сравнению с показателем в соответствующей группе.

беспокойства у детей по поводу приступов слабости, эффективности лечения и осложнений СД по сравнению с субъективной самооценкой больных.

В целом же, из представленной таблицы видно, что показатели качества жизни детей и подростков с СД типа 1, получающих аналоги инсулина различной продолжительности действия, были выше. Исключение составляют данные родительской версии опросника во 2-й группе.

Таким образом, при анализе качества жизни детей и подростков выявлены высокие показатели по шкалам «Физическое функционирование» и «Социальное функционирование» и низкая оценка по шкалам «Эмоциональное функционирование» и «Жизнь в школе» опросника PedsQL. Как здоровые дети и подростки, так и больные

СД типа 1 выше оценивают свое качество жизни, чем их родители, что может быть связано с завышенной самооценкой своего статуса и более оптимистичным восприятием ими жизни. У детей и подростков с СД 1 типа выявлены слабые положительные корреляционные связи между шкалами качества жизни и возрастом, но при этом не установлено корреляционной связи с уровнем HbA1c. Анализ диабетического модуля опросника PedsQL выявил статистически значимые различия в оценке детьми и их родителями проблем, связанных с наличием у ребенка СД типа 1. При применении аналогов инсулина различной продолжительности действия выявлены более высокие показатели качества жизни детей и подростков с СД 1 типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Парахонский А. П. Изменение критериев качества жизни при лечении больных сахарным диабетом // Медицина и качество жизни. — 2006. — № 4. — С. 26.
2. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Валиуллина С. А. и др. Методы определения и показатели качества жизни детей подросткового возраста. Пособие для врачей. — М., 2005. — 30 с.
3. Новик А. А., Ионова Т. И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. — СПб.: Элби, 1999. — 140 с.
4. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — М.: ОЛМА медиагрупп, 2007. — 314 с.
5. Шевченко Ю. Л. Концепция исследования качества жизни в здравоохранении // Медицинские новости. — 2001. — № 4. — С. 51–52.
6. Альбицкий В. Ю., Винярская И. В. Новый подход к комплексной оценке состояния здоровья детей с использованием

критерия качества жизни // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2007. — № 5. — С. 16–17.

7. Винярская И. В. Качество жизни детей как критерий оценки состояния здоровья и эффективности медицинских технологий: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2008. — 44 с.

8. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Винярская И. В. и др. Итоги, задачи и перспективы изучения качества жизни в современной педиатрии // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 6–8.

9. Varni J., Seid M., Kurtin P. The PedsQL TM 4.0: Reliability and validity of the Pediatric quality of life inventory TM version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patients populations // Medical Care. — 2001. — V. 39. — P. 800–812.



Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Е.Л. Семикина, К.Б. Исаева, А.О. Лисицын, Р.В. Денисова, Е.Ю. Гудкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного 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: 02.09.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

19

Лечение больных с тяжелым течением ювенильного ревматоидного артрита является сложной проблемой. В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности повторных курсов лечения ритуксимабом у 55 пациентов с различными вариантами ювенильного артрита, рефрактерного к инфликсимабу, а также к стандартной иммуносупрессивной терапии. Ремиссия заболевания была зарегистрирована у 25% больных после 1-го курса лечения (24 нед), у 52% — после 2-го курса (48 нед), у 75% — после 3-го курса (72 нед), у 93% пациентов после 4 курса лечения ритуксимабом (96 нед).

Ключевые слова: дети, лечение, ритуксимаб, В клетки, ювенильный ревматоидный артрит.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) относится к числу наиболее распространенных ревматических и тяжелых хронических воспалительных заболеваний у детей, которое в отсутствие эффективной терапии приводит к быстрой инвалидизации пациентов [1, 2]. Однако в последние годы взгляд на ЮРА как на потенци-

ально неизлечимое и прогностически неблагоприятное заболевание пересматривается [3, 4]. Это во многом связано с расширением возможностей ранней диагностики ЮРА, что позволяет начинать активную терапию в дебюте болезни, и с разработкой нового класса препаратов, так называемых «генно-инженерных биологиче-

Ye.I. Alekseeva, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, Ye.L. Semikina, K.B. Isayeva, A.O. Lissitsyn, R.V. Denisova, Ye.Yu. Gudkova

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

Effectiveness and safety of repeated courses of treatment with rituximab in patients with severe refractory idiopathic arthritis

The treatment of patients with severe juvenile idiopathic arthritis is difficult problem. The article presents the results of a study of effectiveness and safety of repeated courses of rituximab in 55 patients with different types of juvenile arthritis, resistant to infliximab and standard immunosuppressive therapy. Remission of diseases was registered in 25% of patients after 1st course of treatment (24 weeks), in 52% — after 2nd course (48 weeks), in 75% — after 3rd course (72 weeks), and in 93% of patients after 4th course of treatment with rituximab (96 weeks).

Key words: children, treatment, rituximab, B-cells, juvenile idiopathic arthritis.



ческих агентов», которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза ЮРА [3].

До настоящего времени одним из основных препаратов, применяемых при ЮРА, являлся метотрексат, эффективность и безопасность которого соответствуют современным критериям «медицины, основанной на доказательствах» [5–7]. И хотя терапия «стандартными» иммунодепрессантами в максимально эффективных и переносимых дозах, начиная с самого раннего периода болезни, действительно позволила улучшить ближайший (подавление боли и воспаления суставов) и даже отдаленный (снижение риска инвалидности) прогноз у многих пациентов, в целом, результаты лечения ЮРА до недавнего времени не внушали оптимизма [6]. Примерно у половины больных иммунодепрессанты недостаточно эффективно контролируют клинические проявления ЮРА и прогрессирование деструктивного процесса в суставах, часто вызывают побочные реакции, ограничивающие возможность применения этих препаратов в дозах, необходимых для достижения стойкого клинического эффекта [6, 7].

Бурный прогресс биологии и медицины в конце XX века нашел свое яркое практическое отражение в расширении возможностей фармакотерапии ЮРА. С помощью методов биотехнологии были созданы принципиально новые противовоспалительные препараты, объединенные общим термином «генно-инженерные биологические агенты», применение которых, благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания, теоретически обосновано и позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии ЮРА [3, 8]. Среди разнообразных иммунных нарушений, лежащих в основе развития аутоиммунных заболеваний, изучение дефектов В-клеточной регуляции вызывает особый интерес, в том числе и с точки зрения разработки новых патогенетически обоснованных подходов к лечению [8]. В лимфоциты — клетки иммунной системы, участвующие в развитии и поддержании адаптивного иммунитета, образуются из гемопоэтических предшественников в костном мозге в течение всей жизни человека, участвуют в поддержании иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам) [9, 10]. Установлено, что нарушения В-клеточной ко-стимуляции Т лимфоцитов играют фундаментальную роль в развитии аутоиммунных патологических реакций и могут развиваться на самых ранних стадиях патологического процесса до клинической манифестации заболевания [11]. Накопление фактов, свидетельствующих об участии В клеток в патогенезе ревматоидного артрита, вытесняет сегодня классическую теорию, что ревматоидный артрит — это, главным образом, Т-клеточное аутоиммунное заболевание [12]. Показано, что В клетки также могут представлять антиген CD4+ Т лимфоцитам. Более того, получены новые доказательства того, что В клетки могут оказывать провоспалительное действие путем высвобождения цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО) α и интерлейкин (ИЛ) 1, наряду с секрецией ИЛ 6 и ИЛ 10, замыкающих цепочку ответных реакций на В-клеточную стимуляцию, что провоцирует хроническое воспаление [13–17].

Первичный вклад В клеток в иммунопатогенез ревматоидного артрита не вполне ясен, хотя предполагается несколько механизмов [18]. В лимфоциты играют важную роль в иммунном ответе и не являются только пассивными реципиентами сигналов, способствующих диф-

ференцировке антителопродуцирующих плазматических клеток. Обнаружено, что наряду с традиционной ролью антигенпрезентирующих клеток и предшественников антителопродуцирующих плазматических клеток, В клетки регулируют функции антигенпрезентирующих клеток и Т клеток, способствуют высвобождению цитокинов и образуют пары рецептор-лиганд, что ранее считалось функцией исключительно других типов клеток [19, 20].

Нарушение созревания В клеток приводит к их генерации, активации и дифференцировке; клональная экспансия В клеток — к секреции патогенных аутоантител [21]. Растворимые антитела, секретируемые плазматическими клетками — финальные медиаторы гуморального иммунного ответа — являются патогенными при ревматоидном артрите [22]. Роль аутореактивных В клеток не ограничивается секрецией патогенных аутоантител, в нее вовлечены и другие В-клеточные функции, в число которых входит поддержание активности Т клеток в качестве антиген-представляющих клеток или в качестве непосредственных участников местного воспаления [23]. Многие этапы участия В клеток в патогенезе ревматоидного артрита и их критическая роль подтверждаются клиническим улучшением течения заболевания после проведения специфического подавления В-клеточной популяции CD20+ аутоантителами [13]. Технология подавления В клеток при ревматоидном артрите уже клинически апробирована. Первым анти-В клеточным препаратом, разрешенным к применению в клинической практике, является ритуксимаб.

Ритуксимаб — химерные анти-CD20 моноклональные антитела, полученные генно-инженерным путем и одобренные в качестве терапии рецидивирующей илистойкой к терапии низкоккачественной или фолликулярной CD20+ В-клеточной неходжкинской лимфомы. CD20 — это В-клеточный поверхностный антиген, экспрессируемый только пре-В клетками и зрелыми В клетками. Он отсутствует на стволовых клетках и исчезает перед дифференцировкой В клеток в плазматические клетки. CD20 действует как кальциевый канал и через внутриклеточные сигналы регулирует клеточную пролиферацию и дифференцировку [24, 25]. Связывание CD20 моноклональными антителами подавляет пролиферацию и дифференцировку В клеток. Экстенсивное перекрестное связывание пар лиганд-рецептор вызывает поток кальция внутрь клетки с последующей гибелью В клетки путем апоптоза [24].

Лечение препаратом ритуксимаб вызывает селективное уменьшение популяции CD20+ В клеток от ранних пре-В клеток до зрелых В клеток, сохраняя при этом другие клеточные линии, стволовые, про-В клетки и плазматциты [26]. Терапевтическое значение такой селективности состоит в том, что популяция стволовых клеток не уменьшается. Таким образом, не прекращается восстановление В клеток и сохраняется секреция иммуноглобулинов плазматцитами, в результате происходит селективное подавление клеток-эффекторов без иммуносупрессии [26].

В 1997 г. ритуксимаб был одобрен FDA для лечения рецидивирующей фолликулярной неходжкинской лимфомы, в виде 4-недельного протокола внутривенного введения в дозе 375 мг/м² в нед, с общим уровнем ответа почти 50% и небольшой токсичностью [25, 27, 28]. С тех пор этот препарат стал применяться для лечения ревматоидного артрита, системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунной гемолитической



анемии, иммунной тромбоцитопенической пурпury, гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита, дерматомиозита [29–42].

Интерес к применению ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях был вызван сообщением об успехе терапии препаратом у 5 пациентов с ревматоидным артритом, бывших до этого резистентными ко многим средствам, модифицирующим заболевание и вызывающим ремиссию. После 3-недельного курса лечения высокими дозами глюкокортикоидов, трех инфузий ритуксимаба и двух введений циклофосфида у всех больных достоверно снизилась активность ревматоидного артрита [43]. Поразительно, что у всех пациентов был достигнут 50% ответ по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР 50), а у троих из пяти — 70%-й ответ (АКР 70). Основываясь на успехе проведенного исследования, было начато более масштабное рандомизированное испытание ритуксимаба с двойным слепым контролем у 161 пациента с серопозитивным ревматоидным артритом [44–46]. Результаты исследования показали, что ритуксимаб — одно из новых иммуномодулирующих средств, направленных на специфическую мишень иммунной системы. Несмотря на отсутствие формальных рекомендаций, ритуксимаб применяется для лечения различных устойчивых к терапии аутоиммунных ревматических заболеваний, демонстрируя хороший эффект и безопасность.

В настоящее время проведены многочисленные исследования, подтверждающие высокую эффективность ритуксимаба при ревматоидном артрите у взрослых пациентов, как у больных, резистентных к терапии «стандартными» иммунодепрессантами, так и ингибиторами ФНО α [8, 14, 17, 22, 26, 43, 45, 46]. Результаты исследования показали, что ритуксимаб является чрезвычайно перспективным препаратом для лечения наиболее тяжелых форм РА, внедрение которого в широкую клиническую практику позволит улучшить прогноз у многих пациентов, страдающих этим заболеванием [8, 14, 17, 22, 26, 43, 45, 46].

В 2005 г. впервые в мировой детской ревматологической практике в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН было начато исследование эффективности и безопасности терапии ритуксимабом у пациентов с различными вариантами ЮРА. Оценивалась эффективность 24-недельного курса лечения ритуксимабом у 33 больных. Результаты исследования показали, что ритуксимаб обладает выраженным терапевтическим эффектом у больных с системным и суставным вариантами ЮРА, торпидных к терапии инфликсимабом и стандартным противоревматическим препаратам. У 52% больных через полгода препарат индуцировал развитие клинико-лабораторной ремиссии, у остальных пациентов сохранялась умеренная или высокая активность заболевания, что явилось основанием для продолжения исследования [47, 48].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности повторных курсов лечения ритуксимабом у детей с тяжелым рефрактерным ЮРА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 55 детей с ЮРА: 30 девочек и 25 мальчиков в возрасте от 2,3 до 17 лет (табл. 1). Из них подавляющее большинство составили дети с системным вариантом заболевания — 46 (83%) человек. Средняя длительность болезни составила $4,5 \pm 1,4$ года, большинство пациентов заболели в дошкольном воз-

Таблица 1. Характеристика больных ЮРА, включенных в исследование

Показатель	Значение ($n = 55$)
Девочки/мальчики	30/25
Возраст, годы	$9,3 \pm 2,1$
Длительность заболевания, годы	$4,5 \pm 1,4$
Возраст дебюта, годы	$4,9 \pm 1,6$

расте — средний возраст дебюта составил $4,9 \pm 1,6$ лет (см. табл. 1).

Диагноз ЮРА устанавливался на основании диагностических критериев АКР (Американская коллегия ревматологов) [49].

Дизайн исследования: открытое проспективное исследование.

Критерии включения в исследование:

- тяжелый ЮРА;
- длительность болезни более 1 года;
- наличие активного суставного синдрома;
- непрерывное рецидивирование системных проявлений;
- неэффективность терапии глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и, по меньшей мере, двумя иммунодепрессантами с обязательным использованием метотрексата;
- неэффективность терапии ингибиторами ФНО α , побочные эффекты и развитие вторичной неэффективности анти-ФНО α терапии.

Критерии исключения из исследования:

- повышение уровней сывороточной концентрации мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ;
- наличие очагов острой инфекции и обострение хронической инфекции, положительная туберкулиновая проба (реакция Манту с 2 ТЕ).

Всем больным проведено стандартное клинико-лабораторное обследование. Контроль уровня гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови осуществлялся 1 раз в 2 нед. Концентрацию IgA, IgM, IgG, ревматоидного фактора, С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли ежемесячно. Контроль клинического анализа мочи осуществлялся 1 раз в 2 нед. Измерение артериального давления проводилось ежедневно.

В ходе исследования определялись число припухших, болезненных суставов, суставов с нарушением функции, число системных проявлений заболевания.

Функциональную активность пациентов оценивали в соответствии с критериями Штейнброккера: функциональный класс (ФК) I — полная сохранность выполнения ежедневной нагрузки без ограничения, ФК II — адекватная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, несмотря на определенные трудности, ФК III — ограниченная возможность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, ФК IV — полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по критериям улучшения АКР — АКР30, АКР50, АКР70.

Эти критерии учитывают следующие показатели: оценка пациентом (родителями) общего состояния здоровья, оценка врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), функциональная способность по опроснику CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений) и СОЭ.

Основным показателем эффективности терапии считалась частота достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии заболевания. Неактивная фаза болезни устанавливалась на основании отсутствия активного синовита, системных проявлений заболевания, нормальном показателе СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, а также отсутствии активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Ремиссия устанавливалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии на фоне проводимой терапии в течение 6 последовательных месяцев [49].

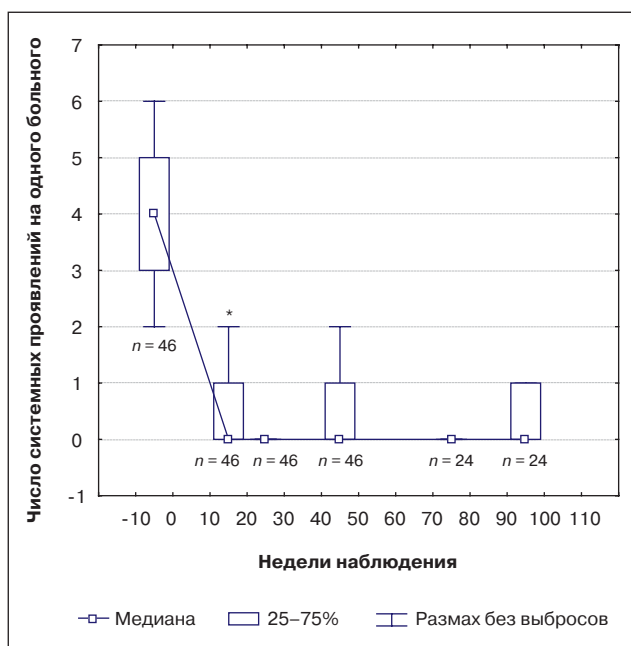
При включении в исследование у большинства детей суставной синдром носил полиартикулярный характер (табл. 2). У всех пациентов с системным вариантом заболевания отмечались внесуставные проявления болезни, причем среди них значительную долю занимали такие опасные для жизни клинические симптомы, как фебрильная лихорадка (у 75% больных), кардит и полисерозит (у 20% пациентов). Лимфаденопатия отмечалась у 90% детей, пятнисто-папулезные высыпания — у 55%, гепатомегалия — у 40%, спленомегалия — у 20% больных. На момент включения в исследование число системных проявлений на одного больного составило $3,6 \pm 1,4$ (см. табл. 2, рис. 1 и 2).

Нарушений функциональной способности (ФК I) не было лишь у 15% пациентов, включенных в исследование.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ЮРА на момент включения в исследование

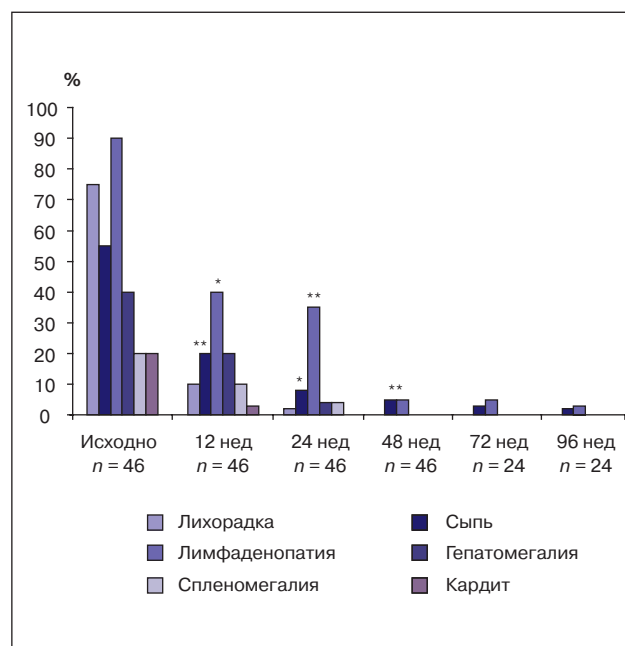
Показатель	Значение (n = 55)
Клинический вариант ЮРА, абс.	46
• системный	7
• полиартикулярный	7
• олигоартикулярный	2
Серопозитивные по ревматоидному фактору, абс.	2
Число припухших суставов	$8,2 \pm 2,4$
Число болезненных суставов	$11,8 \pm 2,4$
Число суставов с нарушением функции	$12,0 \pm 2,5$
Число системных проявлений на одного больного	$3,6 \pm 1,4$
СОЭ, мм/ч	$50,2 \pm 10,6$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{мл}$	$14,7 \pm 5,11$
Тромбоциты, $\times 10^{12}/\text{мл}$	689 ± 87
Гемоглобин, г/л	$95 \pm 13,6$
СРБ, мг%	$8,7 \pm 5,21$
Активность заболевания	
• умеренная	10%
• высокая	90%
Функциональный класс	
• I	15%
• II	35%
• III	40%
• IV	10%

Рис. 1. Динамика числа системных проявлений на одного больного у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



Примечание.
* — $p < 0,001$.

Рис. 2. Динамика системных проявлений на фоне лечения ритуксимабом



Примечание.
* — $p < 0,001$; ** — $p < 0,0001$.



У 35% детей функциональные нарушения не сопровождались ограничением способности к самообслуживанию (ФК II), у 40% функциональные нарушения сопровождались ограничением способности к самообслуживанию, что соответствовало ФК III. Развитие анкилозов в суставах отмечалось у 10% детей, эти пациенты полностью потеряли способность к самообслуживанию (ФК IV) (см. табл. 2).

Высокая клиническая активность болезни сопровождалась общевоспалительной реакцией. В клиническом анализе крови у 95% больных наблюдались гипохромная анемия, у 75% — нейтрофильный лейкоцитоз, у 81% детей — тромбоцитоз. Средняя СОЭ превышала нормальные значения в 10 раз, а сывороточная концентрация СРБ у ряда пациентов — в 20 раз (см. табл. 2).

Таким образом, в исследование вошли пациенты с активным суставным синдромом, тяжелыми системными проявлениями, высокими лабораторными показателями активности и нарастающей инвалидизацией.

Предшествующая терапия

Всем пациентам, включенным в исследование, до начала лечения ритуксимабом проводилась противоревматическая терапия в различных режимах.

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания, по месту жительства в территориальном медицинском учреждении 60% детей был назначен преднизолон для орального приема в дозе от 10 до 30 мг/сут, все пациенты лечились пульс-терапией метилпреднизолоном. До начала лечения ритуксимабом 85% больных проводились внутрисуставные пункции с глюкокортикоидами от 1 до 10 раз в год. Также все дети лечились НПВП.

До лечения ритуксимабом антиФНО-терапию инфликсимабом получали 25 больных в средней дозе $6,5 \pm 3,0$ мг/кг на введение (от 4,5 до 12,5 мг/кг на введение), из них 19 детей — с системным вариантом ЮРА, 6 — с поли- или олигоартритом. У 12 пациентов с системным ЮРА после 1–3 инфузии инфликсимаба был зафиксирован хороший ответ, однако впоследствии в среднем через $4,2 \pm 0,6$ мес отмечено развитие резистентности к ингибитору ФНО; 5 пациентам с системным вариантом ЮРА антицитокиновая терапия была прекращена в связи с неэффективностью, 8 больным — в связи с развитием побочных эффектов. Среди больных с суставным вариантом ЮРА у 5-ти была отмечена неэффективность антиФНО-терапии, у 1 ребенка развилась толерантность к инфликсимабу. Все дети лечились инфликсимабом на фоне приема метотрексата в средней дозе $16,4 \pm 2,1$ мг/м² поверхности тела в неделю.

Фоновая терапия

Инфузии ритуксимаба проводились на фоне приема иммунодепрессантов (табл. 3). Длительность приема иммунодепрессантов на момент начала анти-В-клеточной терапии составляла от 3 мес до 6,5 лет.

Схема введения ритуксимаба

Ритуксимаб назначался по следующей схеме: внутривенные инфузии проводились 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение. Препарат вводился со скоростью 2 мл/мин. При необходимости предварительно осуществлялось внутривенное введение метилпреднизолона

Таблица 3. Характеристика фоновой терапии у больных ЮРА на момент включения в исследование

Препарат	Число больных	Доза препарата
Метотрексат (мг/м ² в нед)	7	$19,4 \pm 5,2$
Метотрексат (мг/м ² в нед) Циклоспорин (мг/кг)	23	$18,6 \pm 4,9$ $4,2 \pm 0,5$
Преднизолон (мг/кг в сут) Метотрексат (мг/м ² в нед) Циклоспорин (мг/кг)	25	$0,34 \pm 0,17$ $19,4 \pm 5,2$ $4,2 \pm 0,5$

в дозе 100 мг. Применение ритуксимаба было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Перед началом лечения родители детей и дети в возрасте старше 10 лет давали письменное информированное согласие.

Ритуксимаб вводился по представленной выше схеме один раз в 24 нед после проведения контрольного обследования. Показаниями к повторным курсам лечения ритуксимабом были некупирующиеся системные проявления, наличие суставов с активным артритом (с болью и/или припухлостью и/или скованностью), а также повышение СОЭ и концентрации СРБ в сыворотке крови через 24 нед после курса лечения препаратом.

Один курс лечения ритуксимабом проведен 55 пациентам, 2 — 54-м, 3 курса — 42-м, 4 курса — 25 детям.

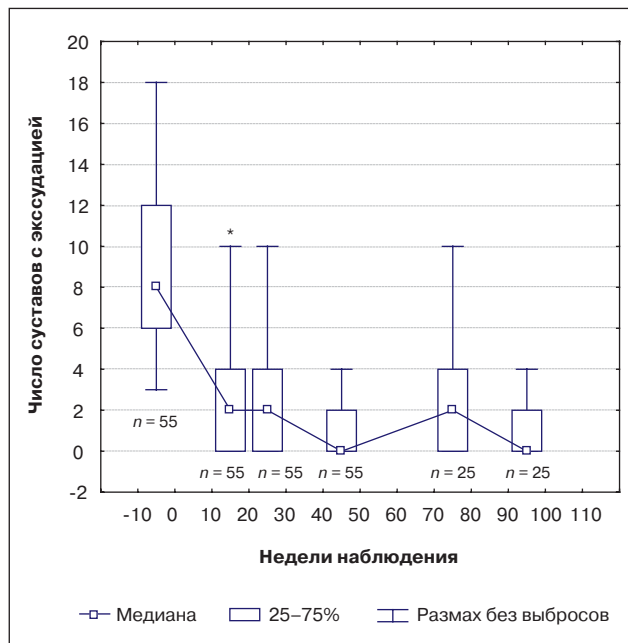
Анализ эффективности лечения проводился через 12, 24, 48 нед у 55 детей и через 72 и 96 нед — у 25 больных.

Для оценки элиминации В-клеток у больных, лечившихся ритуксимабом, проводилось определение В-клеток крови в реакции прямой иммунофлюоресценции методом проточной цитометрии. Использовались прибор и реактивы BD Biosciences (США), проточный цитометр FACSCalibur, программа сбора и обработки информации CellQuest. Из венозной крови, взятой с антикоагулянтом К₂ЭДТА, путем центрифугирования на градиенте плотности фиколл-верографина с удельным весом 1077 выделялась фракция мононуклеаров. Далее проводилось окрашивание с моноклональным антителом к рецептору CD20, конъюгированным с флюорохромом PE (CD20 PE-labeled). Выделение лимфоидного региона проводилось по данным лазерного светорассеяния и высоко интенсивной экспрессии CD45 (laser scattering and CD45 high intensity expression), число событий в регионе составляло не менее 5000. Далее в этом регионе определялся процент CD20+ клеток. Для более точной оценки числа В-клеток определялся также процент лимфоцитов с другими В-линейными маркерами (CD19, CD22), во всех случаях получены хорошо согласующиеся цифры.

Статистическую обработку проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение или в виде медианы (25; 75 процентиля). Изменения количественных признаков в ходе лечения оценивали с помощью теста сопряженных пар Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

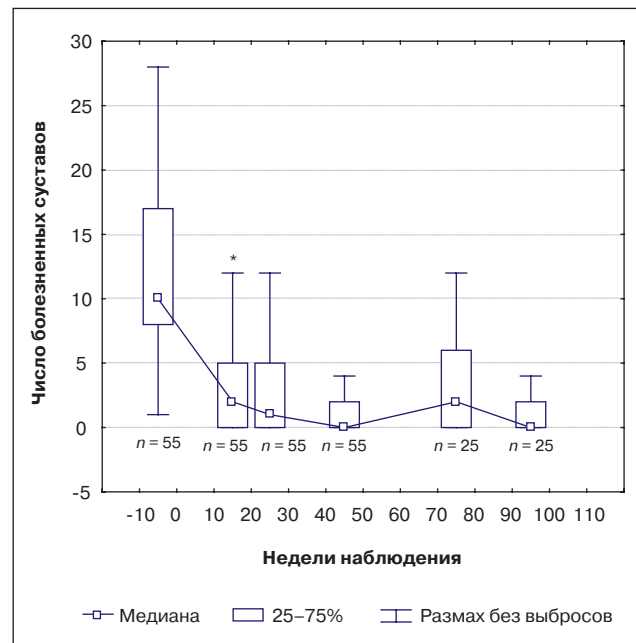


Рис. 3. Динамика числа суставов с экссудацией у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



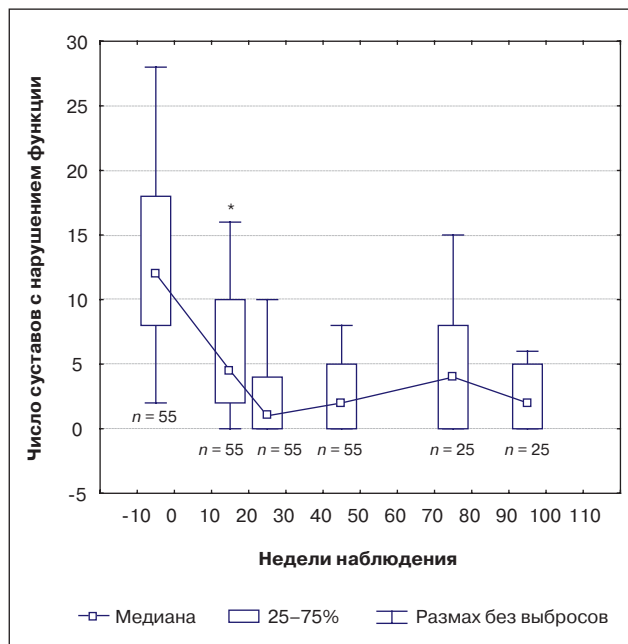
Примечание.
* — $p < 0,001$.

Рис. 4. Динамика числа болезненных суставов у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



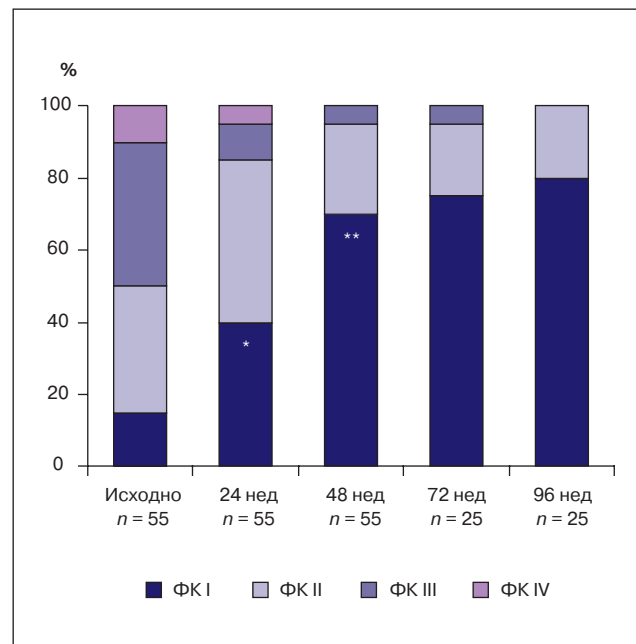
Примечание.
* — $p < 0,001$.

Рис. 5. Динамика числа суставов с нарушением функции у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



Примечание.
* — $p < 0,001$.

Рис. 6. Динамика функциональной активности у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



Примечание.
* — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение ритуксимабом обеспечивало статистически достоверную и выраженную положительную динамику показателей активности суставного синдрома, системных проявлений и лабораторных показателей активности заболевания.

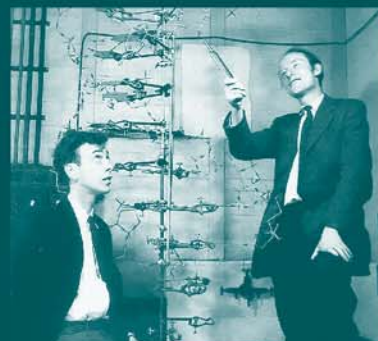
Уже через 12 нед после начала терапии ритуксимабом отмечено статистически значимое уменьшение числа системных проявлений ЮРА (рис. 1). У всех больных удалось купировать такие опасные для жизни проявления, как кардит и полисерозит. Значительно уменьшилось число пациентов с высыпаниями на коже (с 55% исходно

Исторический прорыв в лечении ревматоидного артрита

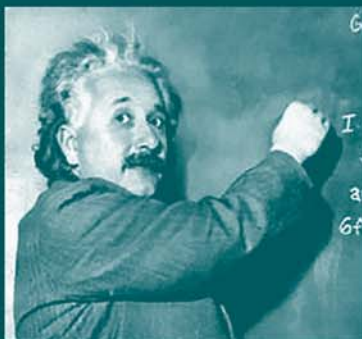


1475 – Леонардо да Винчи
сделал эскиз винтового
летательного аппарата

XXI
век



1953 – Джеймс Уотсон
и Фрэнсис Крик
открыли структуру ДНК



1905 – Альберт Эйнштейн
создал частную теорию
относительности



1961 – Юрий Гагарин
совершил первый
полет в космос



МАБТЕРА®
— РИТУКСИМАБ —

Создавая историю – достигаем успеха

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





до 10% через 12 нед от начала лечения; $p < 0,001$). Размеры печени и селезенки нормализовались у 80% пациентов. Подъемы температуры прекратились у 91% больных, субфебрильная лихорадка сохранялась лишь у 5 (9%) пациентов (рис. 2).

В течение двух лет наблюдения за больными, лечившимся ритуксимабом, было выявлено, что лимфаденопатия сохранялась у 8% пациентов, высыпания — у 9%, гепато/спленомегалия — у 6%. Подъемы температуры продолжались у 2 больных. Кардита и других экстраартикулярных проявлений через 24 нед зафиксировано не было ни у одного пациента. К 48 нед наблюдения число системных проявлений на одного больного составляло $0,5 \pm 0,4$, этот показатель практически не изменился к 72 и 96 нед наблюдения (см. рис. 1 и 2).

Анализ динамики показателей активности суставного синдрома выявил, что уже к 12 нед статистически значимо уменьшилось число суставов с экссудацией (с $8,2 \pm 2,4$ исходно до $4,0 \pm 1,6$ через 12 нед лечения; $p < 0,001$). К 24 нед число суставов с экссудацией уменьшилось до $3,2 \pm 1,3$, а к 72 нед составило $2,1 \pm 0,7$ (рис. 3). Такая же тенденция отмечалась при оценке нарушения функции и болезненности суставов. Через 12 нед лечения статистически значимо уменьшилось число суставов с болью и нарушением функции (рис. 4 и 5). К 24 и 72 нед наблюдения число суставов с болью уменьшилось в 3,5 раза, число суставов с нарушением функции — в 4 раза ($p < 0,001$).

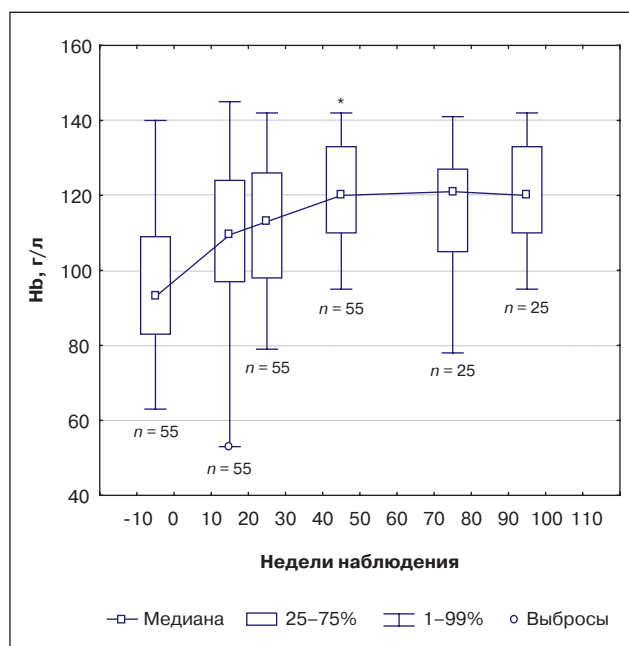
Оценка влияния терапии ритуксимабом на выраженность суставного синдрома показала, что через 24 нед от начала лечения ритуксимабом у 65% больных перестали выявляться суставы с активным артритом, а через 48 нед терапии у 52% больных развилась ремиссия суставного синдрома, которая сохранялась и в дальнейшем.

Наряду с уменьшением числа опухших и болезненных суставов, а также суставов с ограничением функции, у больных, включенных в исследование, наблюдалось значительное улучшение функциональной способности пораженных суставов (рис. 5). Уже через 12 нед от начала лечения ритуксимабом у 40% пациентов движения в суставах полностью восстановились (ФК I). У 45% детей ограничения движений сохранялись, но без нарушения способности к самообслуживанию (ФК II), у 10% больных самообслуживание страдало (ФК III). Через 24 нед после начала терапии у 30% пациентов сохранялись ограничения движений в суставах без нарушения способности к самообслуживанию, что позволило им вести нормальный образ жизни. Ограничения к самообслуживанию наблюдались лишь у 2 (3%) больных. Полностью восстановились движения в суставах у 39 (70%) детей (рис. 6).

Терапия ритуксимабом также повлияла на лабораторные показатели активности заболевания. Уже через 12 нед от начала лечения отмечено статистически значимое повышение уровня гемоглобина (рис. 7), снижение числа тромбоцитов и нормализация их уровня к 48 нед терапии (рис. 8); снижение СОЭ и ее нормализация у 70% больных через 24 нед лечения (рис. 9). Наряду со снижением СОЭ отмечено статистически значимое снижение концентрации СРБ в сыворотке крови. До начала лечения средняя сывороточная концентрация СРБ в сыворотке крови превышала нормальное значение в 14,5 раз. К 12 нед лечения ритуксимабом средний сывороточный уровень СРБ снизился в 3 раза, к 48 нед этот показатель нормализовался у 75% больных (рис. 10).

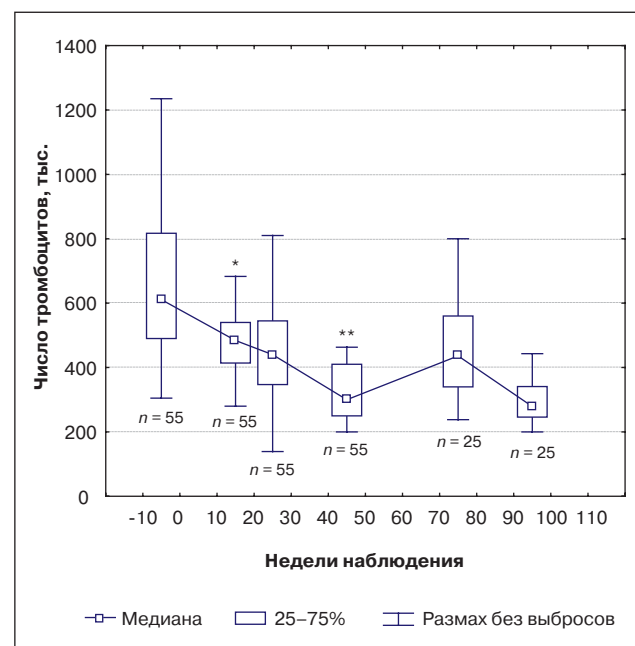
При оценке эффективности по критериям АКР после первого курса терапии ритуксимабом 30% улучшение было достигнуто 98% больных. Половина пациентов достигли критерия АКР50, а 40% — показателя АКР70. После

Рис. 7. Динамика уровня гемоглобина в периферической крови у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



Примечание.
* — $p < 0,001$.

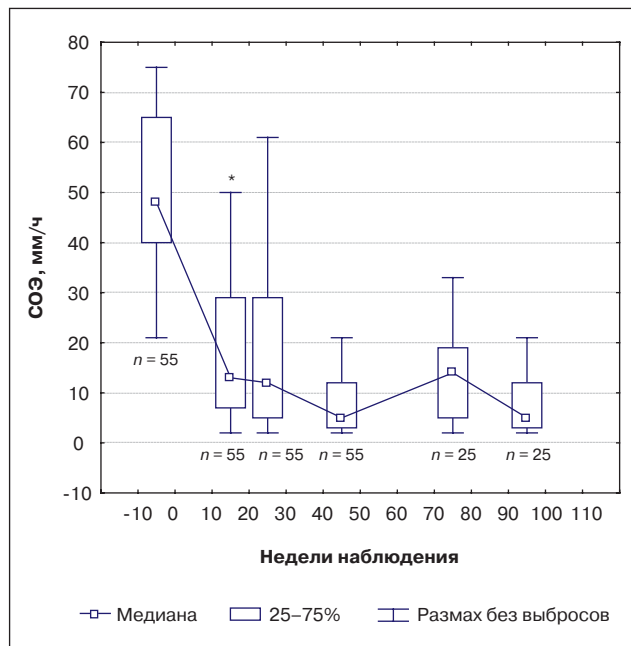
Рис. 8. Динамика числа тромбоцитов в периферической крови у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



Примечание.
* — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.

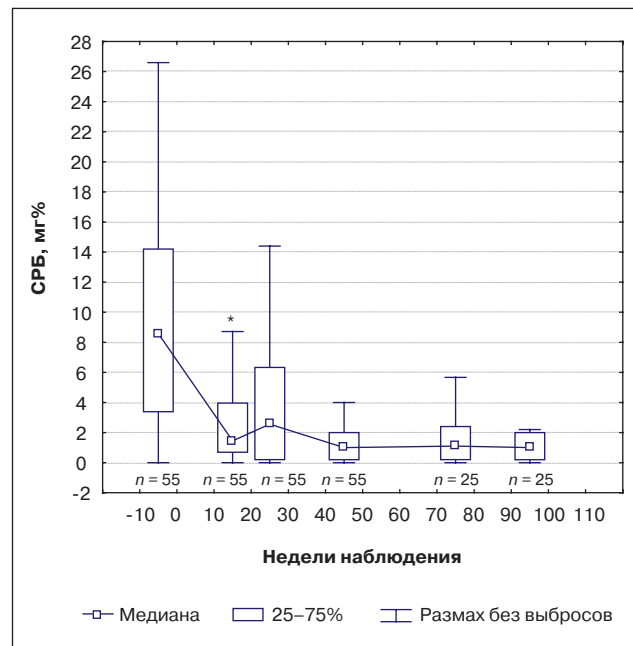


Рис. 9. Динамика CO_2 у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



Примечание.
* — $p < 0,001$.

Рис. 10. Динамика сывороточной концентрации СРБ у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



Примечание.
* — $p < 0,001$.

Рис. 11. Эффективность повторных курсов ритуксимаба по критериям АКР у больных ЮРА, включенных в исследование

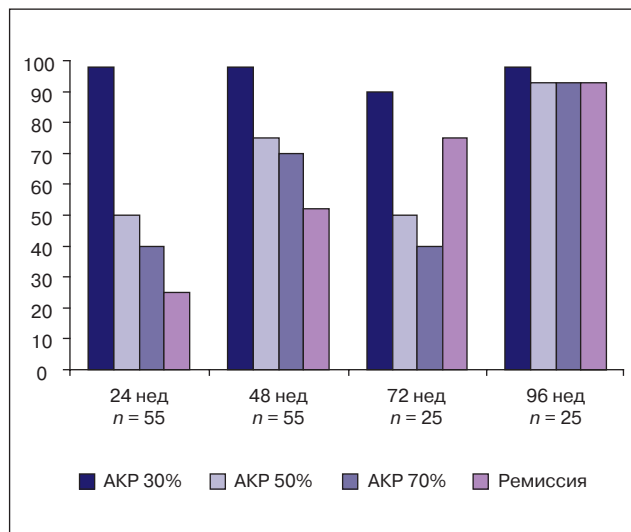
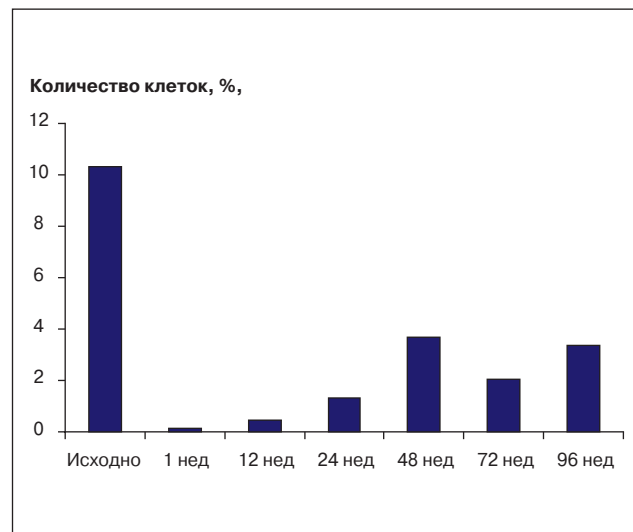


Рис. 12. Эффект элиминации В клеток у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



второго курса лечения у большинства пациентов сохранялось улучшение по критерию АКР30, а у 70% детей был достигнут показатель АКР70. После четвертого курса терапии ритуксимабом 93% пациентов соответствовали критерию 50 и 70% улучшения (рис. 11).

В целом, анализ эффективности ритуксимаба у 55 больных показал, что через 24 нед лечения ремиссия заболевания была достигнута у 25% больных, а через 48 нед — у 52% пациентов. В течение 2 лет наблюдались 25 больных, 11 (44%) пациентов продолжали находиться в ремиссии, у 14 (56%) больных отмечалось

повышение активности заболевания на 72 нед, что, как правило, проявлялось ограниченным суставным синдромом и незначительным повышением лабораторных показателей активности (см. рис. 3–5, 8, 9). Обострения тяжелых системных проявлений, полиартрита с выраженным нарушением функции не наблюдалось ни у одного больного.

Всем больным с обострением заболевания был проведен 4 курс лечения ритуксимабом. К 96 нед наблюдения ремиссия заболевания была зарегистрирована у 24 (93%) больных (рис. 11).



Лабораторный контроль эффекта элиминации В лимфоцитов крови

Средний исходный уровень В лимфоцитов (определен у 48 детей) составил $10,3 \pm 0,9\%$. С учетом возрастных колебаний нормального уровня В клеток индивидуальные показатели у всех детей соответствовали нижней границе возрастной нормы или были умеренно снижены (рис. 12). Корреляции уровня В клеток с активностью болезни не отмечалось.

Определение уровня CD20+ лимфоцитов в течение первой недели (проведено у 36 детей) после начала введения ритуксимаба показало эффект практически полной элиминации В клеток. Средний уровень CD20+ лимфоцитов составил $0,14 \pm 0,05\%$.

При исследовании через 12 нед терапии ($n = 42$) средний уровень CD20+ клеток составил $0,45 \pm 0,15\%$, что также указывало на их практически полную элиминацию из периферического кровотока. Восстановление уровня В клеток до 6% отмечено только у 1 пациента.

Через 24 нед ($n = 44$) в циркуляции определялись единичные В лимфоциты, их средний уровень составил $1,34 \pm 0,33\%$. Некоторое увеличение числа В клеток в пределах 3,6–5,0% отмечено у 4 обследованных детей. Через 48 нед ($n = 35$) отмечено отчетливое повышение уровня В клеток, среднее значение которого составило $3,7 \pm 0,9\%$, при этом у 8 больных зарегистрировано восстановление уровня В лимфоцитов до 7–20%.

Через 72 нед ($n = 25$) средний уровень В клеток после очередного введения ритуксимаба снизился и составил $1,5 \pm 0,7\%$, при этом у 4 детей отмечено их незначительное повышение до 4–6%, а у 1 пациента — до 16%.

Через 96 нед ($n = 19$) средний уровень В клеток оставался значительно сниженным — $3,3 \pm 1,0\%$ (см. рис. 12), однако у 4 пациентов уровень клеток восстановился до уровня 13%.

Нежелательные эффекты от терапии ритуксимабом

В процессе оценки нежелательных эффектов терапии ритуксимабом было выделено 2 группы реакций — трансфузионные (во время введения препарата) и отдаленные (зарегистрированные после инфузии препарата).

Трансфузионные реакции наблюдались у 30% детей во время первого курса терапии ритуксимабом, у 17% — второго, у 12% — третьего, у 9% больных во время четвертого курса лечения. К трансфузионным реакциям относились тошнота, рвота, аллергическая сыпь, боль в животе, гриппоподобный синдром (быстрое повышение температуры тела до фебрильных и гектических цифр с ознобом), снижение и повышение артериального давления, головная боль, приступ удушья и боли в спине (табл. 4). Такие трансфузионные реакции как аллергическая сыпь, тошнота, рвота, головная боль купировались после снижения скорости введения препарата и применения симптоматических средств. Гриппоподобный синдром, приступ удушья и снижение АД являлись показанием для внутривенного введения глюкокортикоидов. После купирования трансфузионной реакции инфузия ритуксимаба была продолжена.

Необходимо отметить, что частота трансфузионных реакций уменьшалась при повторных введениях препарата. Отдаленные побочные эффекты зарегистрированы у 55% пациентов (табл. 5). К отдаленным нежелательным явлениям относились развитие инфекционных осложнений, среди них наиболее часто отмечалось развитие инфекции ЛОР-органов (аденоидит, синусит, отит), обострение герпетической инфекции, инфекции кожных покровов (стрепто- и стафилодермия), острая очаговая пневмония. Этиологические факторы пневмонии были выявлены у 5 (62%) больных, к ним относились *Pneumocystis carinii*, а также ассоциация пневмоцистной и микоплазменной инфекции. При выявлении пневмоцистной инфекции больные лечились триметопримом в сочетании с ко-тримоксазолом, при ассоциации с хламидийной и микоплазменной инфекцией назначался кларитромицин. В случаях, когда этиологический фактор пневмонии выявлен не был, больным проводилось лечение антибиотиком широкого спектра действия из группы цефалоспоринов — цефтриаксоном.

Среди отдаленных последствий введения ритуксимаба особое место занимает развитие нейтропении. Нейтропения наблюдалась у 30% пациентов. Нейтропения развивалась в сроки от 6 до 28 нед от начала лече-

Таблица 4. Трансфузионные реакции на введение ритуксимаба у больных ЮРА, включенных в исследование

Показатель	Число больных			
	1-й курс	2-й курс	3-й курс	4-й курс
Тошнота, рвота	13	3	2	–
Аллергическая сыпь	4	1	2	1
Боль в животе	3	2	1	–
Гриппоподобный синдром	2	1	1	–
Снижение артериального давления	–	–	–	1
Повышение артериального давления	–	–	–	–
Приступ удушья	2	1	–	–
Головная боль	2	1	–	1
Боль в спине	2	–	–	1
Всего	17	9	6	4





ния. Минимальное число нейтрофилов составляло 500 в 1 мкл (см. табл. 5). В случае развития нейтропении детям проводилось введение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора из расчета 5 мкг/кг.

У 11 (20%) пациентов также отмечалось снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов класса IgM и IgG ниже пограничных значений (см. табл. 5). Минимальное значение сывороточной концентрации IgM составило 18 мг% (норма от 52 мг%), IgG — 384 мг% (норма от 675 мг%). После первого введения ритуксимаба снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов отмечено у 4 пациентов, после второго курса — у троих детей. После третьего и четвертого курсов стойкое снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов отмечено у 4-х больных. Всем пациентам, у которых отмечалось снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов, с заместительной целью вводился человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, обогащенный IgM.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что ритуксимаб высоко эффективен у больных тяжелым ЮРА, в том числе у детей с системным вариантом болезни. Препарат индуцирует ремиссию таких опасных для жизни экстраартикулярных проявлений, как кардит, серозит, лихорадка, пневмонит уже к 12 нед после начала лечения. На фоне терапии статистически значимо снижаются как клинические, так и лабораторные показатели активности заболевания (СОЭ, число тромбоцитов, лейкоцитов, сывороточная концентрация СРБ); растет уровень гемоглобина. После первого курса ремиссия процесса была достигнута у 25% больных. У 75% больных сохранялась активность заболевания, что явилось основанием для проведения повторных курсов лечения. Через год (48 нед) доля больных с ремиссией болезни составила 52%, через 1,5 года — 75%, а через 2 года — 93%.

Высокая эффективность препарата позволила не назначать преднизолон 30 пациентам, у которых были показания для пероральной кортикостероидной терапии перед началом лечения, и не повысить дозу преднизолона у 25 больных, получавших препарат в низких дозировках до начала исследования. С момента начала лечения ритуксимабом всем больным прекращено введение глюкокортикоидов в суставы и в течение всего периода наблюдения внутрисуставные инъекции не проводились.

Обострение заболевания, которое наблюдалось у 14 больных к 72 нед наблюдения, было нетяжелым и быстро купировалось после 4 курса лечения ритуксимабом.

Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность препарата нарастает от курса к курсу и сопровождается стойкой элиминацией В-клеток у 80% больных. Анализ динамики В-лимфоцитов крови на фоне лечения ритуксимабом показал, что до назначения препарата, несмотря на очень высокую активность болезни, уровень В-клеток соответствовал нижней границе возрастной нормы или был умеренно снижен, что, возможно, связано с длительной иммуносупрессивной терапией, которая проводилась подавляющему большинству детей в те-

Таблица 5. Отдаленные нежелательные эффекты терапии ритуксимабом у больных ЮРА, включенных в исследование

Показатель	Число больных
Инфекции ЛОР-органов, всего	8
• аденоидит	4
• синусит	1
• отит	3
Инфекции кожных покровов, всего	6
• стрептодермия	4
• стафилодермия	2
Герпетическая инфекция	4
Острая пневмония, всего	8
• пневмоцистная	3
• пневмоцистная + микоплазменная	2
• этиологический фактор не установлен	3
Нейтропения, всего	17
Число нейтрофилов $\times 10^9/\text{л}$	
• < 500	3
• 500–999	5
• 1000–1499	9
Снижение сывороточной концентрации IgM и IgG	11
Всего	30

ние длительного времени до начала лечения ритуксимабом. Эффект полной элиминации В-клеток наблюдался через 1 нед после первого курса лечения препаратом и сохранялся через 24 нед у 91%, через 48 нед — у 78%, через 72 нед — у 80%, через 96 нед — у 79% пациентов. У остальных больных отмечалось повышение уровня В-клеток, однако четких корреляций между нарастанием уровня В-клеток крови и обострением заболевания выявлено не было. Частота трансфузионных реакций на введение препарата уменьшается, но риск развития инфекционных осложнений, нейтропении и снижения сывороточной концентрации IgG и IgM требует контроля за пациентом и проведения, при необходимости, антибактериальной, заместительной терапии, а также введения гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора.

В целом, результаты 2-х летнего исследования показали, что ритуксимаб высоко эффективен у больных самыми тяжелыми вариантами ЮРА, рефрактерными к лечению глюкокортикоидами, метотрексатом, циклоспорином, комбинированной иммуносупрессивной терапии, а также антиФНО-терапии. Препарат индуцирует ремиссию суставного синдрома и экстраартикулярных проявлений без назначения преднизолона *per os*, что позволяет избежать развития тяжелых, необратимых осложнений глюкокортикоидной терапии. Учитывая, что на фоне лечения ритуксимабом сохраняется риск развития отдаленных нежелательных явлений, терапия препаратом и наблюдение за пациентом может проводиться только в специализированном учреждении.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gabriel S.E. The epidemiology of rheumatoid arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2001. — V. 27. — P. 269–281.
2. El-Gabalawy H.D., Lipsky P.E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? // *Arthritis Rheum.* — 2002. — V. 4 (Suppl. 3). — P. 297–301.
3. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в 21 век // *Клиническая медицина.* — 2005. — № 6. — С. 8–12.
4. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы // *PMЖ.* — 2006. — Т. 14, № 8. — С. 573–577.
5. Textbook of paediatric rheumatology. 5th Ed. / Cassidy J., Petty R., eds. — Elsevier Saunders, 2005.
6. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под общей ред. акад. РАМН, проф. Баранова А.А. — М., 2007. — С. 325–339.
7. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2000. — V. 43, № 8. — С. 1849–1857.
8. Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней // *Научно-практическая ревматология.* — 2008. — № 1 (приложение). — С. 3–10.
9. Kotzin B.L. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2005. — № 73. — P. 14–18.
10. Zhang Z., Bridges S.L. Jr. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2001. — V. 27. — P. 335–353.
11. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007 // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — V. 66. — P. 2–22.
12. Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите // *Клин. фармакол. терапия.* — 2006. — Т. 1, № 5. — С. 55–58.
13. Насонов Е.Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) // *PMЖ.* — 2006. — № 25. — С. 1778–1782.
14. Smolen J.S., Betteridge N., Breedveld F.C. et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — V. 66. — P. 143–150.
15. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L. et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents // *Arthritis Rheum.* — 2007. — V. 56. — P. 1417–1423.
16. Соловьев С.К., Котовская М.А., Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении системной красной волчанки // *PMЖ.* — 2005. — № 13. — С. 1731–1735.
17. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека // *PMЖ.* — 2007. — Т. 15, № 26. — С. 1958–1963.
18. 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.
19. Hansen A., Lipsky P.E., Dorner T. B cell lymphoproliferation in chronic inflammatory rheumatic diseases // *Nature Clin. Pract. Rheumatol.* — 2007. — № 3. — P. 561.
20. Youinou P., Jamin C., Saraux A. B-cell: a logical target for treatment of rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2007. — № 25. — P. 318–328.
21. Browning J.L. B cell move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment // *Nature Rev.* — 2006. — № 5. — P. 564–576.
22. Bizzaro N., Tozzoli R., Shoenfeld Y. Are we at stage to predict autoimmune rheumatic diseases? // *Arthritis Rheum.* — 2007. — V. 56. — P. 1736–1744.
23. Edwards J.C.W., Cambridge G., Leandro M.J. B cell depletion therapy in rheumatic disease // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2006. — № 20. — P. 915–928.
24. Shan D., Ledbetter J.A., Press O.W. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies // *Blood.* — 1998. — V. 91, № 5. — P. 1644–1652.
25. McLaughlin P., Grillo-Lopez A.J., Link B.K. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — V. 16. — P. 2825–2833.
26. Panayi G.S. B cell-directed therapy in rheumatoid arthritis — clinical experience // *J. Rheumatol. Suppl.* — 2005. — V. 73. — P. 19–24.
27. Plosker G.L., Figgitt D.P. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia // *Drugs.* — 2003. — V. 63. — P. 803–843.
28. Hainsworth J.D. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* — 2003. — V. 5 (Suppl. 4). — P. 12–16.
29. Anolik J.H., Campbell D., Felgar R.E. et al. The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* — 2003. — V. 48. — P. 455–459.
30. Bhat N.M., Lee L.M., van Vollenhoven R.F. et al. VH4–34 encoded antibody in systemic lupus erythematosus: effect of isotype // *J. Rheumatol.* — 2002. — V. 29. — P. 2114–2121.
31. Pugh-Bernard A.E., Silverman G.J., Cappione A.J. et al. Regulation of inherently autoreactive VH4–34 B cells in the maintenance of human B cell tolerance // *J. Clin. Invest.* — 2001. — V. 108. — P. 1061–1070.
32. Leandro M.J., Ehrenstein M.R., Edwards J.C. et al. Treatment of refractory lupus nephritis with B lymphocyte depletion // *Arthritis Rheum.* — 2003. — V. 48. — P. 378.
33. Patel K., Berman J., Ferber A. et al. Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura treatment with rituximab // *Am. J. Hematol.* — 2001. — V. 67. — P. 59–60.
34. Stasi R., Pagano A., Stipa E. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura // *Blood.* — 2001. — V. 98. — P. 952–957.
35. Berentsen S., Tjonnfjord G.E., Brudevold R. et al. Favorable response to therapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease // *Br. J. Haematol.* — 2001. — V. 115. — P. 79–83.
36. Quartier P., Brethon B., Philippet P. et al. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab // *Lancet.* — 2001. — V. 358. — P. 1511–1513.
37. Zecca M., Nobili B., Ramenghi U. et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children // *Blood.* — 2003. — V. 101. — P. 3857–3861.
38. Ruggerenti P., Chiurciu C., Brusegan V. et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — V. 14. — P. 1851–1857.
39. Levine T.D. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study // *Arthritis Rheum.* — 2005. — V. 52, № 2. — P. 601–607.
40. Xiao X., Heeringa P., Hu P. et al. Antineutrophil cytoplasmic auto-antibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice // *J. Clin. Invest.* — 2002. — V. 110. — P. 955–963.
41. Eriksson P. Short term outcome and safety in 5 patients with ANCA-positive vasculitis treated with rituximab. 11th International Vasculitis and ANCA Workshop 2003 // *Kidney Blood Pressure Res.* — 2003. — № 26. — P. 294.
42. Jayne D., Burns S., Smith K. A prospective, open label trial of B-cell depletion with rituximab in refractory systemic vasculitis. 11th International Vasculitis and ANCA Workshop 2003 // *Kidney Blood Pressure Res.* — 2003. — № 26. — P. 294.
43. Edwards J.C., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes // *Rheumatology.* — 2001. — V. 40. — P. 205–211.
44. Looney R.J., Anolik J., Sanz I. B cells as therapeutic targets for rheumatic diseases // *Current Opinion Rheumatol.* — 2004. — V. 16. — P. 180–185.
45. Stahl H.D., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Rituximab in RA: efficacy and safety from a randomized controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — V. 62. — P. 65.
46. Emery P., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Sustained efficacy at 48 weeks after a single treatment course of rituximab in patients with RA // *Arthritis Rheum.* — 2003. — V. 48. — P. 439.
47. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Семикина Е.Л., Акулова С.С. Опыт применения ритуксимаба у больной с системным ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — Т. 5, № 6. — С. 96–100.
48. 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.
49. Wallace C.A., Ruperto N., Giannini E. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // *J. Rheumatol.* — 2004. — V. 31, № 11. — P. 2290–2294.



М.Ф. Абрамова, С.Н. Новоселова, И.А. Степанова, А.С. Петрухин

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

Оценка клинических и гемодинамических нарушений при синдроме дисплазии соединительной ткани с аномалиями рефракции глаза у детей

Контактная информация:

Абрамова Марина Федоровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова д. 1, тел.: (495) 510-71-48

Статья поступила: 07.07.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

У 72 детей с аномалией рефракции глаза (миопия, гиперметропия, астигматизм) исследована церебральная и экстрацеребральная гемодинамика методами ультразвуковой доплерографии и дуплексного сканирования. Выявлены клинические и ультразвуковые проявления синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани: костные деформации, стигмы эмбриогенеза, вегетативная дисфункция, признаки ангиодистонии (изменение периферического сопротивления артерий, ускорение кровотока по глубоким венам мозга, изменения сосудов глазного дна, извитость позвоночных и внутренних сонных артерий). Полученные данные свидетельствуют о существенном значении сосудистого фактора при формировании офтальмологических нарушений (патологии рефракции глаза) у детей.

Ключевые слова: дети, дисплазия соединительной ткани, патология рефракции, ангиодистония, деформация брахиоцефальных артерий.

Дисплазия (*dis* — нарушение, *plasia* — развитие, образование) соединительной ткани — нарушение формирования указанной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах. Соединительная ткань определяет структурную целостность и форму органов и тканей. Она составляет около 50% массы тела человека. Такое распространение соединительной ткани определяет поли-

органность поражений и проявлений, развивающихся в результате ее дисплазии.

Дисплазия соединительной ткани проявляется несколькими синдромами: астеническим (астеническое телосложение, долихостеномелия, арахнодактилия), сосудистым (венозная недостаточность, варикозная болезнь), клапанным (например, пролапс митрального клапана),

M.F. Abramova, S.N. Novosyolova, I.A. Stepanova, A.S. Petrukhin

N.I. Pirogov Russian State medical University, Moscow

Evaluation of clinical and hemodynamic disorders in children with syndrome of connective tissue dysplasia and eye's refraction anomaly

72 children with eye's refraction anomalies (myopia, hypermetropia, astigmatism) underwent diagnostics of the cerebral and extra cerebral hemodynamics via the ultrasound Doppler echography and duplex scanning. The clinical and ultrasound signs of undifferentiated dysplasia of connective tissue were: bone deformations, disembryogenetic stigma, vegetative dysfunction, and symptoms of angiodystonia (disorders of peripheral arterial resistance, acceleration of blood flow in deep cerebral veins, disorders of vessels of eye's fundus, tortuosity of vertebral and internal carotid arteries). Obtained data testify to significance of vessel's factor in ophthalmological disorders (eye's refraction pathology) forming.

Key words: children, connective tissue dysplasia, refraction pathology, angiodystonia, deformation of brachiocephalic arteries.



аритмическим, бронхолегочным, висцеральным (дискинезии органов ЖКТ, птозы, рефлюксы). Кроме того, регистрируется синдром костно-суставных деформаций: грудной клетки, позвоночника (сколиоз, кифосколиоз, гиперкифоз, гиперлордоз), стопы (косолапость, плоскостопие), гипермобильности суставов (вывихи и подвывихи) [1]. Патология органов зрения (косоглазие, отслойка сетчатки, вывих, подвывих хрусталика, аномалии рефракции) также является проявлением синдрома дисплазии соединительной ткани. В настоящее время увеличилось число детей с аномалиями рефракции глаза*: миопией, гиперметропией и астигматизмом [1].

Миопия (близорукость) — наиболее распространенное нарушение рефракции глаза, характеризующееся проекцией изображения предметов перед сетчаткой. К развитию миопии предрасположены от 30 до 50% недоношенных детей, а также часто болеющие дети. В возникновении близорукости играют роль такие факторы как наследственная предрасположенность, состояние соединительной ткани, натальная травма шейного отдела позвоночника с развитием вертебробазилярной недостаточности. Эти изменения усиливаются под воздействием хронических заболеваний, гиподинамии, зрительных и физических перегрузок, нарушений условий освещения [2–4].

Особенность гиперметропии (дальнозоркости) — «короткое» глазное яблоко (проекция изображения расположена позади сетчатки). Гиперметропия является нормой у детей младшего возраста: от 4 диоптрий у новорожденных, до 0,5 диоптрий у детей 7-летнего возраста. К 10 годам формирование глаза заканчивается и рефракция становится близкой к норме.

Астигматизм — врожденное изменение сферичности роговицы с искажением четкого изображения предмета, часто встречается у здоровых детей (до 2 диоптрий), к 8-летнему возрасту у большинства детей рефракция также становится нормальной (эмметропической) [2, 3]. Целью настоящего исследования явилось изучение степени выраженности и значения нарушения церебральной гемодинамики у детей с различной патологией рефракции глаза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 72 ребенка в возрасте от 4 до 11 лет (38 мальчиков, 34 девочки) с изменениями рефракции глаза, все дети — воспитанники специальной (коррекционной) начальной школы-детского сада № 1, компенсирующего вида для слабовидящих детей (г. Красногорск). В 1-ю группу вошли 14 детей с миопией (от 2 и более диоптрий); во 2-ю — 26 детей с гиперметропией (более 2 диоптрий) и 32 ребенка с астигматизмом (1,0 и более диоптрий). У детей с астигматизмом выявлены: гиперметропический астигматизм — у 25 (78%) и смешанный астигматизм — у 7 (22%) обследованных. В 3-ю (контрольную) группу было включено 10 практически здоровых детей с нормальной рефракцией (с эмметропией): 6 мальчиков и 4 девочки в возрасте от 4 до 11 лет.

В ходе работы проводился сбор анамнеза жизни и болезни, изучались неврологический статус и результаты специальных исследований. Методами ультразвуковой транскраниальной доплерографии исследовали сосуды головного мозга, с помощью ультразвукового дуплексного сканирования — экстракраниальные отделы брахиоцефальных артерий. Оценивали спектральные характеристики церебрального и экстракраниального кровотока, линейную систолическую, диастолическую и среднюю

скорость кровотока в артериальном и венозном русле, индекс периферического сопротивления (ИПС), диаметр, направление и ход сосудов [5, 6]. Обследование проводилось на ультразвуковом сканере Сономед-500 (Спектрмед, Россия) датчиком 2 МГц импульсного режима, линейными датчиками 6,5–9 МГц.

Прямую офтальмоскопию проводили через расширенный зрачок (офтальмоскопом с использованием 0,5% раствора тропикамида) для изучения структуры глазного дна: передней части зрительного нерва, сосудов сетчатки и хориоидальной оболочки, прозрачных сред глаза (роговицы, хрусталика, стекловидного тела).

Для объективной оценки степени достоверности различий, полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с применением методов медицинской статистики при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 [7, 8]. При сравнении групп был принят допустимый уровень значимости заключений о достоверности различий $p < 0,05$. Для описания количественных признаков использовался формат $M \pm m$ или $\pm \sigma$, где M — среднее арифметическое значение, m — средняя квадратическая ошибка, σ — среднее квадратическое отклонение. При сравнении количественных признаков применялись такие статистические методы, как t -критерий Стьюдента (при параметрическом распределении значений признака) и критерий Вилкоксона (при непараметрическом распределении). Для качественных признаков использовался критерий χ^2 с введением поправки при множественном сравнении. Корреляционный анализ выполнен по Пирсону с вычислением коэффициента корреляции r , который отражает степень линейной зависимости между двумя множествами данных. Статистически значимым считали коэффициент корреляционного отношения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В анамнезе матерей 40% детей 1-й группы имелась патология беременности (фетоплацентарная и истмико-цервикальная недостаточность, синдром гиперкоагуляции, гестоз, нефропатия, анемия и др.); у 68% — патология родов (дискоординация родовой деятельности — у 45%, акушерские пособия в родах: вакуум-экстракция плода — у 10%, наложение акушерских выходных щипцов — у 15%, экстренное оперативное родоразрешение — у 30%).

Во 2-й группе детей патология беременности у матери (см. выше) отмечена в 65% случаев, в 45% — патология родов (дискоординация родовой деятельности — у 65%, акушерские пособия в родах: вакуум-экстракция плода — у 3%, наложение акушерских выходных щипцов — у 5%, экстренное оперативное родоразрешение — у 17% матерей).

При объективном обследовании у детей обеих групп отмечались жалобы на головную боль, головокружение; боли в сердце, повышение или понижение артериального давления; нарушение терморегуляции; невротические расстройства, энурез, тики; нарушения речи, письма, чтения; гиперактивность с дефицитом внимания (табл. 1). Выявленные нарушения были представлены следующими синдромами:

- аритмическим (желудочковая экстрасистолия, предсердная экстрасистолия, пароксизмальные тахикардии, миграция водителя ритма и др.) — у 7% детей;
- висцеральным (дискинезии желчевыводящих путей, нефроптоз) — у 7%;
- клапанным (пролапс митрального клапана и др.) — у 8%;
- аллергическим — у 12%;

* Рефракция глаза (преломление лучей света в любой оптической системе) измеряется в диоптриях и зависит от оптической силы роговицы и хрусталика (толщины и кривизны), глубины передней камеры, длины передне-задней оси глаза.





Таблица 1. Частота клинических синдромов у детей с патологией рефракции глаза

Клинические синдромы	Группы пациентов, абс. (%)		
	1-я	2-я	3-я
Нарушение речевого развития	6 (42)	39 (67)	–
Синдром дефицита внимания и гиперактивности	5 (35)	29 (50)	–
Синдром вегетативной дисфункции	7 (50)	38 (65)	–

- гипермобильности суставов — у 14%;
- торакодиафрагмальным (нарушение осанки, деформации грудной клетки) — у 17%;
- патологии стопы (косолапость, плоскостопие) — у 19%;
- малыми аномалиями развития — стигмами дизэмбриогенеза (аномалии формы черепа, гипер- и гипотелоризм, синопфиз, макротия ушных раковин, зубов, кривошея, макростомия) — у 25%;
- неврологических нарушений (головная боль, вегетативная дисфункция, тики, минимальная мозговая дисфункция, синдром дефицита внимания и гиперактивности) — в 32% случаев.

В итоге, синдромы соединительнотканной недостаточности диагностированы в 1-й группе у 63%, во 2-й группе — у 67% обследованных детей.

Методом транскраниальной доплерографии выявлено изменение гемодинамических показателей (линейной систолической скорости кровотока, значений ИПС) в сосудах каротидного бассейна — в средней мозговой, передней мозговой и глазной артериях, а также вертебрально-базиллярного бассейна (ВББ) — в позвоночных и основной артериях. При анализе полученных количественных характеристик кровотока в интракраниальных артериях выявлено достоверное линейное повышение скоростных показателей в зависимости от возраста ($p < 0,05$). Для оценки изменения величины ИПС от условного среднестатистического значения для данной возрастной группы было принято отклонение в сторону большего или меньшего значения индекса на 15%, что при сравнении средних величин давало статистически значимые различия ($p < 0,05$).

У 40% детей с миопией, преимущественно в возрасте 9–11 лет, обнаружено увеличение линейной систолической скорости кровотока по средним мозговым артериям — до 150 ± 5 см/с (норма 95 ± 15 см/с), по передним мозговым артериям — до 100 ± 10 см/с (норма 77 ± 13 см/с), по основной артерии — до 120 ± 6 см/с (норма 73 ± 5 см/с) [9], по глазным артериям — до 75 ± 15 см/с (норма 56 ± 5 см/с) [10].

Увеличение значений ИПС в артериях каротидного бассейна выявлено у 30% детей ($0,70 \pm 0,10$), в артериях ВББ — у 10% ($0,70 \pm 0,05$). Снижение ИПС до $0,45–0,48$ в сосудах обоих бассейнов зарегистрировано у 10% детей. Показатель ИПС у детей в норме составляет для интракраниальных сосудов (внутренних сонных, позвоночных, средних, передних, задних мозговых артерий) — $0,50–0,55$ [5, 9].

У 30% обследованных 1-й группы отмечены выраженные нарушения венозного оттока в глубоких венах мозга — усиление скорости кровотока по прямому синусу и вене Галена до 36 ± 8 см/с (норма $18–24$ см/с) [6, 9].

Методом дуплексного сканирования изучали строение, ход и скорость кровотока по брахиоцефальным сосудам [10]. При этом у 30% детей обнаружена деформация хода внутренней сонной артерии по типу S-образной извитости (с локальным гемодинамическим сдвигом), у 50% — деформация

позвоночных артерий в сегменте V_2 по типу C-образной извитости (с локальным гемодинамическим сдвигом), в сегменте V_1 — по типу S-образной деформации — у 10%.

Во 2-й группе у 23% детей (преимущественно в возрасте 8–11 лет) установлено увеличение скоростных характеристик: в средней мозговой артерии — до 170 ± 30 см/с, в передней мозговой артерии — до 130 ± 20 см/с, в основной артерии — до 120 ± 15 см/с, в глазных артериях — до 100 ± 5 см/с. Показатели нормы для детей 8–9 лет — соответственно, 124 ± 22 , 94 ± 7 , 77 ± 7 и 56 ± 5 см/с [9, 10].

ИПС был изменен у 42% пациентов 2-й группы, увеличение индекса до $0,68 \pm 0,06$ в артериях ВББ было обнаружено у 11% детей и до $0,73 \pm 0,10$ в артериях каротидного бассейна — в 23% случаях. Снижение ИПС (до $0,45–0,47$) в сосудах обоих бассейнов регистрировалось у 8% детей. Выраженные нарушения венозного оттока по прямому синусу, вене Галена (повышение линейной систолической скорости кровотока до 34 ± 6 см/с) выявлены у 58% обследованных. У 22% детей спектральные и скоростные характеристики кровотока соответствовали возрастной норме (табл. 2).

У 50% детей 2-й группы методом дуплексного сканирования диагностированы деформации внутренних сонных артерий: угловые, C-образные (с локальными гемодинамическими нарушениями), различные изменения позвоночных артерий: V_2 -сегмента по типу C-образной извитости с локальным гемодинамическим сдвигом у 38% пациентов; на уровне V_1 -сегмента S-образные деформации — у 8% пациентов.

В контрольной группе при исследовании брахиоцефальных сосудов нарушения геометрии внутренних сонных артерий выявлены у 10% детей, позвоночных артерий — у 30% (табл. 3). По данным литературы, у детей с патологической извитостью внутренней сонной артерии (ангиодисплазии) фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани встречаются чаще, сопровождаясь в половине случаев изменениями со стороны органа зрения в виде амблиопии, аномалии рефракции, ангиодистонии сетчатки, частичной атрофии зрительных нервов [11].

Предполагается, что деформация позвоночных артерий (C-, S-образные изгибы сегментов V_{1-3}) может быть следствием как дисплазии соединительной ткани, так и перенесенной натальной травмы шейного отдела позвоночника, ранних дегенеративных изменений данного отдела [12, 13].

При исследовании глазного дна визуализировались изменения диаметра, хода сосудов (сужение, извитость артерий) у 50% детей 1-й группы и у 54% детей — 2-й группы. Кроме того, у 80% детей 2-й группы отмечено полнокровие вен; у 20% — полнокровие и извитость вен. В контрольной группе наличие извитости и полнокровие вен выявлено у 10% детей. Изменений диска зрительного нерва не обнаружено.

Таким образом, данные клинико-ультразвукового исследования (стигмы эмбриогенеза, деформации сосудов



Таблица 2. Изменения церебральной гемодинамики при транскраниальной доплерографии у детей с патологией рефракции глаза

Показатель	Группы пациентов, абс. (%)		
	1-я	2-я	3-я
Повышение ИПС: • в каротидном бассейне • в ВББ • в каротидном бассейне + ВББ	4 (30) 1 (7) 7 (50)	13 (23) 6 (11) 21 (36)	1 (10) 1 (10) –
Снижение ИПС в каротидном бассейне и/или в ВББ	2 (14)	5 (8)	–
Признаки венозной дисфункции	4 (30)	33 (58)	2 (20)

Примечание.

ВББ — вертебрально-базилярный бассейн.

Таблица 3. Результаты дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий у детей с патологией рефракции глаза

Деформации брахиоцефальных артерий	Группы пациентов, абс. (%)		
	1-я	2-я	3-я
Позвоночные артерии	8 (60)	26 (45,5)	3 (30)
Внутренние сонные артерии	4 (30)	10 (17)	1 (10)

34

каротидного бассейна и ВББ) свидетельствуют о высокой частоте и выраженности синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с нарушениями зрения (рефракции глаза). При нарушениях рефракции глаза выявлены значительные изменения церебральной и экстрацеребральной гемодинамики. У большинства детей с миопией преобладали нарушения регуляции сосудистого тонуса церебральных и брахиоцефальных сосудов (увеличение ИПС), признаки существенных расстройств церебрального венозного оттока, а также аномалии (деформации хода) позвоночных и внутренних сонных артерий. У детей с гиперметропией и астигматизмом обнаружены выраженные нарушения скоростных характеристик мозгового кровотока в магистральных артериях каротидного бассейна и ВББ (в средних мозговых, глазных и основной артериях), преобладание нарушений венозной церебральной гемодинамики. При дуплексном сканировании экстракраниальных сосудов диагностированы деформации хода позвоночных и внутренних

сонных артерий (соответственно, у 45,5 и 17% детей). Отмечена корреляция ангиодистонических нарушений церебральных сосудов с изменениями сосудов глазного дна. Сочетание офтальмологической патологии с синдромом минимальной мозговой дисфункции, вегетативными проявлениями подтверждает патогенетическое значение как врожденной дисплазии соединительной ткани, так и перинатальной патологии (течение беременности, родов). Полученные данные свидетельствуют о значимой роли гемодинамических нарушений у детей при патологии рефракции глаза и являются показанием для проведения тщательной ультразвуковой диагностики этих нарушений кровообращения. Наряду с различными методами коррекции зрения требуются также проведение комплексного лечения и наблюдение этих пациентов неврологами, кардиологами, ортопедами для профилактики и эффективной этиотропной и патогенетической терапии с учетом сопутствующих синдромов дисплазии соединительной ткани и цереброваскулярных нарушений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий врач. — 2008. — № 2. — С. 22–28.
2. Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И., Хватова А.В. Руководство по детской офтальмологии. — М., Медицина, 2003. — 510 с.
3. Parssinen O. Astigmatism and school myopia // Acta Ophthalmol. (Copenh). — 1991. — V. 69. — P. 786–790.
4. Heron G., Charman W., Schor C. Age changes in the interactions between the accommodation and vergence systems // Optom. Vis. Sci. — 2001. — V. 78, № 10. — P. 754–762.
5. Нестеровский Ю.Е. Дифференциальная диагностика и лечение первичных головных болей детского возраста. Современные аспекты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 24 с.
6. Шахнович А.Р., Шахнович В.А. Диагностика нарушений мозгового кровообращения. Транскраниальная доплерография. — М., 1996. — 446 с.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. — М., Практика, 1999. — 459 с.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.
9. Абрамова М.Ф. Ультразвуковые методы диагностики. В руководстве: Клиническая детская неврология / Под ред. Петрухина А.С. — М., Медицина, 2008. — 1088 с.
10. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. — М., Реальное время, 2007. — 324 с.
11. Смирнова Ю.В. Патологическая извитость внутренних сонных артерий у детей: особенности этиологии и патогенез нарушений мозгового кровообращения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Новосибирск, 2007. — 41 с.
12. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных. — М., Бином, 2008. — 368 с.
13. Трошин В.М., Бурцев Е.М., Трошин В.Д. Ангионеврология детского возраста. — Н. Новгород, 1995. — 477 с.



МАЛЮТКА®



*содержит
пребиотики
и нуклеотиды*

- ✓ Пребиотики – для улучшения пищеварения и поддержания здоровой микрофлоры кишечника.
- ✓ Нуклеотиды — универсальный источник энергии, необходимый ребенку в период бурного роста.
- ✓ Белковый компонент максимально приближен и адаптирован по составу и свойствам к женскому молоку*.
- ✓ Сбалансированный витаминно-минеральный состав обеспечивает гармоничное развитие.

- ✓ улучшение пищеварения
- ✓ сбалансированное питание
- ✓ здоровый рост

ЗДОРОВЫЙ МАЛЫШ – СЧАСТЛИВЫЙ МАЛЫШ!



Реклама

Для питания детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание. Врачу следует объяснить матери преимущества грудного вскармливания, обучить способам сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением смеси необходимо проконсультироваться с врачом.

Молочная смесь – важный компонент сбалансированного питания для детей раннего возраста.

* Смесь молочная сухая адаптированная с пищевыми волокнами и нуклеотидами МАЛЮТКА® 1 для питания детей с рождения.

* Смесь молочная сухая последующая адаптированная с пищевыми волокнами и нуклеотидами МАЛЮТКА® 2 для питания детей с 6 месяцев.

Только для работников системы здравоохранения

Т.В. Бершова, А.Г. Гасанов, А.П. Иванов, Е.Н. Басаргина, М.И. Баканов, Р.Б. Зурабова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Роль матриксных металлопротеиназ в процессах ремоделирования сердца у детей с рестриктивной кардиомиопатией

Контактная информация:

Бершова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-41

Статья поступила: 27.05.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

36

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) — заболевание сердца неясной этиологии, характеризуется нарушением диастолической функции миокарда левого желудочка, обусловленным рестрикцией. Развитие хронической сердечной недостаточности как синдрома при РКМП — следствие дисбаланса в системе сложнейших биохимических, структурных и геометрических механизмов ремоделирования миокарда. В нарушении структуры и геометрии сердца значительная роль отводится внеклеточному матриксу, деструкция белков которого осуществляется матриксными металлопротеиназами (ММП). Активность ММП, в свою очередь, контролируется их тканевыми ингибиторами. В рамках настоящего исследования анализировалась роль ММП в процессах дезрегуляции синтеза и катаболизма коллагенов, фиброобразования миокарда, в изменении размеров камер сердца и развитии диастолической дисфункции у детей с РКМП.

Ключевые слова: дети, хроническая сердечная недостаточность, рестриктивная кардиомиопатия, матриксные металлопротеиназы.

Несмотря на то, что идиопатическая рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) является одним из наиболее редких заболеваний сердца, интерес исследователей к этому заболеванию чрезвычайно высок. Это связано с развитием у пациентов с РКМП таких грозных

осложнений, как мерцание предсердий, эктопические желудочковые аритмии, тромбоэмболии артерий малого и большого круга кровообращения, формирование хронической сердечной недостаточности, а также с отсутствием эффективных методов лечения этого

T.V. Bershova, A.G. Gasanov, A.P. Ivanov, Ye.N. Basargina, M.I. Bakanov, R.B. Zurabova

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

The role of matrix metalloproteinases in processes of heart re-modeling in children with restrictive cardiomyopathy

Restrictive cardiomyopathy (RCMP) is heart disorder with unclear etiology; it can be characterized as disease with disorder of diastolic myocardium function of left ventricle, conditioned by restriction. The chronic heart failure as a syndrome of RCMP can develop as a result of disbalance in system of complex biochemical, structural, and geometrical mechanisms of myocardium re-modeling. Extra cellular matrix play significant role in heart structure and geometry breaking. The destruction of heart is realized by matrix metalloproteinases (MMP). The activity of MMP, in its turn, is controlled by its tissue inhibitors. The present study analyzed the role of MMP in process of collagen's synthesis and catabolism deregulation, myocardium fibrosis, change of heart chambers, and development of diastolic dysfunction in children with RCMP.

Key words: children, chronic heart failure, restrictive cardiomyopathy, matrix metalloproteinases.



заболевания [1, 2]. РКМП характеризуется нарушением диастолической функции левого желудочка при его нормальной или существенно не измененной систолической функции, биатриальным расширением и незначительным изменением диаметра левого желудочка.

Этиология заболевания в настоящее время неизвестна. В последнее время опубликованы данные о генетической детерминированности болезни, что в определенной степени доказывается наличием не только спорадических, но и семейных форм заболевания [3, 4]. По современным представлениям, в основе патофизиологических процессов развития РКМП лежат нарушения структуры кардиомиоцитов, изменения геометрии и архитектуры миокарда с увеличением содержания коллагена и фиброзной ткани во внеклеточном матриксе, механизмы которых остаются неясными [5, 6]. Как известно, доминирующая роль в алтерации структур белков внеклеточного матрикса сердца принадлежит матриксным металлопротеиназам (ММП) и их тканевым ингибиторам. Аберрантная экспрессия ММП и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИММП) наблюдается при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [7, 8], однако их роль в развитии РКМП у детей не определена.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли ММП (-1, -2, -9) и их ингибитора в развитии РКМП и последующей сердечной недостаточности у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 14 больных в возрасте от 1 года до 16 лет с хронической сердечной недостаточностью различных стадий, развившейся в результате РКМП (основная группа). Диагностика заболевания основывалась на анализе анамнестических данных, результатов осмотра и дополнительных методов исследования. Обследование больных включало проведение электрокардиографии (ЭКГ), суточного мониторирования ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ), рентгенографии органов грудной клетки. Другие неинвазивные методы визуализации сердца — компьютерную и магнитно-резонансную томографию — использовали для исключения констриктивного перикардита, при котором отмечается утолщение перикарда, не характерное для РКМП. Контрольную группу составили 18 практически здоровых детей того же возраста.

ЭхоКГ исследование проводили с использованием ультразвукового диагностического прибора «SSD-80» (Aloka, Япония). Ультразвуковое исследование осуществляли в М- и В-режимах (одно- и двухмерное сканирование) с использованием доплер-ЭхоКГ. В М-режиме определяли толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, конечный диастолический и конечный систолический размеры левого желудочка, диаметр правого и левого желудочков, правого предсердия. В В-режиме рассчитывали конечный диастолический и конечный систолический объемы левого желудочка и фракцию выброса. Все ЭхоКГ-показатели у детей с РКМП выражали в процентах от соответствующих нормальных возрастных значений, принятых за 100% [9]. О диастолической функции левого желудочка судили на основании данных о скорости трансмитрального кровотока во время его раннего диастолического наполнения (V_1) и систолы предсердий (V_2), соотношении скоростей (V_1/V_2) и времени изоволюмического расслабления левого желудочка. С помощью доплер-ЭхоКГ определя-

ли наличие митральной и трикуспидальной регургитации. Содержание ММП-1, -2 и -9, а также ТИММП-1 в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест-наборов (R&D, Англия; BIOSOURCE, Бельгия). Результаты оценивали на микропланшетном ридере «Anthos-2020» (Австрия). Взятие крови проводилось натощак, утром, из периферической вены в пластиковую пробирку без консервантов. Через 20 мин после взятия образец крови подвергали центрифугированию при 3000 об/мин в течение 5 мин. После этого отделяли сыворотку от сгустка, разливали ее по аликвотам в пластиковые пробирки и замораживали. Замороженные образцы хранили при температуре -20°C до момента проведения анализа, но не более 1 мес. В работу не брали гемолизированные и липемические сыворотки.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием пакета программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представляли в виде среднего арифметического значения $\pm$ ошибка средней. Для сравнения средних величин использовали ANOVA и считали различия статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполняли по Пирсону с расчетом коэффициента корреляции (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов ЭхоКГ исследования у всех больных были выявлены выраженные изменения функциональных параметров сердца. В частности, было обнаружено, что конечный диастолический и конечный систолический размеры левого желудочка у большинства больных с РКМП существенно не изменились и в среднем составили, соответственно $106,7 \pm 2,71$ и $108,8 \pm 7,01\%$ от должных возрастных величин. В то же время увеличение размера правого желудочка было выражено у всех больных ($294,4 \pm 38,9\%$ от должной величины). Размер обоих предсердий был увеличен в 2 раза (размер левого предсердия составил $204,2 \pm 12,8\%$, правого — $198,3 \pm 10,3\%$), что свидетельствует о значительном их расширении. Кроме того, выявлено утолщение задней стенки и межжелудочковой перегородки левого желудочка, соответственно до $138,3 \pm 12,5$ и $173,7 \pm 15,7\%$ от должных величин.

У всех обследованных детей фракция выброса была в пределах возрастной нормы ($69 \pm 3\%$), что свидетельствует об относительной сохранности сократительной способности миокарда левого желудочка. Выявлено повышение средней величины давления в легочной артерии ($44,6 \pm 3,2$ мм рт. ст. при норме — до 20 мм рт. ст.), что указывает на наличие у пациентов с РКМП легочной гипертензии, обусловленной застойными явлениями в системе малого круга кровообращения.

При доплер-ЭхоКГ исследовании у 1 (8%) больного обнаружена митральная регургитация I степени, у 9 (69%) — II степени и у 3 (23%) детей — III степени. У 8 (62%) больных определялась трикуспидальная регургитация I–II степени и у 5 (38%) — III–IV степени. Наличие митральной и трикуспидальной регургитации у обследованных нами пациентов с РКМП свидетельствует о недостаточности указанных клапанов.

При исследовании диастолической функции миокарда левого желудочка выявлена характерная, но неспецифическая для РКМП низкая максимальная скорость транс-



митрального кровотока во время систолы левого предсердия ($V_2 = 0,25 \pm 0,06$ м/с по сравнению с $0,52 \pm 0,04$ м/с у практически здоровых детей; $p < 0,001$). Это свидетельствует о нарушении растяжимости миокарда левого желудочка, проявлением которого является развитие синдрома рестрикции и резкое увеличение диастолического давления в желудочках, что значительно затрудняет их наполнение во время систолы предсердия. В то же время изменения максимальной скорости раннего диастолического наполнения ($V_1 = 0,83 \pm 0,05$ м/с, по сравнению с $0,7-1,0$ м/с у практически здоровых детей) не отмечались. У детей с РКМП отмечена низкая максимальная скорость трансмитрального кровотока в систолу левого предсердия. Как результат, отмечено повышение соотношения скоростей ($V_1/V_2 = 3,3$ по сравнению с $1,5$ у практически здоровых детей), что свидетельствует о нарушении диастолической функции. О наличии диастолической дисфункции у детей с РКМП свидетельствует также и значительное увеличение времени изоволюмического расслабления миокарда, которое составило $0,069 \pm 0,003$ с (в норме — $0,025 \pm 0,001$ с). Очевидно, этому способствует повышенное конечное диастолическое давление в левом желудочке во время диастолы [10].

Нарушение растяжимости миокарда левого желудочка во время диастолы наряду с недостаточностью митрального клапана (о чем свидетельствует регургитация различной степени выраженности через частично фибрированные створки митрального и трикуспидального клапанов) является одной из причин дилатации полости левого предсердия, установленной нами у всех пациентов с РКМП. Несомненно, аналогичные процессы протекают и в правых отделах сердца, приводя к дилатации правого предсердия, что и зафиксировано нами у всех обследованных.

Таким образом, характерным для диастолической дисфункции левого желудочка при РКМП является нарушение растяжимости миокарда во время систолы предсердий. Вследствие этого после неизмененного раннего периода быстрого наполнения левого желудочка (в период расслабления миокарда), за счет нарушения растяжимости сердечной мышцы дальнейшее поступление крови в желудочек практически прекращается, и в течение 2-й половины диастолы размеры левого желудочка существенно не возрастают. Это сопровождается характерным повышением уровня внутрижелудочкового конечного диастолического давления, следствием чего в итоге становится систо-

лическая перегрузка предсердий, повышение давления в предсердиях и легочных венах. Таким образом, дефект диастолы приводит к развитию типичной диастолической сердечной недостаточности, которая при РКМП характеризуется релаксационной недостаточностью желудочков и систолической недостаточностью предсердий.

У пациентов с РКМП выявлены изменения содержания ММП и ТИММП-1 в сыворотке периферической крови. В частности, средний уровень ММП-1, -2 и -9 был в 2–2,3 раза выше, чем в контрольной группе (табл.). Увеличение концентрации ММП сопровождалось значительным снижением содержания их тканевого ингибитора, концентрация которого была достоверно ниже референтных значений. Нарушение равновесия между содержанием ММП и их тканевого ингибитора ассоциировалось с выраженной дилатацией правого желудочка и обоих предсердий, утолщением стенок левого желудочка, а также нарушением показателей функционального состояния сердца. При этом выявлена положительная корреляционная связь между содержанием ММП-1 и диаметром правого желудочка ($r = 0,36$; $p < 0,001$). Установлены положительные корреляционные связи концентрации ММП-2 с диаметром правого желудочка, правого предсердия и уровнем легочной гипертензии ($r = 0,50$; $0,43$ и $0,55$, соответственно; во всех случаях $p < 0,001$). Обнаружена положительная корреляция между содержанием ММП-9 и размером левого предсердия ($r = 0,64$; $p < 0,001$). Это косвенно указывает на участие изучаемых ферментов в процессах ремоделирования обоих предсердий и правого желудочка у пациентов с РКМП.

Увеличение содержания ММП, указанное в таблице, ассоциировалось с повышением соотношения скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка (V_1/V_2), что позволяет предположить роль ферментов в развитии диастолической дисфункции сердца у пациентов при РКМП. Как известно, в процессах нарушения диастолической функции левого желудочка доминирующая роль принадлежит генетическим факторам — таким, как мутации генов тропонинов I и T, а также сердечного α -актина, которые являются ключевыми звеньями патогенеза данного заболевания [4].

Полученные данные позволяют предположить, что изменение сывороточной концентрации ММП и ТИММП-1 отражает их участие в нарушении геометрии сердца и указывает на роль изучаемых ферментов в ремоделировании сердца у детей с РКМП.

Таблица. Содержание матричных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора в сыворотке крови у детей с рестриктивной кардиомиопатией

Показатель	Контрольная группа ($n = 18$)	Дети с рестриктивной кардиомиопатией ($n = 13$)
ММП-1, нг/мл	$2,44 \pm 0,21$	$4,78 \pm 0,31^*$
ММП-2, нг/мл	$234,3 \pm 15,5$	$536,6 \pm 24,8^*$
ММП-9, нг/мл	$389,6 \pm 30,5$	$822,8 \pm 19,5^*$
ТИММП-1, нг/мл	$273,2 \pm 19,4$	$179,8 \pm 14,6^*$

Примечание.

* $p < 0,05$ при сравнении с показателем в контрольной группе (практически здоровые дети);

ММП — матричные металлопротеиназы; ТИММП — тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ.





Как свидетельствуют результаты настоящего исследования, нарушение баланса в содержании ММП и их тканевого ингибитора у детей с РКМП коррелировали с выявленными нарушениями ЭхоКГ-параметров сердца. Это позволяет предположить, что повышение активности ММП на фоне снижения концентрации их тканевого ингибитора может приводить к усилению деградации коллагенов и, следовательно, расширению камер сердца. Поскольку ММП-1 имеет большее сродство с коллагеном I типа, повышение уровня фермента способствует расщеплению коллагена именно этого типа и снижению соотношения коллагена I и III типов в сторону увеличения содержания последнего. Все это позволяет думать о незавершенном процессе формирования фиброза и может составлять основу болезни у пациентов с РКМП. Обладая высокой эластичностью, коллаген III типа способствует повышению растяжимости миокарда и тем самым — дилатации камер сердца. Возможно, активация ММП-1 в этой ситуации носит адаптивный характер, направленный на снижение ригидности стенок желудочков и компенсацию нарушенной диастолической функции миокарда. Эти данные согласуются с результатами исследования T. Hayashi и соавт., демонстрирующими наличие фиброзной ткани, обусловленной преобладанием коллагена III типа в материалах эндомикардиальной биопсии у пациентов с РКМП [11]. По мнению этих авторов, расширение камер сердца при РКМП осуществляется за счет деградации коллагена I типа и повышения соотношения коллагена III и I типов [11].

В последнее время обнаружена важная роль желатиназ (ММП-2 и ММП-9) в разрушении коллагена I и III типов внутриклеточного матрикса, внутриклеточных белков кардиомиоцитов (тяжелой цепи β -миозина), а также участия ММП-9 в нарушении структуры стенок коронарных артерий и развитии фибрилляции предсердий [12–15]. По мнению S. Yasmin и соавт., ММП-2 и ММП-9, обладая эластазной активностью, разрушают эластин стенок артерий, что способствует повышению их ригидности и развитию артериальной гипертензии [16]. Не исключено также, что обнаруженная нами высокая активность изучаемых ММП у детей с РКМП ведет к изменению изомерного состава коллагенов вследствие нарушения баланса ММП и ТИММП и способствует накоплению других белковых компонентов внутриклеточного матрикса (фибронектина, ламинина и др.), что является одной из причин развития фиброза. В этом процессе значительную роль играют также провоспалительные цитокины, медиаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой системы [17–19]. Таким образом, в основе механизмов развития синдрома рестрикции при РКМП лежат выраженное фиброзирование миокарда желудочков и нарушение их растяжимости во время диастолы. Фиброзирование при РКМП является сложным многофакторным и необратимым процессом. Раскрытие генных и молекулярных механизмов формирования РКМП и попытки воздействовать на ее причину еще до клинической манифестации заболевания будут способствовать решению этой проблемы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sivasankaran S. Restrictive cardiomyopathy in India: the story of a vanishing mystery // *J. Heart*. — 2009. — V. 95, № 1. — P. 9–14.
2. Salemi V., Leite J., Picard M. et al. Echocardiographic predictors of functional capacity in endomyocardial fibrosis patients // *Eur. J. Echocardiogr.* — 2009. — V. 10. — P. 400–405.
3. Pinto J., Parvatiyar M., Jones M. Troponin T mutation that causes infantile restrictive cardiomyopathy increases Ca^{2+} sensitivity of force development and impairs the inhibitory properties of troponin // *J. Biol. Chem.* — 2008. — V. 283, № 4. — P. 2156–2166.
4. Kaski J., Syrris P., Burch M. et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes // *J. Heart*. — 2008. — V. 94, № 11. — P. 1478–1484.
5. Hosenpud J., Nites N. Clinical, hemodynamic and endomyocardial biopsy findings in idiopathic restrictive cardiomyopathy // *West. J. Med.* — 1986. — V. 44, № 3. — P. 303–306.
6. Hsu D., Pearson G. Heart failure in children: history, etiology, and pathophysiology // *Circ. Heart. Fail.* — 2009. — V. 2. — P. 63–70.
7. Gonzalez A., Lopez B., Ravassa S. et al. Biochemical markers of myocardial remodelling in hypertensive heart disease // *Cardiovasc. Res.* — 2009. — V. 81, № 3. — P. 509–518.
8. Martos R., Baugh J., Ledwidge M. et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover // *Eur. J. Heart. Fail.* — 2009. — V. 11, № 2. — P. 191–197.
9. Иванов А.П., Исаев И.И. Эхокардиографические параметры здоровых детей дошкольного и школьного возраста // *Педиатрия*. — 1987. — № 12. — P. 17–20.
10. Басаргина Е.Н. Кардиомиопатии у детей, сопровождающиеся синдромом хронической сердечной недостаточности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — 46 с.
11. Hayashi T., Shimomura H., Terasaki F. et al. Collagen subtypes and matrix metalloproteinase in idiopathic restrictive

- cardiomyopathy // *Int. J. Cardiol.* — 1998. — V. 64, № 2. — P. 109–116.
12. Bigg H., Rowan A., Barker M. et al. Activity of matrix metalloproteinase-9 against native collagen types I and III // *J. FEBS*. — 2007. — V. 274, № 5. — P. 1246–1255.
13. Rouet-Benzineb P., Buhler J., Dreyfus P. et al. Altered balance between matrix gelatinases (MMP-2 and MMP-9) and their tissue inhibitors in human dilated cardiomyopathy: potential role of MMP-9 in myosin-heavy chain degradation // *Eur. J. Heart. Fail.* — 1999. — V. 1, № 4. — P. 337–352.
14. Welsh P., Whincup P., Papacosta O. et al. Serum matrix metalloproteinase-9 and coronary heart disease: a prospective study in middle-aged men // *Q. J. M.* — 2008. — V. 101, № 10. — P. 785–791.
15. Zhang W., Zhong M., Yang G. et al. Matrix metalloproteinase-9 / tissue inhibitors of metalloproteinase-1 expression and atrial structural remodeling in a dog model of atrial fibrillation: inhibition with angiotensin-converting enzyme // *Cardiovasc. Pathol.* — 2008. — V. 17, № 6. — P. 399–409.
16. Yasmin S., McEnery C., Wallace S. et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — V. 25, № 2. — P. 372–378.
17. Rude M., Duhaney T., Kuster G. et al. Aldosterone stimulates matrix metalloproteinases and reactive oxygen species in adult rat ventricular cardiomyocytes // *Hypertension*. — 2005. — V. 46, № 3. — P. 555–561.
18. Marcy T., Ripley T. Aldosterone antagonists in the treatment of heart failure // *Am. J. Health Syst. Pharm.* — 2006. — V. 63, № 1. — P. 49–58.
19. Jeong Y., Chaupin D., Matsushita K. et al. Aldosterone activates endothelial exocytosis // *PNAS*. — 2009. — V. 106, № 10. — P. 3782–3787.

Е.В. Власова¹, И.А. Тузанкина^{1, 2}, В.Н. Шершнева³, М.А. Болков²

¹ Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург

² Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург

³ Институт промышленной экологии УрО РАН, Екатеринбург

Применение смеси лизатов бактерий у детей первого года жизни с повторными бактериальными инфекциями респираторного тракта и ЛОР-органов

Контактная информация:

Тузанкина Ирина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, начальник областного центра клинической иммунологии ОДКБ № 1, главный научный сотрудник Института иммунологии и физиологии УрО РАН, главный внештатный иммунолог МЗ Свердловской области

Адрес: 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32, тел.: (343) 240-57-84

Статья поступила: 14.08.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

Представлены результаты исследования, в котором оценивалась эффективность терапевтического использования лизатов бактерий топического применения (ИРС 19) у детей в возрасте от 3 до 9 мес. Все дети имели повторные заболевания ЛОР-органов и респираторного тракта бактериальной этиологии, что является клиническим признаком изменения иммунологической реактивности у детей первого года жизни в виде так называемого «синдрома нарушений противоинфекционной защиты». Применение препарата привело к снижению частоты и длительности эпизодов инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, исключило необходимость применения антибактериальной терапии в лечении этих детей. Этот эффект связан с повышением резистентности организма детей и опосредованной коррекцией выявленных ранее иммунных нарушений.

Ключевые слова: дети первого года жизни, инфекции респираторного тракта, нарушения противоинфекционной защиты, смесь лизатов бактерий.

Ye.V. Vlasova¹, I.A. Tuzankina^{1, 2}, V.N. Shershnev³, M.A. Bolkov²

¹ Regional Children's Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg

² Institute of Immunology and Physiology Ural Department of Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg

³ Institute of Industrial Ecology, Ural Department of Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg

Treatment of infants with repeated bacterial infections of respiratory tract and ENT-organs with lysates mixture

The article presents the results of a study, evaluating effectiveness of therapeutic use of bacterial lysates for the topical administration (IRS 19) in children under the age 3–9 months old. All children had repeated bacterial diseases of ENT-organs and respiratory tract; it is the clinical sign of immunological reactivity disorder in infants, which is estimated as so-called «syndrome of anti-infection defense disorder». Administration of drug resulted in decrease of rate and duration of infectious episodes in upper and lower airways, excluded the need of antibacterial treatment of these children. This effect is concerned with increase of resistance of children's organism and indirect correction of previously detected immune disorders.

Key words: infants, infections of respiratory tract, disorders of anti-infection defense, bacterial lysates mixture.



В настоящее время одной из актуальных проблем педиатрии является рост числа заболеваний, связанных с нарушениями противоинфекционной защиты. Большую долю в структуре заболеваемости у детей по-прежнему занимают болезни органов дыхания, среди которых на ведущем месте — острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и их бактериальные осложнения: тонзиллит, риносинусит, отит, бронхит [1].

Известно, что наиболее уязвимыми для бактериальных инфекций являются дети, имевшие осложненное течение антенатального и постнатального периодов. Дети, перенесшие тяжелый инфекционный процесс в периоде новорожденности, в раннем возрасте болеют частыми повторными заболеваниями ЛОР-органов и респираторного тракта, которые, как правило, торпидны к традиционным методам лечения. У таких детей рано формируются очаги хронической инфекции [2, 3]. В связи с этим, ведущее место в терапевтическом комплексе занимают препараты иммуномодулирующей направленности [4–7], что определяет необходимость поиска наиболее безопасных и эффективных методов иммунотерапии, обеспечивающих физиологический эффект.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности терапевтического использования смеси лизатов бактерий топического применения у детей с измененной реактивностью к бактериальным и вирусным инфекциям респираторного тракта и ЛОР-органов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 70 детей в возрасте от 3 до 9 мес с повторными заболеваниями ЛОР-органов и респираторного тракта вирусно-бактериальной этиологии в анамнезе, не принимавших иммуносупрессорную терапию, не имеющих тяжелых сопутствующих заболеваний и первичных иммунодефицитов. Все дети были разделены на основную ($n = 50$) и контрольную ($n = 20$) группы. Поскольку известен факт наличия возрастных отличий значений лабораторных параметров у детей первого года жизни [8–10], в каждой группе были выделены две возрастные подгруппы: дети в возрасте от 3 до 6 мес и от 6 до 9 мес. В каждой подгруппе было по 25 и 10 детей основной и контрольной групп, соответственно.

Все дети получали витаминно-микроэлементный комплекс, мембраностабилизирующую, антибактериальную терапию. Курс терапии в основной группе дополнительно включал интраназальное введение смеси лизатов бактерий (ИРС 19, Солвей Фарма, Франция) по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 14 дней. Лечение проводилось в стадии реконвалесценции острого заболевания в отделении патологии детей раннего возраста ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга или в амбулаторных условиях.

Комплексное клинико-лабораторное исследование проводилось с использованием клинико-анамнестических и инструментально-диагностических методов. УЗИ тимуса было выполнено с помощью ультразвукового сканера Sono Diagnostic-360 (Philips). Гиперплазия тимуса I степени констатировалась при увеличении массы органа на 15–30% от должноствующей, II степени — на 30–70%, III степени — на 70–100%. Критерием гипоплазии тимуса являлось уменьшение массы органа на 10% от должноствующих значений [11].

Лабораторное исследование включало бактериологический анализ смывов из трахеи и копрофильтратов. Лабораторное иммунологическое исследование — опре-

деление популяций и субпопуляций лимфоцитов с помощью моноклональных антител к мембранным антигенам CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD95, концентрации иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови, показателей спонтанного и стимулированного фагоцитоза нейтрофилов.

Дети основной и контрольной групп обследовались трижды:

- 1-й этап — обследование с применением комплекса клинических, инструментальных и лабораторных методов до начала исследования (применения иммунотерапии у детей основной группы);
- 2-й этап — тот же комплекс исследования на 15 день от начала исследования (в основной группе это был первый день после завершения курса смеси лизатов бактерий);
- 3-й этап — клиническое обследование через 3 мес после 2-го обследования (т.е. в основной группе — через 3 мес после завершения приема препарата).

В качестве критериев досрочного прекращения лечения было определено появление признаков гиперчувствительности к препарату или других побочных реакций.

Критериями эффективности терапии являлись следующие клинические параметры:

- число обострений или острых заболеваний;
- суммарная длительность острых эпизодов;
- длительность лечения антибиотиками.

Статистический анализ данных проводился с помощью программ Microsoft Excel 2003 и STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде средних арифметических значений $\pm$ стандартное отклонение. Для сравнения количественных параметров в основной и контрольной группах применялся t -критерий Стьюдента для независимых выборок. Учитывая несимметричность распределения значений некоторых показателей, при сравнении групп использовался также непараметрический критерий Манна–Уитни. Дискретные признаки представлены в виде частоты событий (в %). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала терапии дети основной и контрольной групп были клинически однородны. Все исследуемые дети из основной и контрольной групп имели какие-либо отягощающие факторы в анамнезе. Среди них чаще всего отмечались: отягощенный акушерский анамнез у матери, недоношенность или рождение с признаками физиологической незрелости. В части случаев детям при рождении потребовались реанимационные мероприятия, а в дальнейшем лечение инфекционных заболеваний практически всегда требовало антибиотикотерапии (табл. 1).

В основной группе период новорожденности части детей был осложнен неврологической патологией при рождении с тяжелым течением периода адаптации. Так, в группе детей в возрасте 3–6 мес тяжелую степень перинатального поражения ЦНС имели 16 (64%) детей, симптомы дыхательной недостаточности — 6 детей. Среди детей 6–9-месячного возраста также наблюдалась патология, расцениваемая как последствия тяжелого перинатального поражения ЦНС в виде задержки психического развития, детского церебрального паралича в 5 (20%) случаях. Все дети перенесли 2 и более инфекционных заболеваний за предшествующие исследованию 3 мес.



Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика детей, включенных в исследование

Показатели	Основная группа, абс. (%)		Контрольная группа, абс. (%)	
	3–6 мес, n = 25	6–9 мес, n = 25	3–6 мес, n = 10	6–9 мес, n = 10
Мальчики/Девочки	17/8	16/9	2/8	5/5
В анамнезе				
Острая пневмония	13 (52)	4 (16)	2 (20)	6 (60)
Повторные ОРВИ, осложненные бронхитом	12 (48)	–	–	4 (40)
Рецидивирующий простой бронхит	–	16 (64)	8 (80)	–
Неонатальный период				
Недоношенные дети	10 (40)	5 (20)	4 (40)	2 (25)
Дети с признаками физиологической незрелости	4 (16)	8 (32)	–	4 (40)
Случаи применения реанимационных мероприятий	8 (32)	8 (32)	4 (40)	2 (20)
Аntenatalный период				
ОРВИ, обострение хронического пиелонефрита, кольпита у матерей	13 (52)	13 (52)	8 (80)	9 (90)
Угроза прерывания беременности	14 (56)	17 (68)	6 (60)	5 (50)

Заболевания были разной степени тяжести и требовали назначения антибактериальной терапии во всех случаях. Все дети, находившиеся на искусственной вентиляции легких, перенесли поствентиляционный трахеобронхит (16 случаев).

Выявленные клинико-anamnestические данные позволяют трактовать состояние детей как клинический симптомокомплекс, характерный для синдрома нарушений противомикробной защиты. Результаты бактериологического обследования подтверждают вышесказанное. Так, у подавляющего большинства детей (у 20 — 80%) основной группы в возрасте 3–6 мес жизни среди этиологически значимых представителей микрофлоры в копрофильтатах были выявлены условно-патогенные микроорганизмы или грибы. При исследовании смывов из трахеи у 12 (48%) детей выделялись различные патогены, из них у 5 детей — грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Micrococcus*) и грамотрицательные палочки (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*), у 7 пациентов — *Candida albicans*, в 6 случаях было установлено наличие микст-инфекции. В основной группе детей в возрасте 6–9 мес условно-патогенные микроорганизмы были обнаружены в 6 случаях, причем в 3 случаях определялась грибково-бактериальная ассоциация. В контрольной группе у половины детей (у 10 из 20) также выделены условно-патогенные микроорганизмы, у 1 ребенка — бактериально-грибковая ассоциация. В процессе лечения нами оценивалась безопасность применения смеси лизатов бактерий. Нежелательных явлений при применении препарата не наблюдалось, только в одном случае у ребенка появилась мелкоочечная сыпь на лице на вторые сутки введения препарата, которая купировалась после однократного приема анти-

гистаминного препарата. Это позволило нам расценить появление сыпи как проявление гиперчувствительности неаллергического типа, связанной, по-видимому, с другими причинами. Курс терапии смесью лизатов бактерий у этого ребенка был продолжен, повторных реакций не наблюдалось.

Оценка эффективности терапии проводилась по общим для всех исследуемых детей критериям, что не требовало разделения их на возрастные подгруппы. Сравнительная оценка по этим параметрам проведена в основной и контрольной группах в динамике. Сравнение проводилось с данными за предшествующий исследованию трехмесячный период в каждой из анализируемых групп (табл. 2). В числе критериев эффективности использовались: среднее число острых заболеваний за наблюдаемый период до 3-го лабораторного исследования, суммарная длительность острых эпизодов, длительность антибактериальной терапии.

Общая продолжительность эпизодов инфекционных заболеваний до начала исследования в обеих группах была практически одинакова — 38 и 41 день в основной и контрольной группах, соответственно ($p = 0,31$). Проведение курса терапии, включавшей смесь лизатов бактерий, снизило этот показатель в основной группе до 1,9, что было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (11,5 дней).

При клиническом исследовании через 3 мес после применения смеси лизатов бактерий было выявлено, что 10 детей из 50 (20%) основной группы перенесли острое респираторное заболевание, но течение его потребовало назначения антибиотиков только в 2 случаях. В контрольной группе произошло уменьшение среднего числа дней болезни, но, например, в подгруппе детей в возрасте



Таблица 2. Эффективность проводимой терапии у детей, включенных в исследование

Показатели	Исходно*			При завершении исследования**		
	Основная группа	Контрольная группа	p	Основная группа	Контрольная группа	p
Число обострений	2,9 ± 0,7	2,9 ± 0,7	0,88	0,2 ± 0,4	0,8 ± 0,7	0,001
Число дней болезни	37,8 ± 9,5	40,6 ± 12,8	0,31	1,9 ± 4	11,5 ± 10,1	0,001
Длительность лечения антибиотиками, сут	18,8 ± 5,5	19,6 ± 6,8	0,59	0,2 ± 1,2	6,1 ± 5,4	0,001

Примечание.
* — учитывались эпизоды обострений, число дней болезни и длительность лечения антибиотиками в течение 3 мес до начала исследования; ** — учитывались клинические события, наблюдавшиеся в ходе всего периода исследования.

6–9 мес в 60% случаев число обострений осталось прежним, что потребовало госпитализации 3 детей, проведения им антибактериальной терапии, одному ребенку — введения иммуноглобулина внутривенно (табл. 2). При диагностическом обследовании особое внимание уделялось результатам УЗИ исследования тимуса. Так, в основной группе детей в возрасте 3–6 мес в подавляющем большинстве случаев — у 23 из 25 детей (94%) — имело место изменение размеров или структуры тимуса — главного органа иммунной системы.

У 2 детей этой группы с гипоплазией в ходе лечения была отмечена нормализация размеров тимуса; сокращение увеличенных ранее размеров тимуса с III и II степенями гиперплазии до нормы или до I степени зафиксировано в 80% случаев (табл. 3). В контрольной группе размер железы в пределах нормативных значений детей соответствующего возраста к концу исследования был отмечен только в 2 случаях из 10. Среди детей основной группы в возрасте от 6 до 9 мес исходно лишь у 1 ребенка тимус был физиологических



ПРОСТУДЕ
И ГРИППУ
ДОСТУПА
НЕТ

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

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

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



НЕ ДАЙТЕ
ИНФЕКЦИИ
ПРОНИКНУТЬ
В ОРГАНИЗМ



www.solvay-pharma.ru

119334, Москва
ул. Вавилова, 24, этаж 5
ТЕЛ.: (495) 411 6911
ФАКС: (495) 411 6910

www.prostude.net



размеров и формы, в контрольной группе — в 2 случаях. После завершения курса терапии при УЗИ исследовании тимуса положительная динамика размеров гипоплазированного тимуса наблюдалась у всех детей основной группы, улучшение ее структуры было отмечено в 3 случаях. У детей с гиперплазией тимуса III степени констатировалось уменьшение его размеров до II степени в 7 случаях, до I степени — в 2-х. У 3 детей этой группы размеры органа сохранялись на прежнем уровне. В контрольной группе детей старшей возрастной группы изменений массы и структуры тимуса в результате проводимой терапии не отмечалось (табл. 3).

При лабораторном иммунологическом исследовании было показано, что в основной группе произошло статистически значимое изменение концентрации сывороточного IgA ($p < 0,001$) и относительного числа активированных CD25+ лимфоцитов ($p = 0,02$). Такие изменения могут свидетельствовать об отсутствии системного ответа при топическом применении смеси лизатов бактерий и о наличии эффекта со стороны местных систем защиты, о чем может косвенно свидетельствовать достоверное изменение концентрации сывороточных IgA.

В контрольной группе достоверно изменились параметры гемограммы — соотношение эозинофилов ($p = 0,04$), моноцитов ($p < 0,001$), палочкоядерных нейтрофилов ($p = 0,05$), а также CD4+/CD8+лимфоцитов ($p = 0,01$). Число CD25+ лимфоцитов также достоверно изменилось ($p = 0,03$). Такие изменения соотношений параметров гемограммы и субпопуляций лимфоцитов характерны для течения острого инфекционного процесса.

При сравнении иммунологических параметров после проведенной терапии в 2-х исследуемых группах было

выявлено, что у детей основной группы по сравнению с контрольной, достоверно выше были значения относительного и абсолютного числа моноцитов (табл. 4). Отмечалась тенденция к повышению спонтанно фагоцитирующих нейтрофилов, что может свидетельствовать об активации фагоцитирующих клеток. Наблюдалась тенденция к повышению абсолютного и относительного числа CD20+ клеток и, как следствие, значительное повышение уровня сывороточного IgA. Отмечалось превышение относительного числа активированных лимфоцитов — CD25+, CD95+ в основной группе по сравнению с контрольной, что может свидетельствовать об активном иммунном ответе у детей в возрасте от 3 до 6 мес, прошедших курс применения смеси лизатов бактерий.

При сравнении значений иммунологических параметров в основной и контрольной группах у детей в возрасте от 6 до 9 мес было установлено, что различия групп прежде всего связаны с различиями показателей спонтанного и стимулированного фагоцитоза нейтрофилов. Кроме того, для детей основной группы было характерно повышение относительного и абсолютного числа CD3+ клеток, относительного числа CD95+ лимфоцитов, отмечена тенденция к нормализации относительного и абсолютного числа CD8+ и CD16+ клеток.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало отсутствие побочных эффектов и подтвердило хорошую переносимость препарата ИРС 19 у детей первого года жизни с нарушениями противоинфекционной защиты. Этот результат позволяет использовать иммуномодулирующий препарат у детей раннего возраста, имеющих частые и повторные инфекционные заболевания респираторного тракта уже с 3-х месяцев жизни.

Таблица 3. Динамика массы и структуры вилочковой железы у детей основной и контрольной группы

Показатели	Дети в возрасте от 3 до 6 мес				Дети в возрасте от 6 до 9 мес			
	основная группа, n = 25		контрольная группа, n = 10		основная группа, n = 25		контрольная группа, n = 10	
	до*	после**	до	после	до	после	до	после
Нормальные размеры	6 (24)	9 (36)	2 (20)	2 (20)	1 (4)	10 (40)	2 (20)	2 (20)
I степень гиперплазии	4 (16)	11 (44)	6 (60)	6 (60)	4 (16)	5 (20)	4 (16)	4 (16)
II степень гиперплазии	6 (24)	3 (12)	—	—	3 (12)	8 (32)	2 (20)	2 (20)
III степень гиперплазии	6 (24)	1 (4)	—	—	12 (48)	3 (12)	—	—
Гипоплазия	3 (12)	1 (4)	2 (20)	2 (20)	5 (20)	—	2 (20)	2 (20)
Структурные изменения	10 (40)	1 (4)	1 (10)	—	7 (28)	3 (12)	2 (20)	1 (10)

Примечание.

Сумма процентных отношений внутри группы может быть больше 100% из-за возможного сочетания структурных изменений тимуса с изменением его размеров.

* — УЗИ характеристики тимуса до начала исследования; ** — после завершения исследования.



Таблица 4. Клинико-иммунологическая характеристика детей на 15 день от начала терапии

Показатели	Дети в возрасте от 3 до 6 мес			Дети в возрасте от 6 до 9 мес		
	основная группа, n = 25	контрольная группа, n = 10	p	основная группа, n = 25	контрольная группа, n = 10	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$8,4 \pm 2,4$	$8,6 \pm 5,0$	0,88	$8,7 \pm 2,4$	$8,9 \pm 2,7$	0,83
Эозинофилы, %	$3,7 \pm 2,6$	$5,3 \pm 4,2$	0,17	$2,9 \pm 2,4$	$4,2 \pm 3,7$	0,22
Эозинофилы, абс. $\times 10^9/\text{л}$	$0,30 \pm 0,22$	$0,41 \pm 0,36$	0,28	$0,26 \pm 0,26$	$0,38 \pm 0,93$	0,30
Нейтрофилы:						
— п/я, %	$1,4 \pm 2,2$	$1,7 \pm 2,2$	0,72	$0,8 \pm 1,1$	$1,2 \pm 0,9$	0,28
— п/я, абс. $\times 10^9/\text{л}$	$0,99 \pm 0,14$	$1,15 \pm 1,30$	0,78	$0,70 \pm 0,12$	$0,97 \pm 0,81$	0,51
— с/я, %	$29,4 \pm 10,7$	$29,6 \pm 11,3$	0,97	$23,6 \pm 7,3$	$27,1 \pm 9,2$	0,25
— с/я, абс. $\times 10^9/\text{л}$	$2,42 \pm 1,09$	$2,58 \pm 1,96$	0,76	$2,08 \pm 0,90$	$2,36 \pm 0,98$	0,44
Моноциты, %	$7,5 \pm 4,4$	$4,6 \pm 1,5$	0,05	$6,4 \pm 4,5$	$4,9 \pm 2,8$	0,33
Моноциты, абс. $\times 10^9/\text{л}$	$0,63 \pm 0,41$	$0,42 \pm 0,39$	0,18	$0,53 \pm 0,33$	$0,45 \pm 0,29$	0,50
Лимфоциты, %	$57,4 \pm 11,5$	$58,1 \pm 11,8$	0,87	$66,1 \pm 8,4$	$62,2 \pm 12,2$	0,28
Лимфоциты, абс. $\times 10^9/\text{л}$	$4,69 \pm 1,95$	$4,98 \pm 2,96$	0,74	$5,79 \pm 1,87$	$5,63 \pm 2,61$	0,84
IgA, г/л	$0,17 \pm 0,17$	$0,06 \pm 0,11$	0,06	$0,19 \pm 0,2$	$0,16 \pm 0,31$	0,71
IgM, г/л	$0,96 \pm 0,34$	$0,81 \pm 0,22$	0,20	$0,99 \pm 0,3$	$0,99 \pm 0,31$	0,99
IgG, г/л	$5,50 \pm 1,70$	$5,27 \pm 2,14$	0,74	$6,40 \pm 2,07$	$6,21 \pm 1,61$	0,79
Тест спонтанного фагоцитоза:						
нейтрофилы, %	$41,4 \pm 21,6$	$28,9 \pm 20,4$	0,13	$50,2 \pm 22,0$	$32,4 \pm 14,3$	0,02
нейтрофилы, абс. $\times 10^9/\text{л}$	$1,11 \pm 0,85$	$0,76 \pm 0,60$	0,25	$1,05 \pm 0,78$	$0,76 \pm 0,39$	0,26
ФЧ, ед.	$7,1 \pm 1,7$	$6,9 \pm 1,3$	0,74	$7,8 \pm 1,5$	$5,8 \pm 1,3$	0,001
Тест стимулированного фагоцитоза:						
нейтрофилы, %	$63,4 \pm 18,2$	$55,8 \pm 11,7$	0,23	$71,2 \pm 15,7$	$58,6 \pm 15,0$	0,04
нейтрофилы, абс. $\times 10^9/\text{л}$	$1,60 \pm 1,07$	$1,55 \pm 1,22$	0,91	$1,51 \pm 0,76$	$1,42 \pm 0,69$	0,76
ФЧ, ед.	$7,5 \pm 1,5$	$7,3 \pm 1,1$	0,72	$8,3 \pm 1,0$	$7,0 \pm 1,2$	0,001
Лимфоциты						
CD3+, %	$72,08 \pm 8,33$	$66,6 \pm 6,57$	0,07	$73,24 \pm 8,01$	$65,3 \pm 15,25$	0,05
CD3+, абс. $\times 10^9/\text{л}$	$3,516 \pm 1,53$	$3,385 \pm 6,57$	0,84	$4,185 \pm 1,17$	$3,371 \pm 0,83$	0,05
CD20+, %	$15,52 \pm 7,36$	$13,7 \pm 7,33$	0,51	$16,8 \pm 7,01$	$12,9 \pm 6,4$	0,14
CD20+, абс. $\times 10^9/\text{л}$	$0,729 \pm 0,41$	$0,726 \pm 0,75$	0,99	$0,945 \pm 0,46$	$0,758 \pm 0,53$	0,31
CD4+, %	$42,58 \pm 8,27$	$38,67 \pm 9,53$	0,25	$42,92 \pm 8,11$	$39,1 \pm 10,83$	0,26
CD4+, абс. $\times 10^9/\text{л}$	$2,010 \pm 0,954$	$1,965 \pm 1,473$	0,92	$2,449 \pm 0,754$	$1,996 \pm 0,500$	0,09
CD8+, %	$25,68 \pm 6,28$	$25,56 \pm 5,94$	0,96	$26,92 \pm 6,48$	$25,56 \pm 4,53$	0,57
CD8+, абс. $\times 10^9/\text{л}$	$1,239 \pm 0,639$	$1,229 \pm 0,602$	0,97	$1,562 \pm 0,658$	$1,414 \pm 0,431$	0,54
CD16+, %	$9,32 \pm 3,86$	$9,2 \pm 5,33$	0,94	$9,56 \pm 4,7$	$8,7 \pm 3,95$	0,61
CD16+, абс. $\times 10^9/\text{л}$	$0,442 \pm 0,264$	$0,476 \pm 0,421$	0,77	$0,531 \pm 0,259$	$0,510 \pm 0,425$	0,86
CD4+/CD8+, ед.	$1,75 \pm 0,6$	$1,58 \pm 0,51$	0,46	$1,66 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,38$	0,29
CD25+, %	$5,95 \pm 4,24$	$2,2 \pm 1,09$	0,02	$5,96 \pm 2,75$	$4,5 \pm 3,1$	0,19
CD95+, %	$6,75 \pm 4,51$	$3,00 \pm 1,66$	0,02	$8,17 \pm 3,05$	$4,8 \pm 4,49$	0,02

Примечание.

п/я — палочкоядерные нейтрофилы; с/я — сегментоядерные нейтрофилы; IgA, M, G — иммуноглобулины в сыворотке крови; ФЧ — фагоцитарное число в тестах спонтанного/стимулированного фагоцитоза.



Использование смеси лизатов бактерий топического применения в стадии ранней реконвалесценции приводит к достоверному снижению частоты и длительности острых эпизодов инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей в дальнейшем. Применение препарата у детей раннего возраста с нарушениями противоинфекционной защиты позволяет исключить использование антибактериальной терапии в случаях развития респираторных заболеваний в последующие 3 мес. Положительная динамика размеров и структуры тимуса у детей в результате применения смеси лизатов бактерий свидетельствует не о системном эффекте препарата,

а отражает восстановление здоровья детей, происходящее в результате эффективного лечения респираторных заболеваний.

Авторы статьи выражают благодарность за помощь в проведении настоящего исследования заведующему отделением лучевой и эндоскопической диагностики ОДКБ № 1 Вутирасу Я. Я., врачу этого отделения Бывшевой О. Г., сотрудникам иммунологической лаборатории отдела клинической иммунологии ОДКБ № 1 (заведующая — к. м. н. Мурзина М. М.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости в Российской Федерации за январь–август 2006 г. // Здоровье населения и среда обитания. — 2006. — № 9. — С. 44–45.
2. Максимчук Л. В., Гаврилина Д. Н., Вабищевич А. В. Некоторые аспекты реабилитации новорожденных на этапе «роддом — поликлиника» // Аллергология и иммунология. — 2008. — Т. 3, № 9. — С. 350.
3. Самсыгина Г. А., Лаврова Д. Б., Михайлов А. В. Микробная контаминация плода и новорожденного / Тезисы докладов Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Внутриутробные инфекции плода и новорожденного». — Саратов, 2000. — С. 141.
4. Артемова С. Ю., Таранушенко Т. Е., Гончарук З. Н. Эффективность бактериальных лизатов в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Педиатрия. — 2008. — Т. 1, № 87. — С. 126–128.
5. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 368 с.
6. Коровина Н. А., Заплатников А. Л., Ревякина В. А. и др. Новые аспекты применения иммуномодулирующей терапии

у пациентов из групп риска // Поликлиника. — 2007. — № 6. — С. 95–98.

7. Симованьян Э. Н., Осидак Л. В., Тимченко В. Н. и др. Иммуноориентированная терапия при инфекционных заболеваниях в педиатрии // Поликлиника. — 2007. — № 1. — С. 58–61.

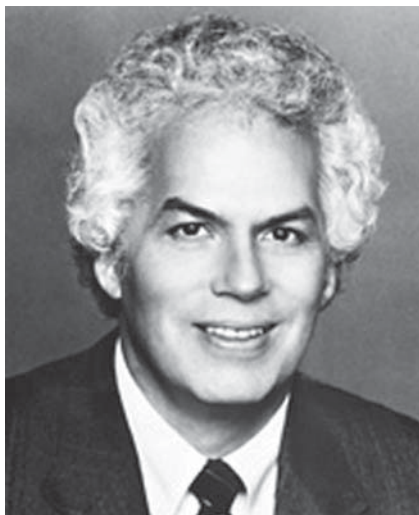
8. Власова Е. В. Нарушения противоинфекционной защиты на ранних этапах онтогенеза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 2005. — 24 с.

9. Власова Е. В., Тузанкина И. А. Взаимосвязь состояния тимуса и иммунологических параметров периферической крови у детей раннего возраста // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2008. — № 2. — С. 62–65.

10. Пашнина И. А., Власова Е. В. Иммунологические показатели у детей раннего возраста при системном и несистемном инфекционном воспалительном процессе // Российский иммунологический журнал. — 2008. — Т. 2, № 11. — С. 257–258.

11. Агентство научно-технической информации. Научно-техническая библиотека (Свид. ФС77-20137 от 23.11.2004).

Из истории медицины



Стенли Прузинер

Стенли Прузинер (англ. *Stanley B. Prusiner*; род. 28 мая 1942) — американский врач, профессор неврологии и биохимии Университета Калифорнии, Сан Франциско, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1997 года.

Родился в Де-Мойн (штат Айова, США), оба родителя — из семей еврейских иммигрантов из России.

В 1997 году Нобелевская премия по физиологии и медицине в области медицины досталась американцу Стенли Прузинеру за выдающееся открытие прионов — нового биологического источника инфекции, и за объяснение основных принципов его действия.

Стенли Прузинер добавил прионы в список хорошо известных инфекционных агентов, таких как бактерии, вирусы, грибы и другие паразиты. В нормальных условиях прионы — это безвредные клеточные белки, однако, они обладают природной способностью превращаться в устойчивые струк-

туры, являющиеся причиной нескольких смертельных заболеваний головного мозга у людей и животных.

Прионовые болезни могут быть наследственными, передаваться от больного к здоровому животному или человеку, или возникать спонтанно. Пораженный участок мозга имеет характерную губчатую структуру, свидетельствующую об обширном поражении нервных клеток, что приводит к выраженным неврологическим симптомам, таким как снижение тонуса мышц, слабоумие, потеря памяти и бессонница.

Что же касается открытия Стенли Прузинера, то оно к тому же помогает понять биологические механизмы других деменций (по-латыни — приобретенное слабоумие), таких, например, как болезнь Альцгеймера и, возможно, скоро позволит создать новые лекарства и новую стратегию лечения заболеваний, которые обесиливают мозг и делают его беспомощным.



Т.Н. Ильина

Управление здравоохранения администрации Подольского муниципального района

Оценка эпидемиологической эффективности гриппозной инактивированной полимер-субъединичной вакцины при иммунизации школьников

Контактная информация:

Ильина Татьяна Николаевна, главный специалист эпидемиолог Управление здравоохранения Администрации Подольского муниципального района

Адрес: 142100, Московская область, г. Подольск, ул. Б. Серпуховская д. 25, тел.: (4967) 54-52-55

Статья поступила: 12.08.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

47

Проведено изучение противозидемической эффективности полимер-субъединичной вакцины «Гриппол плюс» при вакцинации учащихся школ Подольского района Московской области в сезон 2008–2009 гг. Общее количество участников исследования составило 3203 человека (1950 привитых и 1253 непривитых). Анализ заболеваемости гриппом и острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) в течение 6 мес после иммунизации показал, что гриппозная вакцина обладает высокой противозидемической эффективностью, снижает заболеваемость гриппом привитых в 4,7 раза по сравнению с непривитыми, другими ОРВИ — в 1,4 раза. Индекс и коэффициент противозидемической эффективности изучаемой вакцины составили 4,7 и 78,7%. Продемонстрирована важная роль «иммунной прослойки» в снижении общего уровня заболеваемости в организованном коллективе. В школах с высоким охватом прививками ($\geq 60\%$ учащихся) общий уровень заболеваемости ОРВИ (число случаев на 1000 человек) был на 40% ниже по сравнению со школами с охватом прививками $< 60\%$.

Ключевые слова: школьники, грипп, ОРВИ, вакцинация, коллективный иммунитет.

T.N. Il'ina

Health Care Administration of Podolsk Municipal District, Podolsk

Evaluation of epidemiologic effectiveness of influenza inactivated polymer-subunit vaccine in schoolchildren

Present study was dedicated to the assessment of the «Grippol plus» polymer-subunit vaccine effectiveness in Moscow region' Podolsk town schoolchildren in season 2008–2009. The study included 3203 participants (1950 vaccinees and 1253 non-vaccinees). Post-vaccination influenza and acute respiratory infections (ARIs) morbidity 6-months monitoring demonstrated high Grippol effectiveness. It was shown that vaccinees' influenza morbidity rate was 4,7-times lower than in non-vaccinated schoolchildren. Immunized children' ARIs morbidity was 1,4 times lower in comparison with other. Grippol effectiveness indexes were 4,7 и 78,7%. An important role for herd immunity protection was also demonstrated clearly by means of overall influenza and ARIs morbidity level decline. The schools with high vaccination coverage ($\geq 60\%$ of children) showed the overall morbidity rate 40% lower than that in schools with low immunization coverage.

Key words: schoolchildren, influenza, ARI, vaccination, collective immunity.



Основным средством современного общества в борьбе с инфекционными заболеваниями является вакцинопрофилактика. Мировой опыт, накопленный в течение десятилетий, убеждает, что оптимально спланированная стратегия иммунизации позволяет контролировать целый ряд социально-значимых инфекций.

Грипп остается одной из агрессивных и высококонтагиозных инфекций, эпидемии которой ежегодно поражают от 5 до 15% населения по всему миру. Кроме того, по данным Европейской рабочей группы по гриппу, во время эпидемий число смертей от гриппа или вызванных им осложнений может достигать 870 на 100 тыс. населения [1]. Оценка российских эпидемиологов по Санкт-Петербургу позволила установить, что средний показатель смертности от гриппа, других острых респираторных инфекций (ОРИ) и острых пневмоний за последние 30 лет составил 37,0 на 100 тыс. населения [2], что по России соответствует 53 тыс. смертей в год. Результаты регрессионного анализа данных по смертности от гриппа в США за период 1979–2001 гг. показали, что число летальных исходов составляет в среднем 41,4 тыс. человек ежегодно [3]. Эпидемиологи подчеркивают, что из-за отсутствия в большинстве случаев серологического анализа для подтверждения диагноза и исключения случаев смерти в результате пневмоний и других постинфекционных осложнений, очевидно занижение и недооценка социальной значимости этих показателей.

Современная медицина располагает эффективными средствами профилактики и лечения гриппа. В большинстве цивилизованных стран мира ежегодная иммунизация от гриппа стала неотъемлемой частью национальных программ по контролю и борьбе с данным инфекционным заболеванием. В рамках программ вакцинопрофилактики определены целевые контингенты, представляющие собой группы риска по гриппу и подлежащие обязательной ежегодной иммунизации. В первую очередь, это дети в возрасте от 3 до 15 лет. Известно, что наибольшая заболеваемость гриппом во время эпидемий приходится именно на детей, являющихся звеном, с которого начинаются сезонные эпидемии гриппа [4–6]. Накопленный опыт вакцинации школьников свидетельствует о высокой эффективности этого мероприятия, причем не только для самих вакцинируемых. Важность «коллективного иммунитета», так называемой «иммунной прослойки», для снижения заболеваемости гриппом и ОРИ в периоды сезонных обострений наглядно проиллюстрирована многими исследователями. Так, по данным американских специалистов, 85% охват прививками школьников одного небольшого города штата Мичиган позволил снизить уровень заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) всего населения городка в 3 раза по сравнению с соседними населенными пунктами, где вакцинация школьников не проводилась [7]. Авторами другого исследования при помощи математической модели показано, что создание «иммунной прослойки» путем вакцинирования 50–70% населения способно значительно снизить распространение вирусной инфекции в обществе [8]. Массовая вакцинация детей в организованных коллективах против гриппа существенно снижает не только заболеваемость детей, но также значительно уменьшает заболеваемость и смертность невакцинированных пожилых лиц [9–11].

При разработке стратегии ВОЗ, направленной на борьбу с гриппом, в рамках международной программы постав-

лена задача увеличения охвата прививками целевых контингентов, относящихся к группам риска, включая пожилых и людей с хроническими заболеваниями, до 50% к 2006 г. и до 75% — к 2010 г. [12, 13]. В России вакцинация детей против гриппа в возрасте от 3 до 15 лет проводится ежегодно в рамках Национальной программы «Здоровье» и в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Для иммунизации населения применяется полимер-субъединичная гриппозная вакцина «Гриппол» и с 2008 г. — «Гриппол плюс». Целью настоящего исследования явилась оценка противозидемической эффективности гриппозной инактивированной полимер-субъединичной вакцины при вакцинации школьников.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное открытое исследование проведено с декабря по май 2008–2009 гг., в период предсезонного и сезонного подъема заболеваемости ОРВИ и гриппом, в 9 школах Подольского района Московской области. Иммунизацию проводили коммерческой вакциной «Гриппол плюс» однократно, в соответствии с инструкцией по ее применению. Всего в исследовании приняли участие 3203 ребенка в возрасте 7–15 лет. К вакцинации были допущены дети (основная группа, $n = 1950$ чел), родители которых дали письменное согласие на прививку. В контрольную группу ($n = 1253$ чел) вошли дети, которые на день прививки были здоровы, не имели противопоказаний для ее проведения, но от их родителей не было получено согласия на вакцинацию. Мониторинг общей заболеваемости гриппом и ОРВИ проводился в течение всего эпидемического сезона (с декабря по май). С целью подтверждения клинического диагноза выполнено выборочное вирусологическое исследование носоглоточных смывов, взятых у заболевших (вакцинированных и невакцинированных) в начале острого инфекционного процесса.

Для оценки противозидемической эффективности вакцинации проводился анализ заболеваемости с оценкой числа случаев заболевания, число заболевших детей, длительности и степени тяжести болезни. На основании результатов мониторинга заболеваемости гриппом по школам за период наблюдения рассчитывали индекс и коэффициент противозидемической эффективности (K и E) по формулам [14, 15]:

$$K = b/a; \quad E = 100 \times (b - a)/b (\%),$$

где K — индекс эффективности, E — коэффициент эффективности, a — заболеваемость среди привитых, b — заболеваемость среди непривитых.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение. Сравнение количественных переменных проводилось с помощью t -критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Федерального Центра по гриппу и ОРЗ НИИ гриппа СЗО РАМН, эпидемия гриппа 2008–2009 гг. продолжалась 18 нед: с середины января до середины мая. Эпидемия отличалась широким охватом городов



с первичным вовлечением в эпидемический процесс детей и взрослых, высоким уровнем заболеваемости детей школьного возраста. Пик заболеваемости пришелся на февраль.

При анализе заболеваемости гриппом и ОРВИ в исследуемых школах за период наблюдения среднее число случаев заболевания ОРВИ (включая грипп) с декабря по май составило среди привитых 399,0 на 1000 детей, среди непривитых — 544,4 на 1000 (табл. 1). Среднее количество детей, переболевших за весь период наблюдения, среди привитых и непривитых на 1000 человек по всем исследуемым школам составило 312 и 419 человек, соответственно. Большее значение случаев заболевания по сравнению с числом болевших детей, объясняется тем, что часть детей в обеих группах болели более одного раза.

При обследовании больных с диагнозом «ОРВИ» и «грипп» процент вирусологического подтверждения диагноза «грипп» составил 4% среди привитых и 13,8% — среди непривитых заболевших. При расчете заболеваемости гриппом этот показатель был ниже у привитых и составил 16 на 1000 человек по сравнению с 75,1 на 1000 человек — у непривитых ($p = 0,005$). Соответственно, значения коэффициента и индекса противовирусной защиты для полимер-субъединичной гриппозной вакцины составили 4,7 (диапазон 3,6–11,0) и 78,7% (разброс 72,4% — 90,9%), соответственно. Таким образом, вакцинация против гриппа привела к снижению забо-

леваемости гриппом в группе привитых детей в 4,7 раза по сравнению с показателем у непривитых ($p = 0,002$). Также отмечено снижение заболеваемости привитых детей другими ОРВИ, в среднем по школам в 1,4 раза. Гриппозная вакцина показала высокую противовирусную эффективность при вакцинации организованных коллективов школьников, способствуя снижению уровня заболеваемости другими ОРВИ среди привитых. Дальнейший анализ был посвящен оценке заболеваемости всем комплексом ОРВИ. Из данных по тяжести заболеваний респираторного тракта у привитых и непривитых детей следует, что у привитых в 80% случаев преобладали легкие формы заболеваний, в то время как у непривитых достоверно чаще регистрировались заболевания средней тяжести ($p < 0,05$).

Уровень охвата прививками значительно варьировал между школами — от 30,9 до 90,9% (см. табл. 1). В этой связи представлялось интересным оценить влияние «иммунной прослойки», т.е. числа привитых детей на общий уровень заболеваемости ОРВИ в школах. Школы были разделены на подгруппы: первая подгруппа включала школы с охватом прививками менее 60%, вторая подгруппа — школы с охватом более 60% учащихся. Анализ заболеваемости в подгруппах показал, что общее число случаев заболевания гриппом и ОРВИ на 1000 человек было ниже в школах с высокой «иммунной прослойкой»: увеличение числа вакцинированных приводило к снижению уровня заболеваемости ОРВИ

Гриппол[®] плюс

Вакцина национального календаря профилактических прививок для детей

 **Группа Компаний
ПЕТРОВАКС**
ПРЕПАРАТЫ БУДУЩЕГО – СЕГОДНЯ

- + Гриппозная вакцина последнего поколения без консервантов
- + Содержит только высокоочищенные антигены актуальных штаммов вируса гриппа и иммунопотенциатор Полиоксидоний
- + Соответствует международным требованиям по эффективности, безопасности и качеству
- + Производится по мировым стандартам GMP (Good Manufacturing Practice)
- + Индивидуальная шприц-доза. Специальная атравматичная игла для безболезненной вакцинации

**Высокоэффективная и безопасная
защита от гриппа**

Телефон горячей линии: (495) 768-81-50
www.petrovax.ru





Таблица 1. Заболеваемость ОРВИ и гриппом у школьников в период с декабря 2008 по май 2009 гг. включительно

Школа		Охват прививками, %	Случаи ОРВИ (включая грипп), абс.	Дети, переболевшие ОРВИ (включая грипп), абс. (%)	Случаи ОРВИ (включая грипп) на 1000 детей, абс.	Дети, заболевшие ОРВИ (включая грипп, на 1000 человек), абс.	Случаи гриппа на 1000 детей, абс.
1	Привитые, $n = 197$	49,5	94	63 (32,0)	477,2	320	19,1
	Непривитые, $n = 201$		122	79 (39,3)	607,0	393	83,8
2	Привитые, $n = 403$	65,8	108	105 (26,0)	268,0	236	10,7
	Непривитые, $n = 209$		88	79 (37,8)	421,1	378	58,1
3	Привитые, $n = 341$	90,9	81	68 (34,5)	237,5	199	9,5
	Непривитые, $n = 34$		13	10 (29,4)	382,4	294	52,8
4	Привитые, $n = 170$	68,8	33	30 (17,6)	194,1	176	7,8
	Непривитые, $n = 77$		17	16 (20,8)	220,8	208	30,5
5	Привитые, $n = 172$	30,9	93	66 (38,4)	540,7	384	21,6
	Непривитые, $n = 385$		254	190 (49,4)	597,4	494	82,4
6	Привитые, $n = 137$	45,4	76	57 (41,6)	554,7	410	22,2
	Непривитые, $n = 165$		126	83 (50,3)	763,6	1305	105,4
7	Привитые, $n = 139$	59,4	71	55 (39,6)	510,8	401,5	20,4
	Непривитые, $n = 95$		51	39 (41,1)	536,8	236,4	74,1
8	Привитые, $n = 193$	81,8	79	61 (31,6)	409,3	316	16,4
	Непривитые, $n = 43$		56	43 (100)	1302,3	1000	179,7
9	Привитые, $n = 198$	81,8	79	68 (34,3)	399,0	348	16,0
	Непривитые, $n = 44$		4	4 (9,1)	90,1	91	9,4
Всего	Привитые, $n = 1950$	60,9	714	573 (29,4)	$399,3 \pm 110,5$	310	$16 \pm 4,4$
	Непривитые, $n = 1253$		731	543 (43,3)	$546,8 \pm 240,7$	489	$75 \pm 33,5$

50

Оригинальная статья

Таблица 2. Число случаев заболевания ОРВИ в зависимости от охвата учащихся вакцинацией

Школы с «иммунной прослойкой» < 60%		Школы с «иммунной прослойкой» $\geq 60\%$	
Охват, %	Случаи ОРВИ на 1000 детей, абс.	Охват, %	Случаи ОРВИ на 1000 детей, абс.
30,9	569,1	65,8	344,6
45,4	659,2	68,8	207,5
49,5	542,1	81,8	550,2
59,4	523,8	90,9	310,0
Среднее			
46,3	573,5	76,8	353,0

в целом по школе на 40% — 353 против 573,5 случаев на 1000 детей ($p < 0,01$; табл. 2). Было отмечено, что некоторые дети за период наблюдения болели два раза и чаще. Анализ показал, что в школах с охватом прививками $\geq 60\%$ регистрировали в 3,4 раза

меньшее число «часто болеющих» детей по сравнению со школами с низкой «иммунной прослойкой» (3,1 и 10,6% детей, соответственно, $p < 0,01$; табл. 3). Известно, что заболеваемость непривитых, находящихся в одном коллективе вместе с вакцинированными, может



Таблица 3. Число детей, болевших ≥ 2 раз за период наблюдения в школах с низкой и высокой «иммунной прослойкой»

Школы с «иммунной прослойкой» < 60%		Школы с «иммунной прослойкой» $\geq 60\%$	
Охват, %	Число болевших ОРВИ ≥ 2 раз, %	Охват, %	Число болевших ОРВИ ≥ 2 раз, %
49,5	13,2	65,8	3,2
30,9	11,1	90,9	2,9
59,4	7,9	68,8	1,8
45,4	10,2	81,8	7,8
–	–	81,8	0
Среднее			
39,1	10,6	60,9	3,1

снижаться за счет уменьшения числа больных, инфицирующих участников контрольной группы, снижения циркуляции инфекции в коллективе. Полученные данные наглядно демонстрируют важную роль «иммунной прослойки»: охват прививками в организованных коллективах школьников $\geq 60\%$ приводит к значительному снижению заболеваемости ОРВИ.

Таким образом, анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ позволяют заключить, что вакцина «Гриппол плюс», использованная в сезоне 2008/2009 гг. для вакцина-

ции школьников Подольского района, обладает высокой противозидемической эффективностью при иммунизации школьников в возрасте 7–15 лет. Заболеваемость гриппом привитых была ниже в 4,7 раза по сравнению с непривитыми, индекс и коэффициент противозидемической защиты составили 4,7 и 78,7%, соответственно. Вакцинация против гриппа снижала заболеваемость ОРВИ в 1,4 раза. В школах с высоким охватом вакцинацией ($\geq 60\%$) уровень заболеваемости ОРВИ был на 40% ниже, чем в школах с более низким охватом вакцинацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. European Scientific Working group on Influenza. Доступно на сайте: <http://www.eswi.org/influenza-facts/introduction>.
2. Маринич И. Г., Тимошенко О. Ф., Игнатъева Г. С., Морозов И. В. Летальность от гриппа, других ОРЗ и острой пневмонии в Санкт-Петербурге // Вакцинация. — 1999. — № 5. — Р. 4–5.
3. Dushoff J., Plotkin J. B., Viboud C. et al. Mortality due to influenza in the United States — an annualized regression approach using multiple-cause mortality data // Am. J. Epidemiol. — 1988. — V. 163, № 2. — Р. 181–187.
4. Гендон Ю. З. Стратегия борьбы с гриппом с помощью вакцин // Вакцинация. — Т. 5, № 5 (Диск G, выпуск сентябрь–октябрь 1999 г.).
5. Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2005–2006 гг. и прогнозе на сезон 2006–2007 гг. Роспотребнадзор (письмо от 23.06.2006); № 0100/6908-06-32.
6. Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2004–2005 гг. и прогнозе на эпидсезон 2005–2006 гг. Роспотребнадзор (письмо от 30.06.2005); № 0100/4961-05-32.
7. Monto A. S., Davenport F. M., Napier J. A., Francis T. Jr. Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan, by vaccination of schoolchildren // J. Infect. Dis. — 1970. — V. 122, № 1. — Р. 16–25.
8. Longini I. M., Koopman J. S., Haber M., Costionis G. A. Statistical inference for infectious diseases: risk-specific household

- and community transmission parameters // Am. J. Epidemiol. — 1988. — V. 128. — Р. 845–859.
9. Гендон Ю. З., Каира А. Н., Ельшина Г. А., Ахмадулина Р. Р. Массовая вакцинация детей против гриппа снижает заболеваемость рядом болезней невакцинированных пожилых лиц во время гриппозной эпидемии // Микробиология, эпидемиология и иммунология. — 2004. — № 5. — С. 62–67.
10. Гендон Ю. З. Массовая вакцинация детей снижает заболеваемость гриппом невакцинированного населения // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 3. — С. 70–72.
11. Reichert T., Sugaya N., Fedson D. et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza // N. Engl. J. Med. — 2001. — V. 344. — Р. 889–896.
12. Global agenda on influenza. Part I // Weekly Epidemiological Report. — 2002. — № 77. — Р. 179–182.
13. Global agenda on influenza. Part II // Weekly Epidemiological Report. — 2002. — № 77. — Р. 191–195.
14. Бессмертный Б. С., Хейфиц Л. Б. Оценка эффективности мероприятий по профилактике инфекционных болезней. — М.: Медицина, 1963.
15. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. — М.: Медицина, 1975.

В.М. Студеникин, С.М. Шарков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Ретроспективная оценка международной практики подходов к «туалетному обучению» детей

Контактная информация:

Студеникин Владимир Митрофанович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения психоневрологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-04-09

Статья поступила: 25.08.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

В статье анализируется международный опыт практики «туалетного обучения» детей раннего возраста. Отмечено, что наиболее широко распространенным способом обучения детей санитарно-гигиеническим навыкам является метод Бразелтона или так называемый «подход, ориентированный на ребенка». Метод направлен, в первую очередь, на наличие (или отсутствие) у конкретного ребенка признаков готовности к началу соответствующего обучения: умение хорошо сидеть, самостоятельно ходить и садиться на горшок; наличие понимания, для чего предназначен горшок и(или) унитаза; наличие фразовой речи (не менее, чем из 2 слов) или признаки скорого ее появления; способность жестами или словами сигнализировать о потребности в осуществлении физиологического акта; умение или попытка самостоятельно снимать трусы-подгузник (или трусики), а также колготки при попытке воспользоваться горшком. Именно такой подход может считаться физиологическим и максимально эффективным. В соответствии с существующими рекомендациями (в том числе и экспертов Союза педиатров России) приучение к туалету следует начинать с 18-месячного возраста.

Ключевые слова: дети, «туалетное обучение», метод Бразелтона.

Своевременное формирование основных санитарно-гигиенических навыков — важный момент в развитии детей раннего возраста. Этой проблеме в последнее десятилетие посвящено немало публикаций отечественных и зарубежных авторов [1–8]. До настоящего времени (как среди родителей, так и среди российских педиатров) сохраняются существенные разногласия

и противоречивые рекомендации, касающиеся возраста детей, готовых к обучению. В этой связи назрела необходимость систематизации и ретроспективной оценки международной практики «туалетного обучения» детей раннего возраста.

Проведенные исследования показали, что 95% матерей в России начинают приучать детей к горшку слиш-

V.M. Studenikin, S.M. Sharkov

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

Retrospective evaluation of international practice of «toilet education» in children

The article analyzes an international experience of «toilet education» practice in infants. It was marked that the most wide-spread approach to the children's education to sanitary and hygienic skills is Brazelton's method or, so-called, «approach with orientation to child». The method was directed, firstly, to the presence (or absence) in child signs of preparedness to the beginning of education: ability to sit properly, independently walk and sit on the pot; presence of understanding the purpose of pot and/or toilet sink purpose; presence of phrase speech (consisting at least of 2 words) or the signs of its near appearance; ability to signal with words or gesture to the need of physiological act performing; skill or attempt to take off pants-nappy (or panties) and tights by himself during the attempt to use a pot. Such approach can be estimated as physiological and maximal effective. According to the present recommendations (including the ones from experts of the Union of pediatricians of Russia) a «toilet education» should be started when the child is 18-months old.

Key words: children, «toilet education», Brazelton's method.



ком рано, когда они еще физиологически и психологически не готовы к этому. В результате обучение может занять до 12–15 мес, а приобретенные навыки окажутся неустойчивыми и легкоотрачиваемыми, обучение будет сопровождаться стрессом и негативными эмоциями и для ребенка, и для родителей. Начинать приучать к горшку, согласно последним рекомендациям ведущих специалистов, следует не ранее возраста 18 мес, т.е., когда ребенок достиг определенной зрелости и демонстрирует признаки готовности к обучению.

Особое внимание хотелось бы обратить на обзор, представленный бразильскими коллегами D. Mota и A. Barros, обобщившими международные данные по рассматриваемому вопросу за 1960–2007 гг. [4]. Авторами подробно и последовательно рассматриваются различные методы «туалетного обучения», стандартные представления и ожидания родителей (из разных стран, разных этнических и социальных групп), а также многие другие аспекты.

Раньше рекомендуемым возрастом для начала «туалетного обучения» во многих странах был год жизни, что физиологически не обосновано. Вплоть до начала XX века решение о необходимости и своевременности привития ребенку соответствующих навыков принимали только родители. В США в 1932 г. был издан доклад «Уход за ребенком» (*Infant care*) Детского бюро Департамента труда, в котором родителям рекомендовалось стремиться к завершению «туалетного обучения» к возрасту 6–8 мес, а также использовать «мыльные палочки» (для обеспечения регулярной дефекации) и т.д. Подобные рекомендации с позиций современных представлений являются в высшей степени «антипедиатрическими».

Лишь в конце 30-х годов XX века было предложено начинать приучать детей к горшку в более позднем возрасте (15–18 мес), когда ребенок проявляет определенный интерес к контролю физиологических отпавлений. Аналогичной точки зрения придерживался и известный американский педиатр В. Spock, который не рекомендовал начинать «туалетное обучение» до тех пор, пока ребенок не достигнет степени готовности к нему (метод Бенджамин Спок ориентирован на детей в возрасте от 2 до 2,5 лет). Именно зрелость ЦНС обеспечивает адекватную иннервацию мышц промежности, малого таза и органов желудочно-кишечного тракта.

К сожалению, следует констатировать, что в нашей стране по-прежнему нередко рекомендуется начинать «туалетного обучения» на первом году жизни [3]. Подобный подход отражает не научно обоснованные представления педиатров и специалистов в области возрастной физиологии, а ложные стереотипы родителей, касающиеся своевременности и необходимости «туалетного обучения», сформировавшиеся спонтанно. В настоящее время ориентация на «туалетное обучение» детей первого года жизни сохраняется лишь в странах третьего мира [3].

Любые попытки ускорить приучение ребенка к горшку (более раннее начало, принуждение и т.д.) не сопровождаются положительными результатами, поскольку созревание нервной системы (достижение определенной степени зрелости) невозможно стимулировать. Отметим, что до недавнего времени в России продолжительность периода от начала до завершения «туалетного обучения» детей была значительно больше, чем в большинстве стран Европы.



Обучение туалетным навыкам будет быстрее и проще, если ребенок достиг определенной физиологической и психологической зрелости.



**Союз педиатров России
рекомендует приучать
ребенка к горшку
не ранее 18 месяцев**

www.pediatr-russia.ru



Лишь на 2-м году жизни у детей в полной мере проявляется кортикализация нервной деятельности, что сопровождается все большей социализацией младенцев и позволяет рассчитывать на успешное овладение навыками опрятности.

В настоящее время наиболее широко распространенным способом обучения детей санитарно-гигиеническим навыкам является метод Бразелтона или так называемый «подход, ориентированный на ребенка» (англ. *child-oriented approach*). В самом названии метода фигурирует не слово «*infant*» (ребенок первого года жизни), а «*child*» (ребенок в возрасте старше 12 мес), т.е. изначально подразумевается отсутствие целесообразности «туалетного обучения» грудных детей. Данный подход предложен американским педиатром Т. Brazelton еще в начале 1960-х годов, но статус широко распространенного и общепринятого он приобрел позднее [9, 10], в том числе и в рамках соответствующих рекомендаций Американской академии педиатрии (AAP), опубликованных в 1999 г. [11]. Рекомендации Общественного педиатрического комитета Канадского педиатрического общества (CPS) от 2000 г. согласуются с мнением педиатров США; они также разделяют концепцию «подхода, ориентированного на ребенка» [12].

Метод Бразелтона первоочередное значение придает наличию или отсутствию у конкретного ребенка признаков готовности к началу соответствующего обучения [11], при этом в процессе обучения на ребенка не должно оказываться выраженное давление. В число признаков готовности к «туалетному обучению» входят: способность сидеть и самостоятельно ходить, понимание и использование слов, обозначающих процессы физиологических отправления (микция, дефекация); а также способность к имитации и потребность в выражении независимости. Не подлежит сомнению, что физиологическое приучение ребенка к туалету целесообразно осуществлять в период формирования активной фразовой речи, ожидать появления которой до 18–24-месячного возраста не следует.

В преобладающем большинстве случаев появления навыков приучения к пользованию горшком можно ожидать к возрасту 1,5–2 года [10]. Хотя девочки склонны к скорейшему овладению и закреплению первичных навыков пользования горшком, различия между детьми в зависимости от пола не являются значимыми и (или) принципиальными.

Существует также метод «туалетного обучения», предложенный R. Foxh и N. Azrin в 1971 г. и нашедший отражение в публикациях, начиная с 1973 г. (принцип «приучение менее, чем за 1 день»), который также условно относится к методам, ориентированным на ребенка [13]. Указанный подход (алгоритм действий, выполняемых родителями с четким следованием предлагаемым инструкциям), применим примерно с возраста 20 мес.

Следует упомянуть и метод, получивший название «условно-рефлекторное кондиционирование» (*operant conditioning*) и сравнительно широко распространенный в некоторых странах с 1960-х годов до настоящего времени. Этот подход основан на так называемом позитивном поощрении ребенка (вознаграждение ласками, игрушками и т.д.) [2, 4].

Такие подходы к раннему приучению детей к горшку (с первых дней–недель жизни), как «вспомогательное туалетное обучение» (*assisted infant toilet training*) или метод «сигнализирования об опорожнении» (*elimination communication*), являются сомнительными и практикуются преимущественно в странах Африки, Центральной Америки, в Китае, Индии и т.д. При их использовании

родители должны уметь своевременно распознавать признаки опорожнения детьми мочевого пузыря (кишечника) и успевать сажать их на горшок. Обычно эффективность такого обучения чрезвычайно низка и не поддается адекватной оценке [2, 4].

Из публикаций 1950-х годов (данные Т. Brazelton и соавт.) известно, что средний возраст детей к моменту завершения приучения пользования туалетом в дневное время суток составлял 28,5 мес (т.е. старше 2 лет). До 97% детей овладевали навыками пользования горшком к 36 мес. Небезынтересно, что если в 1980 г. у детей в США достижение полного (круглосуточного) контроля физиологических отправления происходило примерно в этом же возрасте (25–27 мес), то к середине 2000-х годов описываемый навык формировался значительно позже — к 36–37 мес [4]. Поскольку у детей не отмечалось учащения какой-либо сопутствующей психоневрологической патологии или задержки развития, не исключено, что причиной описываемого феномена могло послужить неоправданно позднее начало обучения первичным санитарно-гигиеническим навыкам. Поскольку о более позднем завершении «туалетного обучения» сообщают не только американские педиатры, но и специалисты из других стран, можно констатировать, что во всем мире отмечается тенденция к переносу приучения к горшку на все более старший возраст.

Хотя в качестве наиболее адекватного ориентира для полноценного «туалетного обучения» следует считать возраст 24 мес, по-видимому, начинать прививать элементарные (первичные) навыки опрятности следует несколько раньше (в 18–20 мес). К аналогичному выводу приходят Т. Schaum и соавт., проанализировавшие факторы, ассоциированные с «туалетным обучением» детей в 1990-х годах [14]. J. Barone и соавт. (2009) настаивают на необходимости начала указанного обучения до 32-месячного возраста [15].

Стабильный контроль функций мочевого пузыря и кишечника достигается не одновременно. Обычно контроль ребенком физиологических отправления в дневное время появляется на несколько недель или месяцев раньше ночного контроля.

В 2000-х годах приучение к туалету принято начинать в возрасте не менее 18 и не позднее 36 мес. Национальная профессиональная организация детских врачей Союз педиатров России рекомендует придерживаться метода Бразелтона и начинать «туалетное обучение» с 18-месячного возраста. Именно «подход, ориентированный на ребенка», может считаться физиологическим и максимально эффективным, что отличает его от раннего рефлекторного метода (название условное), когда детей начинают приучать к горшку (первый год жизни, включая период новорожденности).

К. Russell, а также М. Lang, обобщают современные представления о предпочтительности тех или иных стратегий в «туалетном обучении» здоровых детей, вновь констатируя целесообразность и предпочтительность подхода, ориентированного на ребенка [15, 16]. Новейшие публикации J. Barone и соавт., S. Tali и соавт. затрагивают такие аспекты приучения детей к горшку, как необходимость своевременного начала обучающих мероприятий и риск формирования урологических осложнений в случае неправильного привития санитарно-гигиенических навыков [17, 18].

Один из немногих систематических обзоров по проблеме сравнительной эффективности различных методов «туалетного обучения», представлен канадскими учеными D. Kiddoo и соавт. (Центр доказательной практики Университета Альберты, Эдмонтон) [19]. Обзор был под-





готовлен для Агентства по исследованиям и качеству в области здравоохранения [19]. От других эту работу отличает анализ методов и эффективности привития первичных санитарно-гигиенических навыков не только здоровым детям, но и пациентам с «особыми потребностями». В заключении авторы указывают, что методы Бразелтона и (или) Азрин–Фокса эффективны в обучении как здоровых детей, так и малышей с психоневрологическими (отставание в психическом развитии) или соматическими (физическими) проблемами (болезнь Гиршпрунга, атрезия ануса, *spina bifida* и т.д.) [19]. Таким образом, доказательная медицина 2000-х годов официально признает только «подход, ориентированный на ребенка».

Указанный подход физиологически обоснован в соответствии с возможностями нервной системы ребенка. В ходе постнатального развития происходит существенная функциональная реорганизация отделов ЦНС, контролирующих акт мочеиспускания. Точные механизмы, вызывающие эти изменения, до конца не уточнены. Тем не менее, известно, что информация, передаваемая от головного мозга к спинному, постепенно приводит к ремоделированию глутаматергических межнейрональных-преганглионарных синапсов в парасимпатическом ядре крестца. Такая синаптическая пластичность связана с угасанием примитивных спинальных рефлексов мочеиспускания и появлением зрелого супраспинального контроля этого физиологического акта [20]. В целом, созревание нервной системы, ответственной за контроль мочеиспускания, можно описать в виде процесса перехода от примитивных спинальных рефлексов к сознательному контролю, опосредованному высшими отделами головного мозга [20]. Иннервация акта мочеиспускания — сложная интегративная функция, в выполнении которой задействованы различные ядра головного мозга (гипоталамическая область, зрительный бугор, полосатое тело и др.), а так-

же 3 уровня рефлекторных дуг — спинальный, корковый и подкорковый.

Акт дефекации совершается по тем же рефлекторным механизмам, что и мочеиспускание (различие заключается лишь в том, что в прямой кишке отсутствует мышца-детрузор, роль которой выполняет мускулатура брюшного пресса). Поэтому процессы, сходные с упомянутыми выше, характеризуют ЦНС в отношении влияния на функции кишечника и сам акт дефекации [21]. Существует сложная система взаимодействия между когнитивными функциями (результатом развития моторной коры головного мозга) и органами тела ребенка (в том числе мочевым пузырем и кишечником).

Если коротко обобщить степень психомоторного развития, необходимую для приучения ребенка к горшку, то среди основных признаков готовности к началу «туалетного обучения» окажутся следующие: умение хорошо сидеть, самостоятельно ходить и садиться на горшок; понимание, для чего предназначен горшок и (или) унитаз; наличие фразовой речи (не менее, чем из 2 слов) или признаки скорого ее появления; способность жестами или словами сигнализировать о потребности в осуществлении физиологического акта; умение или попытка самостоятельно снимать трусы-подгузник (или трусики), а также колготки при попытке воспользоваться горшком.

Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что функции мочевого пузыря и кишечника регулируются комплексом мышц и нервов. Они подвержены влиянию целой группы эндогенных и экзогенных факторов (физиологических, психологических, социальных и культурных и т.д.). Несмотря на это обстоятельство, основным критерием готовности ребенка к началу «туалетного обучения» остается степень зрелости ЦНС, которая оценивается педиатрами и детскими неврологами на основании имеющихся параметров психомоторного, эмоционального и (или) речевого развития.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fleisher D. Understanding toilet training // *Pediatrics*. — 2004. — V. 113. — P. 1809–1810.
2. Klassen T., Kiddoo D., Lang M. et al. The effectiveness of different methods of toilet training for bowel and bladder control // *Evid. Rep. Technol. Assess.* — 2006. — V. 147. — P. 1–57.
3. Студеникин В.М. Психомоторное, эмоциональное и социальное развитие детей раннего возраста: роль правильного формирования санитарно-гигиенических навыков // *Consilium Medicum (Педиатрия)*. — 2008. — № 2. — P. 78–80.
4. Mota D., Barros A. Toilet training: methods, parental expectations and associated dysfunctions // *J. Pediatr. (Rio J.)*. — 2008. — № 84. — P. 9–17.
5. Студеникин В.М., Студеникина Н.И. Уход за кожей детей первых лет жизни: нейрорпедиатрические аспекты // *Лечащий врач*. — 2008. — № 3. — P. 66–70.
6. Blum N., Taubman B., Nemeth N. Relationship between age at initiation of toilet training and duration of training: a prospective study // *Pediatrics*. — 2003. — V. 111. — P. 810–814.
7. Blum N., Taubman B., Nemeth N. Why is toilet training occurring at older ages? A study of factors associated with later training // *J. Pediatr.* — 2004. — V. 145. — P. 107–111.
8. Horn I., Brenner R., Rao M. et al. Beliefs about the appropriate age for initiating toilet training: are there racial and socioeconomic differences? // *J. Pediatr.* — 2006. — V. 149. — P. 165–168.
9. Brazelton T.B. A child-oriented approach to toilet training // *Pediatrics*. — 1962. — V. 29. — P. 121–128.
10. Brazelton T., Christophersen A., Frauman A. et al. Instructions, timeliness, and medical influences affecting toilet training // *Pediatrics*. — 1999. — V. 103. — P. 1353–1358.
11. Stadtler A., Gorski P., Brazelton T. Toilet training methods, clinical interventions, and recommendations. American

- Academy of Pediatrics // *Pediatrics*. — 1999. — V. 103. — P. 1353–1358.
12. Community Paediatrics Committee CPS. Toilet learning: anticipatory guidance with a child-oriented approach // *J. Paediatr. Child Health*. — 2000. — № 5. — P. 333–335.
13. Foff R. M., Azrin N. H. Dry pants: a rapid method of toilet training children // *Behav. Res. Ther.* — 1973. — № 11. — P. 435–442.
14. Shaum T., McAuliffe T., Simms M. et al. Factors associated with toilet training in the 1990s // *Ambul. Pediatr.* — 2001. — № 1. — P. 79–86.
15. Russell K. Among healthy children, what toilet-training strategy is most effective and prevents fewer adverse events (stool withholding and dysfunctional voiding)? Part A: Evidence-based answer and summary // *Paediatr. Child Health*. — 2008. — № 13. — P. 201–202.
16. Lang M. Among healthy children, what toilet-training strategy is most effective and prevents fewer adverse events (stool withholding and dysfunctional voiding)? Part B: Clinical commentary // *Paediatr. Child Health*. — 2008. — № 13. — P. 203–204.
17. Barone J., Jasutkar N., Schneider D. Later toilet training is associated with urge incontinence in children // *J. Pediatr. Urol.* — 2009. Доступно на: <http://www.jpuro.com>.
18. Tali S., Efrat S., Boucke L. et al. Infant toilet training // *J. Pediatr. (Rio J.)*. — 2009. — № 85. — P. 87–88.
19. Kiddoo D., Klassen T., Lang M. et al. The effectiveness of different methods of toilet training for bowel and bladder control. — Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2006. — 57 p.
20. De Groat W. Plasticity of bladder reflex pathways during postnatal development // *Physiol. Behav.* — 2002. — № 77. — P. 689–692.
21. Clinical neurophysiology of infancy, childhood, and adolescence. — 1st ed. / Holmes G., Moshe S., Jones H. Jr. (eds.). — Philadelphia: Butterworth-Heinemann/Elsevier, 2006. — 862 p.

Н.В. Хорошилова

Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства, Москва

Механизмы формирования иммунного дисбаланса у больных с вирусными инфекциями респираторного тракта и новые возможности иммунокорригирующей терапии

Контактная информация:

Хорошилова Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института иммунологии, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, кор. 2, тел.: (499) 617-81-17

Статья поступила: 02.09.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

Вирусы — ведущий этиологический фактор рецидивирующих инфекций респираторного тракта. В экспериментальных исследованиях показано, что вирусы гриппа, риносинцитиальный вирус и риновирус, оказывают токсическое действие на элементы врожденного и приобретенного иммунитета, приводят к избыточной продукции провоспалительных цитокинов с повреждающим действием на ткани и органы. В этой связи применение иммунокорригирующей терапии представляется достаточно актуальным. На сегодняшний день единственным иммуномодулятором, рекомендованным ВОЗ для терапии больных с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта, является пидотимод (Имунорикс). В статье приводятся данные экспериментальных и клинических исследований, в которых изучалось влияние пидотимода на параметры врожденного и приобретенного иммунитета и, соответственно, на течение респираторных инфекций у детей и взрослых. В многочисленных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях показано, что пидотимод снижает тяжесть и длительность респираторных инфекций, улучшает функциональные свойства респираторного эпителия. Таким образом, пидотимод является перспективным иммуномодулятором для профилактики и лечения вирусных инфекций респираторного тракта.

Ключевые слова: дети, пидотимод, вирусные инфекции, профилактика, лечение.

N.V. Khoroshilova

Institute of training, Federal Medical-Biological Agency, Moscow

Mechanisms of immune disbalance forming in patients with viral infections of respiratory tract, and new opportunities of immunotherapy

Viruses are the leading etiological factor of recurrent infections of respiratory tract. Experimental trials showed that influenza, respiratory syncytial and rhinovirus render toxic action on the elements of inborn and acquired immunity, resulting in hyperproduction of pro-inflammatory cytokines with damaging effect on tissues and organs. According to this fact application of immunomodulator treatment seems to be quite actually. At the present times, there's only one immunomodulator, recommended by WHO for the treatment of patients with recurrent respiratory infections. It is pidotimod (Imunorix). The article presents data from experimental clinical trials, studying influence of pidotimod on parameters of inborn and acquired immunity and, accordingly, on the clinical course of respiratory infections in children's and adults. Different double-blinded placebo-controlled studies showed that pidotimod decreases a severity and duration of respiratory infections, improves functional state of respiratory epithelium. Thus, pidotimod is perspective immunomodulator for the prophylaxis and treatment of respiratory tract.

Key words: children, pidotimod, viral infections, prophylaxis, treatment.



Рецидивирующие инфекционные заболевания респираторного тракта являются важной проблемой в педиатрии. ВОЗ констатирует, что от заболеваний респираторного тракта ежегодно умирают до 14 млн человек, большинство из них — дети [1].

Острые респираторные инфекции (ОРИ) служат одной из наиболее частых причин обращения к педиатру. Известно также, что в настоящее время нет заболеваний, встречающихся более часто, чем хронический фарингит, трахеит или бронхит, особенно в условиях промышленных мегаполисов. Формирование этих заболеваний начинается еще в детском возрасте: часто болеющий ребенок, став взрослым, страдает уже хроническими заболеваниями респираторного тракта.

В последние десятилетия основной причиной, вызывающей острые респираторные синдромы, является вирусная инфекция: вирусы гриппа и парагриппа, риновирусы, риносинцитиальный вирус (РСВ), энтеровирусы, коронавирус [2]. Наибольшее число данных о механизмах взаимодействия вируса и системы иммунитета получено при изучении вирусов гриппа, РСВ, риновируса.

Вирус гриппа

Ежегодно вирусы гриппа вызывают более 30 тыс. смертей во всем мире. На протяжении XX века было зарегистрировано 3 пандемии гриппа — в 1918, 1957 и 1968 гг. С 2003 г. зарегистрирован новый тип вируса гриппа H5N1 — так называемый «птичий» грипп, а с 2008 г. большое распространение получил вирус гриппа A/H1N1 — «свиной» грипп.

Контактируя с эпителием слизистой оболочки верхних отделов респираторного тракта, вирус гриппа стимулирует продукцию и активное выделение провоспалительных цитокинов и хемокинов: интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерферона (ИФН) α и β , MIP 1 α (макрофагальный белок воспаления) и др. Выработка большого количества этих цитокинов и хемокинов способствует привлечению в органы респираторного тракта нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, дендритных клеток. Дендритные клетки и макрофаги передают информацию Т и В лимфоцитам, что влечет за собой активацию Т хелперов, цитотоксических Т лимфоцитов, В лимфоцитов. Элиминация вируса происходит за счет клеток, участвующих в формировании функций врожденного (макрофаги, нейтрофилы, NK лимфоциты) и приобретенного (В лимфоциты, Т хелперы, цитотоксические Т лимфоциты) иммунитета. Усиление синтеза секреторного IgA на слизистых оболочках происходит уже на 3-е сут после инфицирования, содержание IgM в сыворотке крови возрастает на 5-й день, IgG — на 6–7-е сут, достигая максимума на 2–3 нед. После успешной элиминации вируса специфический IgG в сыворотке крови может определяться в течение всей жизни, уровень антител остальных классов постепенно снижается. Цитотоксические Т лимфоциты оказывают ингибирующее действие на вирус преимущественно за счет синтеза ИФН γ [3, 4].

При активизации иммунного ответа в ответ на вирусную инфекцию происходит усиление продукции активных форм кислорода и оксида азота, которые оказывают ингибирующее действие на вирусы. При этом оксид азота усиливает мукоцилиарный клиренс за счет усиления подвижности ворсинок и уменьшения вязкости мокроты. В то же время избыточная продукция активных форм кислорода и оксида азота может приводить к повреждению тканей [3].

Высокопатогенные штаммы вируса гриппа оказывают токсическое действие на иммунную систему, приводя к уменьшению числа Т лимфоцитов в легких вследствие усиления процессов апоптоза. Высокопатогенный штамм вируса H5N1 вызывает выраженную лимфопению и инволюцию тимуса [5]. В последнее время появились данные о прямом патогенном действии вируса гриппа на NK лимфоциты. Было показано, что вирус гриппа может вызывать апоптоз NK лимфоцитов, снижать их цитотоксичность в отношении опухолевых клеток, вызывать реорганизацию белков главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса на поверхности NK лимфоцитов [6–8].

Риносинцитиальный вирус

В развитых странах наиболее частой причиной госпитализации детей раннего возраста являются вирусные бронхолиты, причиной развития которых в 70% случаев является РСВ [9].

Поражая клетки эпителия верхних и нижних отделов респираторного тракта, РСВ стимулирует выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов: ФНО α , ИЛ 6 и 8, RANTES*, что приводит к развитию воспалительного процесса, усиливает реактивность бронхов и гиперсекрецию слизи. По некоторым данным, гиперактивация Т лимфоцитов после перенесенной инфекции, вызванной РСВ, наблюдается в течение 5 мес, а ДНК этого вируса регистрируется на слизистых оболочках респираторного тракта в течение 3 мес после инфицирования. Согласно современным представлениям, РСВ стимулирует иммунный ответ по Th2-типу, что способствует развитию аллергопатологии, в частности, бронхиальной астмы [10]. Вместе с тем считается, что бронхиальная астма развивается после инфекции, вызванной РСВ, только у лиц с генетической предрасположенностью к этому заболеванию. Имеется также большое число исследований, подтверждающих связь РСВ с развитием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [11]. Одна из причин — способность РСВ снижать продукцию дефензинов (*defensin*, от англ. *defense* — защита) — белков, оказывающих антибиотикоподобное действие. Дефензины в норме синтезируются клетками эпителия, макрофагами, нейтрофилами и являются частью врожденного иммунитета. Снижение их продукции, вызванное РСВ, приводит к быстрой колонизации слизистых оболочек бактериями, как это было показано в отношении гемофильной палочки [12].

* RANTES (Regulated on Activation Normal T Cell Expressed and Secreted) — хемокин, экспрессируемый и секретируемый активированными Т клетками.



Риновирус

Риновирус вызывает преимущественно воспалительные процессы в верхних отделах респираторного тракта — вирусные фарингит, трахеит, бронхит. В норме элиминация вируса проходит к 7 дню после инфицирования. Исследования показали, что рецептором для риновируса на слизистых оболочках является молекула клеточной адгезии ICAM-1 [13].

Как и вирусы гриппа, а также РСВ, риновирусы стимулируют выработку провоспалительных цитокинов, хемокинов, активных форм кислорода и оксида азота. В отличие от вируса гриппа и РСВ, инфицирование риновирусом связывают с активизацией выработки провоспалительных цитокинов ИЛ 1 и 6 [14]. В последнее время появились исследования, которые также связывают инфицирование риновирусом с развитием в последующем бронхиальной астмы и ХОБЛ [15].

Таким образом, краткий обзор механизмов действия респираторных вирусов на иммунную систему позволяет констатировать, что основной мишенью вирусной инфекции являются эпителий респираторного тракта, NK лимфоциты, с последующей амплификацией синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов. Избыточный синтез провоспалительных факторов может приводить к повреждению органов и тканей, что, в свою очередь, стимулирует новую волну синтеза провоспалительных цитокинов. С другой стороны, вирусы могут оказывать прямое токсическое действие на иммунокомпетентные клетки, вызывая их апоптоз. Как следствие, происходят персистенция и хронизация воспалительного процесса, формирование «порочного круга» воспаления. Иммунный дисбаланс, вызванный вирусом, «открывает дорогу» бактериальной и грибковой флоре, поэтому этиологическим фактором у большинства пациентов с частыми и длительными респираторными инфекциями являются ассоциации различных возбудителей, что усугубляет дисфункцию иммунного ответа.

Современные подходы к лечению и профилактике вирусных инфекций

В настоящее время для профилактики и лечения респираторных вирусных инфекций используют противовирусные препараты, вакцины и иммуномодуляторы. Противовирусные препараты и вакцины, как правило, имеют узконаправленное действие, что в условиях большого разнообразия вирусов не всегда целесообразно. В этой связи большое внимание исследователей и клиницистов привлекают иммуномодуляторы.

Иммуномодуляторы — лекарственные вещества, обладающие иммуотропностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы [16]. В последние десятилетия идет активная разработка иммунокорректирующих препаратов. Результаты, получаемые при исследовании эффективности этих препаратов, не всегда находят подтверждение, что, возможно, связано с недостаточным изучением механизмов действия, ограничением фармакокинетики и др.

В этой связи привлекает внимание синтетический иммуномодулятор пидотимод, созданный в Италии в середине 80-х годов XX века. Его эффективность подтверждена

в большом количестве экспериментальных и клинических исследований [17]. Это единственный иммуномодулятор, рекомендованный ВОЗ для лечения и профилактики частых респираторных инфекций у детей и взрослых [18]. В России пидотимод зарегистрирован под торговым названием «Имунорикс» (Солвей Фарма, Франция).

Влияние пидотимода на параметры иммунитета в условиях эксперимента

В экспериментальных исследованиях продемонстрирована способность пидотимода оказывать регулирующее действие на иммунный ответ. Установлено, что пидотимод сохраняет способность перитонеальных макрофагов синтезировать оксид азота и ФНО α при его введении с метилпреднизолоном, в то время как введение мышам только метилпреднизолона обуславливало снижение способности этих клеток к синтезу указанных биологически активных молекул. Таким образом, было показано, что пидотимод предупреждает наступление иммуодепрессивных эффектов метилпреднизолона [19].

Данные о способности пидотимода стимулировать функциональную активность нейтрофилов *ex vivo* и *in vivo* показаны при введении препарата в дозе 200 мг/кг в течение 5 дней, что значительно увеличивало активность NK лимфоцитов мышей [20].

Другие исследователи отмечали усиление продукции ИЛ 2 под влиянием пидотимода. Известно, что данный цитокин влияет на дифференцировку Т лимфоцитов. При этом усиление продукции ИЛ 2 наблюдалось только у мышей в возрасте 24 мес, тогда как у 2-месячных мышей такого эффекта не отмечено. Кроме того, показано, что превентивное назначение 2-летним мышам пидотимода за 10 дней до их инфицирования кишечной палочкой приводило к усилению синтеза в спленоцитах ИЛ 2, но не ФНО α . В то же время в спленоцитах мышей, не получавших пидотимод, после введения кишечной палочки наблюдалось усиление продукции обоих цитокинов [21]. Было также установлено, что введение пидотимода мышам нормализует повышенную продукцию АКТГ, стимулированную введением ИЛ 1, что, возможно, свидетельствует о регуляторном влиянии этого препарата на взаимодействие иммунной и эндокринной систем [22]. В исследовании G. Corpi и соавт. показано протективное действие пидотимода при бактериальной инфекции у мышей. На различных экспериментальных моделях было продемонстрировано, что предварительное интраперитонеальное введение пидотимода в дозе 0,01–100 мкг/мл в течение 5 дней способствовало увеличению выживаемости лабораторных животных после инфицирования. Кроме того, выявлено, что пидотимод усиливает эффективность β -лактамов антибиотиков [23].

В исследовании C. Giagulli и соавт. продемонстрировано, что пидотимод стимулирует созревание дендритных клеток и усиливает экспрессию костимуляторных молекул CD83 и CD86, имеющих большое значение для активации адаптивного иммунного ответа [24].

Группой исследователей во главе с R. Di Marco было установлено, что профилактическое назначение пидотимода в дозе 25 мг/кг снижает смертность мышей, инфицированных *Streptococcus pneumoniae* [25]. Профилактический



эффект, связанный с введением пидотимода, отмечен и у мышей, инфицированных в последующем вирусом простого герпеса и вирусом гриппа. Установлено, что введение препарата в течение 15 дней увеличивает период выживаемости животных [26].

Таким образом, в экспериментальных исследованиях установлено, что пидотимод оказывает корректирующие действие на функциональную активность фагоцитов, НК лимфоцитов, оказывает регулирующее влияние на продукцию цитокинов. Выявлено протективное действие пидотимода в отношении бактериальных и вирусных инфекций.

Клинико-иммунологическая эффективность пидотимода у больных с хроническим бронхитом и ХОБЛ

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании E. Pozzi и соавт., в котором участвовали 137 пациентов с хроническим бронхитом, было показано, что назначение пидотимода в течение 7 дней совместно с антибиотиком, а затем в течение 8 дней — в виде монотерапии в дозе 800 мг дважды в день способствовало сокращению длительности обострения [27].

Аналогичные результаты представлены A. Bisetti и соавт., которые в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании назначали пидотимод в виде монотерапии для профилактики обострений хронического бронхита. Пидотимод или плацебо назначали 181 больному хроническим бронхитом в дозе 800 мг/сут в течение 60 дней и затем еще 60 дней наблюдали за пациентами. Было показано, что за время лечения и последующего наблюдения частота обострений заболевания прогрессирующе снижалась [28].

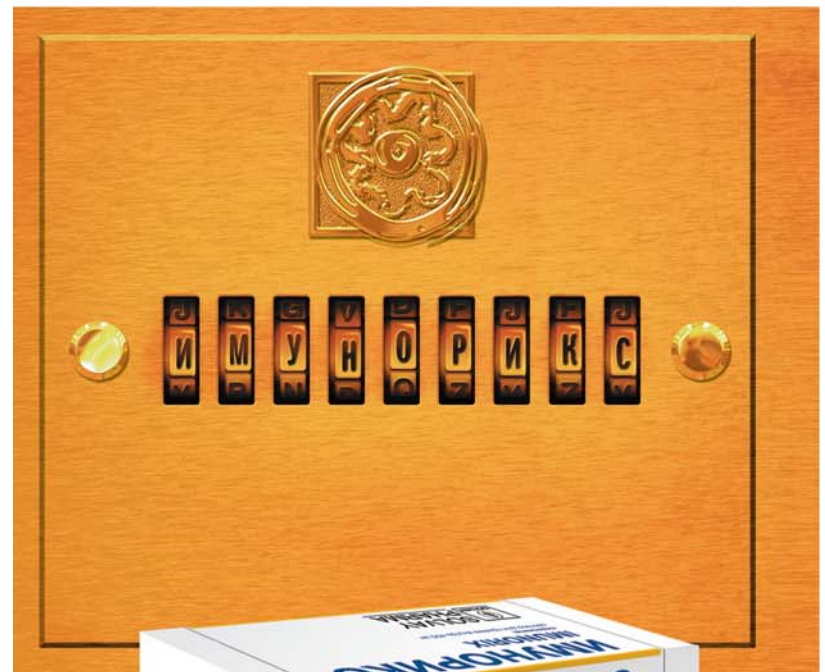
В другом исследовании пидотимод или плацебо назначали для профилактики обострений хронического бронхита в течение 60 дней и наблюдали за больными в течение 90 дней. Было показано, что пидотимод способствует уменьшению длительности и числа эпизодов обострений, при этом также снижалась потребность в антибиотиках для купирования обострений хронического бронхита [29].

При изучении влияния пидотимода на функциональную активность Т лимфоцитов периферической крови у больных ХОБЛ (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором участвовали 52 пациента) было установлено, что препарат потенцирует функциональную активность этих иммунных клеток. Полученный эффект отмечался уже с 15-го дня лечения и продолжался в течение 5 нед наблюдения [30].

Результаты исследования применения пидотимода у детей с повторными респираторными инфекциями

Исследованию эффективности пидотимода у детей посвящено наибольшее число работ. Эффективность препарата во всех случаях оценивалась у детей с 3-летнего возраста. Так, в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании было установлено, что использование пидотимода статистически значимо снижает число, длительность и тяжесть рецидивов фаринготонзиллярных инфекций у 416 детей. Указанный

ВАРИАНТОВ МНОГО ...



КОД к здоровому иммунитету ОДИН

ИМУН РИКС



**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.»





эффект наблюдался как во время лечения (применение пидотимода в дозе 400 мг в течение 30 дней), так и в последующие 3 мес наблюдения [31].

Аналогичные результаты получены и в другом исследовании [32]. Пидотимод или плацебо назначали по 800 мг/сут в течение 15 дней, затем по 400 мг 1 раз в день в течение 2 мес. Последующее наблюдение за пациентами проводилось в течение 3 мес.

В работе, подводящей итоги двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности пидотимода, проведенных в 69 медицинских центрах с участием 748 детей, было продемонстрировано, что пидотимод статистически значимо снижает частоту, тяжесть и длительность повторных респираторных инфекций [33]. Аналогичные результаты получены и в другом исследовании [34]. Кроме того, эффективность пидотимода у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями подтвердил мета-анализ, проведенный группой мексиканских исследователей [35].

В некоторых плацебоконтролируемых исследованиях наряду с клинической эффективностью пидотимода у детей изучалась возможность его влияния на функциональную активность клеток респираторного эпителия. Так, V. Aivazis и соавт. было показано, что при применении препарата в дозе 800 мг/сут в течение 15 дней с последующим его назначением по 400 мг/сут в течение 20 дней наблюдалось прогрессирующее улучшение клиренса респираторного эпителия в течение 9 мес наблюдения [36].

При изучении действия пидотимода у 120 детей с рецидивирующими респираторными инфекциями в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании было установлено, что наряду с положительным клиническим эффектом у детей, получавших препарат, наблюдалось улучшение функциональной активности нейтрофилов крови, выражавшееся в усилении нейтрофильного хемотаксиса [37]. Было также показано, что при назначении пидотимода по 800 мг/сут 50 детям с рецидивирующими респираторными инфекциями в течение 20 дней нормализация иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4+/CD8+ Т лимфоцитов) происходила только у детей, получавших препарат, но не плацебо [38].

Генетические дефекты часто сопровождаются дисфункцией иммунной системы. При синдроме Дауна, например, наряду с дефектами психического развития отмечаются частые респираторные инфекции [39]. I. La Mantia и соавт. было установлено, что профилактическое использование пидотимода у детей с синдромом Дауна по 400 мг/сут в течение 3 мес значительно сокращает число эпизодов респираторных инфекций [40].

Следует отметить, что во всех приведенных выше исследованиях отмечена очень хорошая переносимость пидотимода.

Применение пидотимода у больных с аллергопатологией

R. Rimoldi и соавт. изучали безопасность и эффективность пидотимода при atopической бронхиальной астме

при его назначении по 800 мг 2 раза в день в течение 4 нед. Было доказано, что пидотимод не влияет на реактивность бронхов, отмечена хорошая переносимость препарата [41].

Исследование, проведенное J. Vargas Correa и соавт., показало, что использование пидотимода у детей, страдающих аллергическим ринитом и (или) бронхиальной астмой в сочетании с частыми респираторными инфекциями, позволило сократить частоту и длительность последних. Обострений аллергических заболеваний за время лечения и наблюдения не наблюдалось [42].

Выявлено, что пидотимод снижает экспрессию CD30 на лимфоцитах детей с atopической бронхиальной астмой [43]. Известно, что увеличение экспрессии этого рецептора сопряжено с дифференцировкой Т хелперов по Th2-типу [44]. Таким образом, пидотимод может способствовать нормализации соотношения Th1/Th2 лимфоцитов у больных atopической бронхиальной астмой.

Возможности применения пидотимода у больных с вирусом папилломы человека

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании B. Guerra и соавт. установлено, что у женщин с вульварным папиломатозом применение пидотимода по 800 мг внутрь в течение 3 мес приводило к достоверной регрессии признаков заболевания [45]. Полная регрессия папиломатоза отмечена у 67% женщин, получавших пидотимод, что было вдвое лучше результата, отмеченного в группе плацебо (32%).

Заключение

Как видно из приведенных данных, новый синтетический иммуномодулятор пидотимод (Имунорикс) является эффективным препаратом, который можно использовать как в период обострения заболевания, так и при ремиссии (с целью профилактики). К основным клиническим эффектам пидотимода относятся снижение частоты, длительности и тяжести обострений рецидивирующих инфекций дыхательных путей. Пидотимод оказывает корригирующее действие на функциональную активность фагоцитирующих клеток, NK лимфоцитов, макрофагов, Т лимфоцитов, дендритных клеток, т.е. ему присуще иммуномодулирующее влияние на показатели как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Пидотимод улучшает функциональную активность клеток респираторного эпителия. С учетом того, что контакт с вирусом начинается именно в этих клетках, данное свойство препарата представляется весьма привлекательным. В экспериментальных исследованиях установлена и неоднократно подтверждена профилактическая и лечебная эффективность пидотимода на примере инфекций, вызываемых вирусами гриппа, простого герпеса, а в клинических исследованиях — вирусом папилломы человека. Все изложенное выше характеризует пидотимод как перспективный иммуномодулирующий препарат в лечении и профилактике вирусных инфекций респираторного тракта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shy D., Holman R., Newman R. et al. Bronchiolitis — associated hospitalizations among US children 1980–1996 // JAMA. — 1999. — V. 282, № 15. — P. 1440–1446.
2. Enserink M., Vogel C. Infectious diseases: deferring competition, global net closes in on SARS // Science. — 2003. — V. 300, № 5617. — P. 224–225.
3. Message S., Johnston S. Host defense function of the airway epithelium in health and disease: clinical background // J. Leukoc. Biol. — 2004. — V. 75, № 1. — P. 5–17.
4. Thomas P., Keating R., Hulse-Post D. Cell-mediated protection in influenza infection // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — P. 48–54.
5. Maines T., Szretter K., Perrone L. et al. Pathogenesis of emerging avian influenza viruses in mammals and the host innate immune response // Imm. Rev. — 2008. — V. 225. — P. 68–84.
6. Guo H., Kumar P., Moran T. et al. The functional impairment of natural killer cells during influenza virus infection // Immunol. Cell. Biol. — 2009. Доступно на: <http://www.nature.com>.
7. Mao H., Tu W., Qin G. et al. Influenza virus directly infects human natural killer cells and induces cell apoptosis // J. Virol. — 2009. — V. 83, № 18. — P. 9215–9222.
8. Achdout H., Manaster I., Mandelboim O. Influenza virus infection augments NK cell inhibition through reorganization of major histocompatibility complex class I proteins // J. Virol. — 2008. — V. 82, № 16. — P. 8030–8037.
9. Anderson L., Heilman C. Protective and disease-enhancing immune responses to respiratory syncytial virus // J. Infect. Dis. — 1995. — V. 171. — P. 1–7.
10. Openshaw P. Potential therapeutic implications of new insights into respiratory syncytial virus disease // Respir. Res. — 2002. — V. 3, № 1. — P. 15–20.
11. Bartlett N., McLean G., Chang Y. et al. Genetics and epidemiology: asthma and infection // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. — 2009. — V. 9, № 5. — P. 395–400.
12. McGillivray G., Mason K., Jurcisek J. et al. Respiratory syncytial virus-induced dysregulation of expression of a mucosal beta-defensin augments colonization of the upper airway by non-typeable *Haemophilus influenzae* // Cell. Microbiol. — 2009. — V. 11, № 9. — P. 1399–1408.
13. Gwaltney J. Clinical significance and pathogenesis of viral respiratory infections // Am. J. Med. — 2002. — V. 112, № 16. — P. 13–18.
14. Gentile D., Villalobos E., Angelini B. et al. Cytokine levels during symptomatic viral upper respiratory tract infection // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2003. — V. 91, № 4. — P. 362–367.
15. Proud D., Chung-Wai Chow. Role of viral infections in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 2006. — V. 35. — P. 513–518.
16. Хитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение // Фарматека. — 2004. — № 7. — С. 10–15.
17. Riboldi P., Gerosa M., Meroni P. Pidotimod: a reappraisal // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. — 2009. — V. 22, № 2. — P. 255–262.
18. Guidelines on use of International Nonproprietary Names (INNs) for pharmaceutical substances. — Geneva: WHO, 1997.
19. Taramelli D., Malaborba M., Basilico N. et al. Effects of pidotimod on macrophage functions in methylprednisolone-treated mice // Arzneimittelforschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1425–1430.
20. Migliorati G., Di Adamio L., Coppi G. et al. Pidotimod stimulates natural killer activity and inhibits thymocyte cell death // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 1992. — V. 14, № 4. — P. 737–748.
21. Chiarenza A., Icerato M., Barbera L. et al. Effects of pidotimod on the immune and neuroendocrine system in the aging rat // Arzneimittelforschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1437–1440.
22. Annoni G., Arosio B., Santambrogio D. et al. Gene expression for Interleukin-2 and Tumor necrosis factor- α in the spleen of old rats under physical condition and during septic shock // Arzneimittelforschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1433–1436.
23. Coppi G., Falcone A., Manzardo S. Protective effects of pidotimod against experimental bacterial infections in mice // Arzneimittelforschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1417–1421.
24. Giaguli C., Noerder M., Avolio M. et al. Pidotimod promotes functional maturation of dendritic cells and displays adjuvant properties at the nasal mucosa level // Int. Immunopharmacol. — 2009. — V. 9, № 12. — P. 1366–1373.
25. Di Marco R., Condorelli F., Girardello R. et al. Increased rate of survival in *Streptococcus pneumoniae*-infected rats treated with the new immunomodulator pidotimod // Scand. J. Infect. Dis. — 1992. — V. 24, № 6. — P. 821–823.
26. Dianzani C., Colangelo D., Tonso E. et al. In vivo antiviral effects of pidotimod // Arzneimittelforschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1431–1433.
27. Pozzi E., Dolatti A., Orlandi O. et al. Pidotimod in the treatment of patients affected by bacterial exacerbations of chronic bronchitis // Arzneimittelforschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1495–1498.
28. Bisetti A., Ciappi G., Bariggi F. et al. Evaluation of the efficacy of pidotimod in the exacerbations in patients affected with chronic bronchitis // Arzneimittelforschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1499–1502.
29. Ciaccia A. Pidotimod activity against chronic bronchitis exacerbations // Arzneimittelforschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1516–1520.
30. Benetti G., Ieleni M., Passera A. et al. Ex vivo evaluation of Pidotimod activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Arzneimittelforschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1503–1505.
31. Passali D., Calearo C., Conticello S. Pidotimod in the management of recurrent pharyngotonsillar infections in childhood // Arzneimittelforschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1511–1516.
32. Motta G., De Campora C., De Vita et al. Immunoactivity of Pidotimod against episodes of recurrent tonsillitis in childhood // Arzneimittelforschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1521–1524.
33. Carredu P. Role of immunoactivation with Pidotimod in recurrent respiratory infections in childhood // Arzneimittelforschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1506–1511.
34. Burgio G., Morsegli G., Severi F. et al. Immunoactivation by Pidotimod in children with recurrent respiratory infections // Arzneimittelforschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1525–1529.
35. De La Torre Gonzales C., Pacheco Rios A., Escalante Domingues A. et al. Comparative meta-analysis of immunostimulant agents used in pediatric patients in Mexico // Rev. Allerg. Mex. — 2005. — V. 52, № 1. — P. 25–38.
36. Aivazis V., Halzimizhail A., Papachristou A. et al. Clinical evaluation and changes of the respiratory epithelium function after administration of Pidotimod in Greek children with recurrent respiratory tract infections // Minerva Pediatr. — 2002. — V. 54, № 4. — P. 315–319.
37. Caramia G., Clemente E., Solli R. et al. Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children // Arzneimittelforschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1480–1484.
38. Carredu P., Mei V., Venturoli V. et al. Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in pediatric patients // Arzneimittelforschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1506–1511.
39. Byard R. Forensic issues in Down syndrome fatalities // J. Forensic Issues. Log. Med. — 2007. — V. 14, № 18. — P. 475–481.
40. La Mantia I., Grillo C., Mattina T. et al. Prophylaxis with the novel immunomodulator Pidotimod reduces the frequency and severity of upper respiratory tract infections in children with Down syndrome // J. Chemother. — 1999. — V. 11, № 2. — P. 126–130.
41. Rimoldi R., Girardello R., Floretti M. et al. Evaluation of the effect of pidotimod on non-specific bronchial hyper responsiveness in allergic asthma // Giorn. Ital. Allergol. Immunol. Clin. — 1993. — № 3. — P. 181–186.
42. Vargas Correa J., Espinosa Morales S., Bolanos Ancona J. et al. Pidotimod in recurrent respiratory infection in children with allergic rhinitis, asthma, or both conditions // Rev. Allerg. Mex. — 2002. — V. 49, № 2. — P. 27–32.
43. Gourgiotis D., Papadopoulos N., Bossios A. et al. Immune modulator Pidotimod decreases the in vitro expressions of CD30 in peripheral blood mononuclear cells of atopic asthmatics and normal children // J. Asthma. — 2004. — V. 41, № 3. — P. 285–287.
44. Latza U., Davis S., Wilhelm D. et al. Soluble cytokine receptor CD30 in atopic disorders: case-control study // Clin. Exp. Allergy. — 1999. — V. 29, № 1. — P. 97–104.
45. Guerra B., Perino A., Polatt F. et al. Pidotimod in the management of vulvar papillomatosis: double-blind clinical trial versus placebo // Am. J. Ther. — 1998. — V. 5, № 3. — P. 147–152.

С.М. Харит

Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

Пневмококковая инфекция у детей: возможности профилактики

Контактная информация:

Харит Сусанна Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения профилактики инфекционных заболеваний НИИ детских инфекций

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 9, тел.: (812) 234-57-59

Статья поступила: 30.08.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

Статья посвящена актуальной проблеме современного здравоохранения — пневмококковым инфекциям и возможностям их профилактики. Описаны группы риска по развитию инвазивных пневмококковых инфекций. Приведена характеристика применяющихся на сегодняшний день в России и мире вакцинных препаратов, в том числе пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины (ПКВ7) «Превенар», предназначенной для профилактики пневмококковых инфекций у детей в возрасте от 2 мес до 5 лет. Проанализирован опыт применения ПКВ7 в различных странах мира. Оценены перспективы внедрения ПКВ7 в Национальный календарь иммунизации России.

Ключевые слова: дети, пневмококковые инфекции, профилактика, пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина.

62

Заболевания, вызываемые *Streptococcus pneumoniae* (или пневмококком), являются проблемой здравоохранения во всех странах мира. Полагают, что все пневмококковые инфекции развиваются у носителей при проникновении инфекции в придаточные пазухи носа или среднее ухо, аспирации в нижние дыхательные пути с развитием пневмонии, бактериемии с наличием или отсутствием вторичных очагов инфекции. Выделяют инвазивные и неинвазивные формы инфекции. Инвазивные: пневмония с эмпиемой и/или бактериемией, менингит, целлюлит, фебрильная оккультная бактериемия, которая в 25% случаев приводит к пнев-

монии и в 3–10% — к менингиту. Среди инвазивных форм очаговые инфекции регистрируются в 29,5% (8% — менингиты, 10% — пневмонии, 5,5% — целлюлит, 6% — другие очаги), в остальных случаях (70,5%) — очаг инфекции не обнаруживается (из них до 40% случаев оккультной бактериемии). Неинвазивные формы инфекции — более частые, но менее тяжелые: средний отит, синусит, бронхит, пневмония без бактериемии [1–7].

Согласно данным экспертов ВОЗ (см. табл.), более 1,6 млн человек умирают ежегодно от заболеваний, вызванных пневмококком; в том числе 716 тыс. в возрасте до 5 лет и, в основном, младше 2 лет [8]. В странах

S.M. Kharit

Scientific Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg

Pneumococcal infection in children: opportunities of prophylaxis

The article is dedicated to the actual problem of modern health care — pneumococcal infections and opportunities of its prophylaxis. Authors describe risk groups of development of invasive pneumococcal infections. A characteristics of available at the present times in Russia and all over the world vaccines, including pneumococcal 7-valent vaccine (PCV7) Prevenar, intended to the prophylaxis of pneumococcal infections in children under the age 2 months — 5 years old. An experience of PCV7 use in the world is analyzed. The article gives an estimation of perspectives of inclusion of PCV7 to the national immunizations schedule.

Key words: children, pneumococcal infections, prophylaxis, pneumococcal conjugated 7-valent vaccine.



Таблица. Количество смертей от инфекционных заболеваний, которые можно предотвратить вакцинацией (данные за 2003 г.)*

Инфекция	Возрастные группы		Всего
	< 5 лет	≥ 5 лет	
Полиомиелит	< 100	1,000	1,000
Гепатит В	1000	599 000	600 000
Дифтерия	4000	1000	5000
<i>Neisseria meningitidis</i>	10 000	16 000	26 000
Желтая лихорадка	15 000	15 000	30 000
Столбняк	198 000	15 000	213 000
Коклюш	294 000	1000	294 000
<i>Haemophilus influenzae B</i>	386 000	0	386 000
Ротавирусная инфекция	402 000	47 000	449 000
Корь	480 000	50 000	530 000
<i>S. pneumoniae</i>	716 000	896 000	1 612 000

Примечание.

* WHO Global Immunization Vision and Strategy, April 2005. Доступно на: <http://who.int>.

Европы, в которых проводились эпидемиологические исследования, показано, что частота инвазивных форм пневмококковой инфекции колеблется от 10 до 100 случаев на 100 тыс. населения [9–13]. В США до введения вакцинации с пневмококковой инфекцией связывали до 3 тыс. случаев менингита, 50 тыс. — бактериемии, 500 тыс. — пневмонии, 7 млн — отитов, 40 тыс. смертей в год. Существуют расовые различия в заболеваемости пневмококковой инфекцией: афроамериканцы болеют в 2–3 раза чаще белого населения, у коренных жителей Аляски показатель среди детей в возрасте 6–11 мес достигает 598 случаев на 100 тыс. детского населения, среди индейцев апачи и навахо в возрасте 1–2 лет — 557–2396 на 100 тыс. [14–17].

По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации (РФ), в структуре первичной заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет в России в течение последних лет до 50–60% всех случаев впервые возникшей болезни приходится на патологию органов дыхания. По данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ, в 2006 г. было зарегистрировано около 51 млн человек (заболеваемость 35 724,9 на 100 тыс. населения), страдающих болезнями органов дыхания, из них около 24 млн — дети (112 297,8 на 100 тыс.). Диагностировано почти 591,5 тыс. (414,3 на 100 тыс.) случаев пневмонии, из них 173 тыс. — у детей (815,1 на 100 тыс.). По поводу болезней уха и сосцевидного отростка в 2006 г. за медицинской помощью впервые обратились 2,3 млн взрослых (2030 на 100 тыс.) и чуть более 1 млн детей (4743,2 на 100 тыс.) [18].

К сожалению, этиологическая расшифровка причин заболеваний органов дыхания в России проводится далеко не во всех случаях, поэтому оценить бремя пневмокок-

ковой инфекции достаточно сложно. Предполагается, что ежегодно более 3 тыс. детей страдают от пневмококковой бактериемии, около 39 тыс. переносят пневмококковую пневмонию и 713 тыс. заболевают пневмококковыми отитами [19–23].

Являясь причиной респираторных и генерализованных заболеваний, пневмококк, в то же время, представляет часть микрофлоры носоглотки здоровых людей. После утраты материнских антител, у детей в возрасте 5–6 мес продуцируются уже собственные антитела к пневмококку, что свидетельствует о транзитном носительстве этой микрофлоры. Транзитная назофарингеальная колонизация формируется, главным образом, после перенесенных острых респираторных инфекций (ОРИ). К концу 1 года жизни бактерионосителями являются 6–15% детей, в детских садах — 49% (25–72%), в интернатных учреждениях — 51% (11–87%). При начале посещения детского учреждения носительство может достигать 85%, и это прямо зависит от длительности пребывания ребенка в учреждении и числа детей в группе. Дети в возрасте 24–59 мес, посещающие детские учреждения, уже в первые 2–3 мес имеют в 2–3 раза более высокий риск развития отита и пневмонии. Этот риск пропорционален числу детей в группе и длительности пребывания ребенка в учреждении. В начальной школе происходит снижение числа бактерионосителей до 35%, в старших классах — до 25%. Во вновь образующихся коллективах, как детских, так и взрослых, частота бактерионосительства возрастает (например, среди новобранцев в армии). У взрослых, проживающих с детьми, пневмококк выделяется существенно чаще, чем у живущих без детей (в 18–29 и 6% случаев, соответственно) [24–29].

Заболеваемость пневмококковой инфекцией заметно меняется с возрастом и составляет, по некоторым дан-



ным, на 100 тыс. детей в возрасте 6–11 мес — 235, от 0 до 12 мес — 165, с 12 до 23 мес — 203, старше 7 лет — 6, у пациентов 45–64 лет — 280–1010, старше 65 лет до 1830 случаев. В старшей возрастной группе пневмония с бактериемией в 10–60% случаев приводит к летальному исходу [30].

Отмечено, что на уровень заболеваемости влияют социально-экономические факторы, загрязненность окружающей среды, скученность проживания, употребление алкоголя, опиатов, воздействие сигаретного дыма, других поллютантов (у здоровых курящих людей атрибутивный риск инвазивной пневмококковой инфекции составляет 51%) [31]. Считают, что дети, рано прекратившие грудное вскармливание, также попадают в группу риска в связи с отсутствием поступления секреторных иммуноглобулинов А с грудным молоком.

К факторам риска развития пневмококковой инфекции относятся: функциональная или анатомическая аспления, иммунодефициты — врожденные (дефект компонента и гуморального звена) и приобретенные (ВИЧ и др.), лечение гормонами, цитостатиками, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, хронические бронхолегочные и сердечно-сосудистые заболевания, болезни крови (гемоглобинопатии, талассемия), сахарный диабет 1 типа, различные варианты хронической органной недостаточности, хроническая ликворея, имплантация кохлеарного органа, трансплантация органов. У таких пациентов заболеваемость составляет 1230–1500 случаев на 100 тыс. населения, а смертность может достигать уровня 50%. ВИЧ-инфекция увеличивает частоту инвазивных пневмококковых заболеваний во всех возрастных группах в 2,8–12,6 раз, а пневмококковой пневмонии и бактериемии в 20–200 раз. У большинства пациентов пневмококковая инфекция развивается до появления клинических признаков заболевания (СПИДа). Однажды инфицированные *S. pneumoniae* ВИЧ-инфицированные пациенты имеют 15-кратно увеличенный риск второго эпизода пневмококковой инфекции [32–37].

Серьезной повсеместной проблемой является рост резистентности пневмококка к антибиотикам, обусловленный генетическими мутациями штаммов, изменением уровня экспрессии собственных генов, приобретением новой генетической информации. Происходит распространение штаммов, резистентных к пенициллину, макролидам, тетрациклинам, хлорамфениколу, ко-тримаксозолу. В отдельных регионах РФ уровень резистентности пневмококка к пенициллинам достигает 9–10%. Это затрудняет терапию, требует применения дорогих альтернативных антимикробных средств, увеличивает продолжительность госпитализации и медицинские расходы на лечение [6, 23, 38–40].

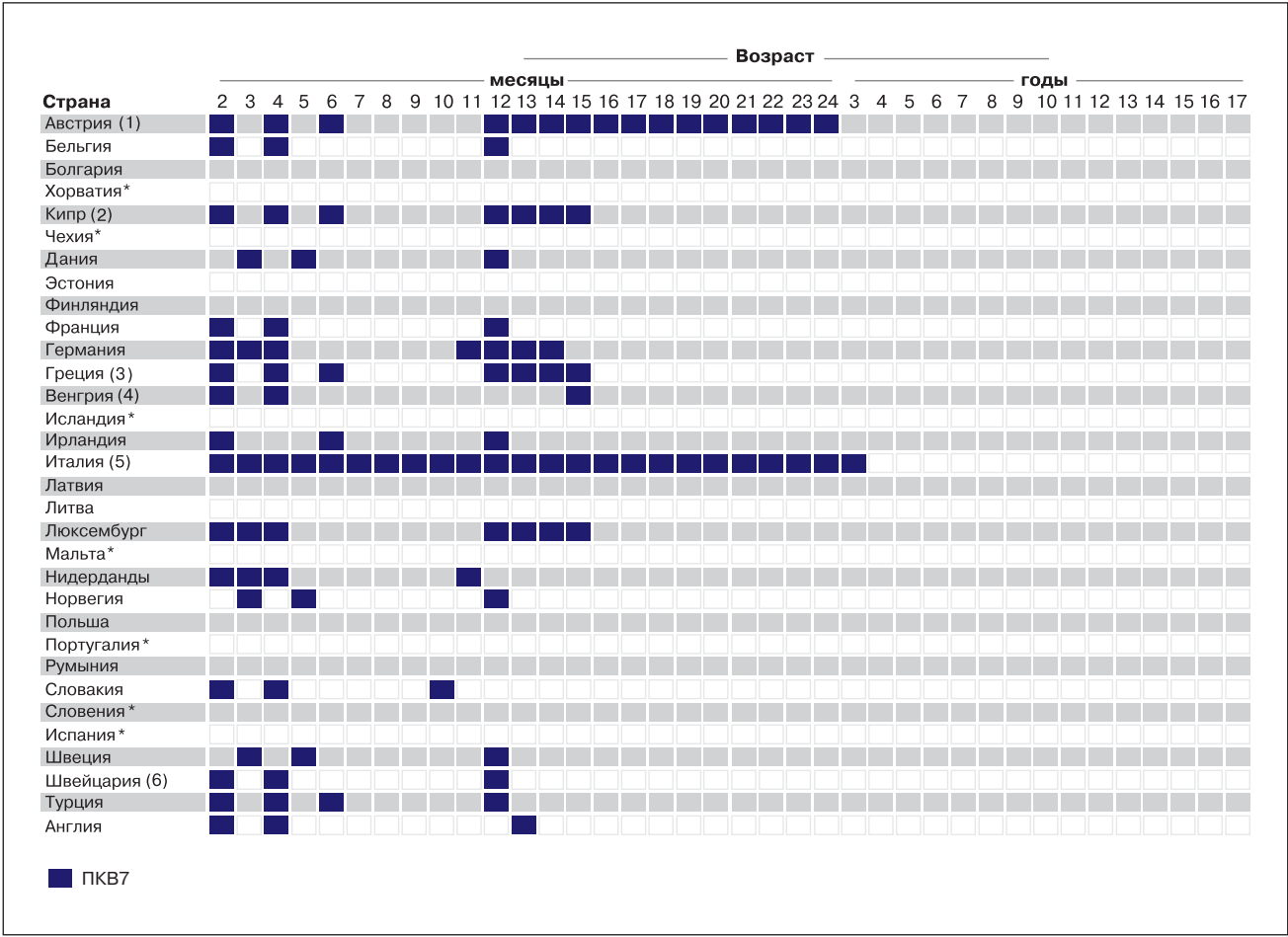
Высокая частота пневмококковых инфекций, нарастание антибиотикорезистентности, наличие достаточно ограниченного числа инвазивных серотипов пневмококков определили целесообразность вакцинации, широко осуществляемой в настоящее время во многих странах мира. Согласно позиции экспертов ВОЗ, поддержанной специалистами Российского респираторного общества, специфическая вакцинопрофилактика — единственный способ существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией [21, 41, 42].

В настоящее время в мире применяются вакцины двух типов: полисахаридные и конъюгированные. В состав первых входят полисахариды капсулы 23 серотипов пневмококков (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Эти штаммы, «ответственные» за развитие 90% инвазивных пневмококковых инфекций в развитых и развивающихся странах, включают 80% серотипов пневмококка, выделяемых от носителей и больных ОРВИ, и 92% серотипов, полученных у больных острыми бронхитами и пневмониями. Антитела, синтезируемые к пневмококкам серотипа 6B, имеют перекрестную активность в отношении серотипа 6A, а к 23F — в отношении серотипа 23A. Это увеличивает эффективность вакцины. Однако полисахариды, являясь низкомолекулярными антигенами, вызывают иммунный ответ по Т-независимому механизму, стимулируя антителообразование только у детей в возрасте старше 2-х лет. У детей в возрасте младше 5 лет высокий титр к 6A, 14, 19F и 23A может и не сформироваться [37, 43].

Иммунизация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной была начата в 1983 г. Прививки проводят детям старше 2-х лет; пациентам с хроническими заболеваниями (поражение сердечно-сосудистой и дыхательной систем, почек, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, сахарный диабет), функциональной или анатомической аспенией, врожденным и приобретенным иммунодефицитом; взрослым в возрасте старше 65 лет. В 2008 г. в США введено еще одно показание к плановой иммунизации — все курящие старше 18 лет [44, 45]. В России полисахаридная вакцина дополнительно рекомендована часто болеющим детям, пациентам с хроническими очагами инфекции, отитами, снижением слуха, а также тубинфицированным и пациентам с латентным туберкулезом [46–50]. Кумулятивная клиническая эффективность вакцинации для этиологически неуточненных бактериемий составляет 50–70%, всех пневмоний — 15–25%, для инвазивных пневмоний — 50%, снижение госпитализаций, в целом, происходит на 30% [1,51].

Несмотря на подтвержденную многолетними наблюдениями клиническую эффективность и безопасность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины, за прошедшие 26 лет выявились определенные проблемы. Вакцина не может быть использована у детей в возрасте до 2-х лет, у которых отмечается наибольшее число летальных исходов от пневмококковой инфекции; через 3–5 лет после вакцинации происходит снижение уровня защиты; не выражен «бустер»-эффект при ревакцинации; невысока эффективность и у некоторых групп риска. Так, если при сахарном диабете 1 типа, также как при других аутоиммунных заболеваниях, продемонстрирована безопасность и достаточная эффективность полисахаридной вакцины [50], то у пациентов с первичным иммунодефицитом гуморального звена, исходным дефицитом субкласса IgG₂ титры антител снижены по сравнению со здоровыми. У ВИЧ-инфицированных продемонстрирована связь иммунного ответа со стадией инфекции, т.е. исходным числом CD4+ клеток. При снижении числа CD4+ менее 200 клеток в мл ответ на вакцинацию — субоптимальный. У больных с серповидноклеточной анемией, как гомозигот (SS), так и гетерозигот (SC), иммунный ответ недостаточен и быстро снижается. Ревакцинация

Рис. Проведение вакцинации ПКВ7 в Европе в национальных программах иммунизации (данные на начало 2009 г., доступно на: <http://euvac.net/>)



Примечание.
* в странах, отмеченных звездочкой, ПКВ7 применяется в частном порядке.

через 5 лет переносится хорошо, увеличивает титр антител в 2 и более раз, но через 10–15 мес он возвращается к исходному уровню [52–55]. Все это привело к необходимости создания вакцин для маленьких детей и пациентов групп высокого риска, а именно — конъюгированных вакцин, активирующих иммунный ответ по Т-зависимому пути, что позволило бы применять их с самого раннего возраста [37,56–59]. Количество входящих в них серотипов пневмококка различно — от 7 до 13. В качестве носителей применяют разные протеины (CRM197 — нетоксичный мутант дифтерийного токсина, дифтерийный анатоксин, столбнячный протеин) [37]. В России лицензирована семивалентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ7) — «Превенар» (Wyeth, США), которая включена в календарь прививок США в феврале 2000 г. В настоящее время она зарегистрирована более чем в 100 странах и включена в иммунизационные программы 42 из них, в том числе — в 20 странах Европы (см. рисунок) [2, 60]. Пневмококковые конъюгированные вакцины с более широким содержанием серотипов находятся на этапах регистрации [37, 56, 58].

ПКВ7 содержит по 2 мг очищенных полисахаридов серотипов 4, 9V, 14, 19F, 23F, 2 мг олигосахарида серотипа 18С и 4 мг — 6В, соединенных с белком CRM197 дифтерийного анатоксина, которого в дозе вакцины содержится 20 мг. В качестве адъюванта использован алюминия фосфат (0,125 мг), консервант при производстве вакцины не применяется. В ПКВ7 включены серотипы, отвечающие за 86% всех случаев бактериемии, 83% менингитов, 65% отитов (из них 80% полиантибиотикорезистентных) у детей в возрасте до 6 лет в США [2]. Эти серотипы соответствуют 65–80% штаммам, вызывающим инвазивные пневмококковые заболевания в странах Западной Европы. Однако это процентное отношение вариабельно и во многих развивающихся и ряде стран Европы неодинаково.

Схемы вакцинации зависят от возраста: при начале вакцинации в возрасте 2–6 мес жизни используют 3 дозы с интервалом введения не менее 1 мес, четвертая доза вводится в возрасте 12–15 мес. Если вакцинация начата во втором полугодии (с 6 мес) — вводится 2 дозы с интервалом не менее 1 мес, а третья доза — в 12–15-месячном



возрасте. Вакцину вводят внутримышечно, отдельно или одновременно с другими вакцинами. Введение дозы вакцины после 12 мес (ревакцинация) стимулирует иммунный ответ и способствует выработке более высокого титра антител, что приводит к снижению частоты назофарингеального носительства. При начале вакцинации на втором году жизни вводится 2 дозы вакцины с интервалом между введениями не менее 2 мес, а при начале вакцинации в возрасте 2–5 лет достаточно уже однократного введения ПКВ7. С октября 2007 г. Комитет по иммунизационной практике США рекомендует также проводить прививки у всех детей в возрасте 24–59 мес с неполным графиком прививок ПКВ7. Альтернативный вариант предлагается для детей в возрасте старше 2-х лет — использовать 1 дозу полисахаридной 23-валентной вакцины, если ранее ребенок получил 3 дозы ПКВ7 [56, 59, 61].

В клинических исследованиях, проводившихся в различных регионах мира, доказано, что ПКВ7 является безопасной и хорошо переносится. В США при вакцинации более 20 млн детей не было выявлено тяжелых нежелательных реакций. Сообщалось о развитии отека до 2,5 см и болезненности в месте инъекции, а также о преходящей гипертермии ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) в 4,7% случаев. Нет данных об увеличении частоты и тяжести побочных реакций после введения последующих доз вакцины. Противопоказанием к иммунизации вакциной ПКВ7 является тяжелые реакции гиперчувствительности при предыдущем введении вакцины.

Вакцина ПКВ7 является высокоиммуногенной. При обследовании 212 детей, вакцинированных тремя дозами, защитный титр антител $\geq 0,35$ мг/мл к штаммам пневмококка 6В и 23F был обнаружен в 92%, к 4 типу — в 100%, к 19F — в 90% случаев. У 51% привитых титр к 9V был более 1,0 мг/мл. У маленьких детей защита от инвазивных пневмококковых заболеваний, вызываемых серотипами, содержащимися в вакцине, превышает 90% и сохраняется до 5 лет, хотя считают, что она более продолжительна. Итоги изучения безопасности ПКВ7 были подведены Всемирным рекомендательным комитетом ВОЗ по безопасности вакцин, который сделал заключение, что вакцина ПКВ7 и другие конъюгированные вакцины являются безопасными [59, 62].

При обследовании почти 37 тыс. детей, вакцинированных ПКВ7 в возрасте 2, 4, 6 и 12–15 мес в сочетании с бесклеточной коклюшной и дифтерийно-столбнячной вакцинами, клиническая эффективность составила 100% для вакцинных штаммов, 26–73% для всех рентгенологически подтвержденных пневмоний, 63% — для культурально подтвержденных отитов, 34% для пневмококковых или 6% для всех острых отитов. В крупномасштабном исследовании в США показано снижение частоты инвазивных пневмококковых заболеваний, вызванных серотипами, включенными в вакцину, на 97% (83–100%) среди детей, получивших 3 дозы, и на 89% (74–96%) среди детей, получивших 1 дозу вакцины. Согласно данным последующих наблюдений, через 2 года после внедрения вакцины в практику отмечалось снижение инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками, на 75% у детей в возрасте до 5 лет [2, 37, 61, 64–70].

Через 3 года после внедрения вакцины в США заболеваемость всеми инвазивными пневмококковыми заболева-

ниями уменьшилась на 84% у детей в возрасте до 1 года, на 52% у взрослых в возрасте от 20 до 39 лет и на 27% — у пациентов старше 60 лет. Снижение заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями у детей в возрасте старше 5 лет, не вакцинированных ПКВ7, вероятно, связано со снижением трансмиссии от вакцинированных детей более младшего возраста — явление, известное как «непрямой иммунитет» или «групповой иммунитет». Вакцина формирует Т-клеточный гуморальный ответ, иммунитет слизистых оболочек, что приводит к снижению назофарингеального бактерионосительства. В США 68% всех предотвращенных инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками, связано с этим косвенным эффектом [71, 72].

Вакцина оказалась эффективной и для пациентов с низким ответом на полисахаридную вакцину у пациентов с иммунодефицитными состояниями, заболеваниями системы крови, функциональной асплинией, индейцев навахо и апачи, жителей Аляски [73–76]. Проведено исследование по применению ПКВ7 у детей с ВИЧ-инфекцией. При этом зафиксирован 4-кратный прирост уровня антител у 60% привитых, в то время как при вакцинации и ревакцинации полисахаридной вакциной такое увеличение титров выявлено только у 31% привитых. Показано, что эффективность защиты против инвазивных пневмококковых заболеваний, вызываемых серотипами, включенными в вакцину, у ВИЧ-негативных детей составляет 83% (95% доверительный интервал [ДИ] 39–97%), а у ВИЧ-положительных детей — 65% (95% ДИ 24–86%) [62, 77].

Пять серотипов вакцины ПКВ7 включают большую часть антибиотикорезистентных штаммов. После внедрения вакцины число инвазивных заболеваний, вызываемых пенициллин-резистентными штаммами, у детей в США уменьшилось на 80%. Введение ПКВ7 на 7,3% снижает частоту использования антибиотиков у привитых [78].

В настоящее время экспертами ВОЗ принято заключение, что безопасность и эффективность пневмококковой конъюгированной вакцины также, как и других конъюгированных вакцин, доказана. ПКВ7 может значительно снизить заболеваемость и смертность привитого населения в развивающихся странах. С учетом приведенных выше фактов ПКВ может быть приоритетной при внедрении в национальные детские иммунизационные программы в тех странах, где смертность среди детей в возрасте младше 5 лет составляет $> 50/1000$, или где > 50 тыс. детей умирают ежегодно [60, 79].

Таким образом, в настоящее время в мире широко используются две пневмококковые вакцины — полисахаридная (для старших детей, взрослых и, особенно, пожилых людей) и конъюгированная (для детей в возрасте от 2-х мес до 5 лет), которые позволяют перевести пневмококковую инфекцию в разряд управляемых. Учитывая возможность замещения, т.е. увеличения в циркуляции штаммов, не входящих в вакцину, необходимо внедрение системы эпидемиологического надзора за пневмококковыми инфекциями. Высокая частота заболеваний ЛОР-органов, болезней органов дыхания в России является основанием для введения широкой вакцинации против пневмококковой инфекции как маленьких детей, так и людей старшего возраста.

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

Rus-PRV-09-01



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // MMWR. — 1997. — V 46, № 8. — P. 1–24.
2. Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Jung Children // MMWR. — 2000. — V 49, № 9. — P. 1–24.
3. Harrison L. H., Dwyer D. M., Billmann L. et al. Invasive pneumococcal infection in Baltimore // Arch. Intern. Med. — 2000. — V. 160. — P. 89–94.
4. Henneberger P. K., Galaid E. I., Marr J. S. Descriptive epidemiology of pneumococcal meningitis in New York // Am. J. Epidemiol. — 1983. — V. 117. — P. 484–491.
5. Rudan I., Boschi-Pinto C., Biloglav Z. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia // Bull World Health Organ. — 2008. — V. 86. — P. 408–416.
6. Alter S. J. Pneumococcal infections. // Pediatr. Rev. — 2009. — V. 30, № 5. — P. 155–164.
7. Baggett B. C., Peruski B. F., Olsen B. J. et al. Incidence of Pneumococcal Bacteremia Requiring Hospitalization in Rural Thailand // Clinical Infectious Diseases. — 2009. — V. 48, № 2. — P. 65–74.
8. Доступно: www.who.int/vaccines/GlVS/english/Global_imm_data_EN.pdf.
9. Venetz I., Schopfer K., Muhlemann K. Paediatric. Invasive pneumococcal disease in Switzerland 1985–1994. Swiss // Int. J. Epidemiol. — 1998. — V. 27, № 6. — P. 1101–1104.
10. Vergison A., Tuerlinckx D., Verhaegen J. et al. Epidemiologic features of invasive pneumococcal disease in Belgian children: passive surveillance is not enough // Pediatrics. — 2006. — V. 118, № 3. — P. 801–809.
11. Dahl M. S., Trollfors B., Claesson B. A. et al. Invasive pneumococcal infections in Southwestern Sweden: a second follow-up period of 15 years // Scand. J. Infect. Dis. — 2001. — V. 33, № 9. — P. 667–672.
12. Eskola J., Takala A. K., Kela E. et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland // JAMA. — 1992. — V. 268, № 23. — P. 3323–3327.
13. Намазова Л. С., Галицкая М. Г. Распространенность пневмококковой инфекции в странах западной Европы. Международный опыт использования 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины // Педиатрическая фармакология. — 2008. — Т. 5, № 2. — С. 51–53.
14. Cortese M. M., Wolff M., Almeida-Hill J. et al. High incidence rates of invasive pneumococcal disease in the White Mountain Apache population // Arch. Intern. Med. — 1992. — V. 152. — P. 2277–2282.
15. Davidson M., Parkinson A. J., Bulkow L. R. et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Alaska 1986–1990 ethnic differences and opportunities for prevention // J. Infect. Dis. — 1994. — V. 170. — P. 368–376.
16. Gessner B. D., Ussery X. T., Parkinson A. J. et al. Risk factors for invasive disease caused by Streptococcus pneumoniae among Alaska native children younger than two years of age // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1995. — V. 14. — P. 123–128.
17. Chen F. M., Breiman R. F., Farley M. et al. Geocoding and linking data from population-based surveillance and the US census to evaluate the impact of median household income on the epidemiology of invasive Streptococcus pneumonia infections // Am. J. Epidemiol. — 1998. — V. 148. — P. 1212–1218.
18. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции МР ГСЭН РФ. — М., 2008. — 17 с.
19. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Страчунский Л. С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 54–86.
20. Геппе Н. А., Малахов А. Б. Пневмококковая инфекция респираторной системы в детском возрасте. Практическое руководство для врачей. — М., 2005. — 84 с.
21. Таточенко В. К. Пневмококковая инфекция: современный взгляд на проблему и профилактику // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 107–112.
22. Учайкин В. Ф., Шамшева О. В. Пневмококковая инфекция. Руководство по клинической вакцинологии. — М., 2006.
23. Козлов Р. С. Пневмококковая инфекция: современные подходы к профилактике и терапии // Здоровье человека. — 2006. — С. 219–234.
24. Огарков П. И., Жоголев С. Д. Этиологическая характеристика внебольничных пневмоний и их специфическая иммунопрофилактика // Вакцинация. — 2003. — № 5. — С. 1–3.
25. Douglas R. M., Hansman D., Miles H. B. Pneumococcal carriage and type-specific antibody // American Journal of Diseases of Children. — 1986. — V. 140. — P. 1183–1185.
26. Nafstad P., Hagen J. A., Oie L. et al. Day care centers and respiratory health // Pediatrics. — 1999. — V. 103. — P. 753–758.
27. 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.
28. 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.
29. 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, 2008. — P. 1711.
30. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // MMWR. — 1997. — V. 46, № 8. — P. 1–24.
31. Nuorti J. P., Butler J. C., Farley M. M. et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease // N. Engl. J. Med. — 2000. — V. 342. — P. 681–689.
32. Костинов М. П., Папуашвили М. Н., Снегова Н. Ф. ВИЧ-инфекция. Клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты. — М., 2004. — 126 с.
33. Wong W. Y., Overturf G. D., Powars D. R. Infection caused by Streptococcus pneumonia in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination // Clin. Infect. Dis. — 1992. — V. 14. — P. 1124–1136.
34. Farley J. J., King J. C., Nair P. et al. Invasive pneumococcal disease among infected and uninfected children of mothers with human immunodeficiency virus infection // J. Pediatr. — 1994. — V. 124. — P. 853–858.
35. Mao C., Harper M., McIntosh K. et al. Invasive pneumococcal infections in human immunodeficiency virus-infected children // J. Infect. Dis. — 1996. — V. 173. — P. 870–876.
36. Moore D., Nelson M., Henderson D. Pneumococcal vaccination and HIV infection [Review] // Intl. J. Std. Aids. — 1998. — V. 9. — P. 1–7.
37. Plotkin S. A., Vidor E. Poliovirus Vaccine-Inactivated. In: Plotkin S. A., Orenstein W. A., Offit P. A., editors. Vaccines. 4th ed. — Philadelphia: Saunders Elsevier, 2004. — P. 529–624.
38. Страчунский Л. С., Кречикова О. И., Решедько Г. К. Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных от здоровых детей из организованных коллективов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 1999. — Т. 1, № 1. — С. 31–39.
39. Klugman K. P., McGee L. Resurgence of the Multiresistant Pneumococcus in the United States: A Commentary // Pediatric Infectious Disease Journal. — 2007. — V. 26, № 6. — P. 473–474.
40. Reinert R. R. The antimicrobial resistance profile of Streptococcus pneumoniae // Clinical Microbiology and Infection. — 2009. — V. 15. — P. 7–11.
41. Pneumococcal vaccines. WHO position paper // Wkly Epidemiol Rec. — 2003. — V. 78, № 14. — P. 110–119.





42. Пульмонология. Клинические рекомендации 2005–2006 / Под ред. А.Г.Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 238 с.
43. Douglas R. M., Paton J. C., Duncan S. J. et al. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age // *J. Infect. Dis.* — 1983. — V. 148. — P. 131–137.
44. Доступно: <http://www.who.int/wer>.
45. Recommended Adult Immunization Schedule // *MMWR.* — 2009. — V. 57, № 53. — P. 4.
46. Аксенова В. А. Профилактическое лечение детей с латентной туберкулезной инфекцией в комплексе с вакцинопрофилактикой неспецифической инфекционной патологии верхних и нижних отделов респираторного тракта. Пособие для врачей. — М., 2002. — 10 с.
47. Применение вакцин «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей / Под ред. М. П. Костинова. — М., 2004. — 48 с.
48. Гаращенко Т. И., Костинов М. П., Ильенко Л. И. и др. Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 18–22.
49. Протокол ведения больных «Хроническая обструктивная болезнь легких» (утвержден заместителем министра здравоохранения и социального развития РФ Стародубовым В. И.) от 4 июля 2005 г.
50. Тарасова А. А. Состояние специфического иммунитета у детей с иммунопатологическими заболеваниями, вакцинированными в рамках календаря прививок, и клинико-иммунологический эффект бактериальной и гриппозной вакцин: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Н. Новгород. — 2006. — 46 с.
51. Ansaldi F., Turello V., Lai P. et al. Effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine in preventing pneumonia and non-invasive pneumococcal infection in elderly people. A large scale retrospective cohort study // *J. Intern. Med. Res.* — 2005. — V. 33. — P. 490–500.
52. Sanal O., Ersoy F., Yel L. et al. Impaired IgG antibody production to pneumococcal polysaccharides in patients with ataxia-telangiectasia // *J. Clin. Immunol.* — 1999. — V. 19. — P. 326–334.
53. Bjornson A. B., Falletta J. M., Verter J. I. et al. Serotype-specific immunoglobulin G antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with sickle cell anemia: effects of continued penicillin prophylaxis // *J. Pediatr.* — 1996. — V. 129. — P. 828–835.
54. King J. C., Vink P. E., Farley J. J. Comparison of the safety and immunogenicity of a pneumococcal conjugate with a licensed polysaccharide vaccine in human immunodeficiency virus and non-human immunodeficiency virus-infected children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1996. — V. 15. — P. 192–196.
55. Bjornson A. B., Falletta J. M., Verter J. I. et al. Serotype-specific immunoglobulin G antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with sickle cell anemia: effects of continued penicillin prophylaxis // *J. Pediatr.* — 1996. — V. 129. — P. 828–835.
56. Siber G. R., Klugman P. K., Makela P. H. Pneumococcal vaccines. — Washington, 2008. — P. 449.
57. Klein D. L., Ellis R. W. Conjugate vaccines against Streptococcus pneumonia. — New York, 1997. — P. 503–525.
58. Reinert R. R. Pneumococcal conjugate vaccines European perspective // *Int. J. Med. Microbiol.* — 2004. — P. 294, № 5. — P. 277–294.
59. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization // *Weekly Epidemiological Record.* — 2007. — V. 82, № 12. — P. 93–104.
60. Progress in Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine // *MMWR.* — 2008. — V. 57, № 42. — P. 1148–1151.
61. Updated Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for Use of 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV7) in Children Aged 24–59 Months Who Are Not Completely Vaccinated // *MMWR.* — 2008. — V. 57, № 13. — P. 343–344.
62. Bliss S. J., O'Brien K. L., Janoff E. N. et al. The evidence for using conjugate vaccines to protect HIV-infected children against pneumococcal disease // *Lancet Infect. Dis.* — 2008. — V. 8. — P. 67–80.
63. 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. — P. 1737–1746.
64. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction eight states 1998–2005 // *MMWR.* — 2008. — V. 57, № 6. — P. 144–148.
65. Shutt M. R., Moore B. W., Beall N. M. et al. Harrison Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — V. 360, № 3. — P. 244–256.
66. Grijalva C. G., Nuorti J. P., Arbogast P. G. et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis // *Lancet.* — 2007. — V. 369. — P. 1179–1186.
67. Smith P. J., Nuorti J. P., Singleton J. A. et al. Effect of vaccine shortages on timeliness of pneumococcal conjugate vaccination: results from the 2001–2005 National Immunization Survey // *Pediatrics.* — 2007. — V. 120. — P. 1165–1173.
68. Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine United States 1997–2006 // *MMWR Rep.* — 2009. — V. 58, № 1. — P. 1–4.
69. Madhi S. A., Levine O. S., Hajjeh R. et al. Vaccines to prevent pneumonia and improve child survival // *Bull World Health Organ.* — 2008. — V. 86. — P. 365–372.
70. Poehling K. A., Szilagyi P. G., Grijalva C. G. et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertion in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine // *Pediatrics.* — 2007. — V. 119. — P. 707–715.
71. Sinha A., Levine O., Knoll M. D. et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis // *Lancet.* — 2007. — V. 369. — P. 389–396.
72. 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.* — 2005. — V. 54, № 36. — P. 893–897.
73. O'Brien K. L., Winkelstein J. A., Santosh M. et al. Immunogenicity of a pneumococcal protein conjugate vaccine in infants with sickle cell disease // *Pediatr. Res.* — 1996. — V. 39, № 4. — P. 160.
74. Sorensen R. U., Leiva L. E., Giangrosso P. A. et al. Response to a heptavalent conjugate Streptococcus pneumonia vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1998. — V. 17. — P. 685–691.
75. Miernyk K. M., Parkinson A. J., Rudolph K. M. et al. Immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Apache and Navajo Indian, Alaska Native, and non-native American infants aged 2 years // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — V. 31. — P. 34–41.
76. Bliss F., Larzalere-Hinton R., Lacapa K. R. et al. Invasive Pneumococcal Disease Among White Mountain Apache Adults 1991–2005 // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — V. 168, № 7. — P. 749–755.
77. King J. C., Vink P. E., Farley J. J. et al. Safety and immunogenicity of three doses of a five-valent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than two years with and without human immunodeficiency virus infection // *Pediatrics.* — 1997. — V. 99. — P. 575–580.
78. 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 Canada 2000–2006 // *Vaccine.* — 2009. — V. 27, № 27. — P. 3553–3560.
79. World Health Organization. Meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of Experts. Conclusions and recommendations // *Wkly Epidemiol Rec.* — 2008. — V. 83. — P. 193–208.

Р.Т. Сайгитов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Дифференцированный («сезонный») подход при профилактике недостаточности витамина D₃ у детей

Контактная информация:

Сайгитов Руслан Темирсултанович, доктор медицинских наук, Научный центр здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-30-43

Статья поступила: 08.09.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

Витамин D является ключевым участником метаболизма костной ткани как у детей, так и взрослых. Считается, что необходимое для организма количество витамина D синтезируется клетками кожи под действием ультрафиолетовых лучей. Как результат, обеспеченность эндогенным витамином D в течение года существенно меняется, достигая максимума в летние месяцы и уменьшаясь зимой. Прямым следствием таких изменений может явиться недостаточный прирост минерализации костной ткани у детей. В этой связи коррекция «сезонной» недостаточности витамина D представляется вполне обоснованной. Однако, ряд вопросов, по-прежнему, остается не решенным. Не ясно, когда следует начинать «сезонную» профилактику и как долго она должна продолжаться, следует ли с этой целью применять обогащенные продукты и какой критерий использовать для контроля эффективности проводимых мероприятий. В России работы в этих направлениях практически не ведутся. Лишь данные отдельных исследований позволяют предположить, что недостаточность витамина D имеется у более половины российских детей.

Ключевые слова: дети, витамин D, «сезонная» недостаточность, профилактика, минеральная плотность костной ткани.

Группа витамина D объединяет несколько жирорастворимых биологически инертных веществ — прогормонов, основными представителями которой являются эргокальциферол (витамин D₂) и холекальциферол (вита-

мин D₃). Представление о них как о «витаминах»¹ — скорее дань исторической традиции, т. к. впервые витамин D был обнаружен именно в продукте питания — в печени трески, с употреблением которой связывали положи-

¹ Витамины — группа органических веществ, объединенная по признаку абсолютной необходимости их для организма в качестве составной части пищи.

R.T. Saygıtov

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

Differentiated («season») approach to the prophylaxis of vitamin D₃ insufficiency in children

Vitamin D is key part of bone tissue metabolism as in children, as in adult. It is considered that the needed quantity of vitamin D is synthesized by skin cells within ultraviolet light. As a result, provision with endogenous vitamin D significantly changes during the year; the maximum can be reached in summer months, lessening in winter. Straight consequence of these changes is insufficient bone mineralization in children. A correction of insufficiency of vitamin D, depending on season, seems to be well-grounded. But still there are some unsolved questions. It's not clear, when «season» prophylaxis should be started, and how long should it be prolonged. Shall we use fortified food? What criteria can be used for the control of effectiveness of these measures? There is no research on this theme in Russia. Only data from single studies allow supposing that more than a half of Russian children have vitamin D insufficiency.

Key words: children, vitamin D, «season» insufficiency, prophylaxis, bone mineral density.



тельный терапевтический эффект у больных рахитом [1, 2]. После этих открытий и последующего химического синтеза витамина D широкое распространение (главным образом, в США) получили программы по обогащению им молока, что привело к почти двукратному снижению частоты случаев рахита. Это окончательно закрепило за холекальциферолом определение «витамина», т.е. необходимого для организма компонента пищи. Значительно позже было установлено, что другим не менее важным источником витамина D является организм человека, точнее клетки его кожи [3]. Этому открытию предшествовала целая эпоха изучения антирахитической активности солнечного света, начало которой было положено еще в 1882 г. наблюдениями J. Sniadecki [4].

В настоящее время все без исключения ведущие специалисты по изучению витамина D считают, что фактически вещества этой группы являются прогормонами, т.е. предшественниками гормона², а именно — кальцитриола. В пользу этого свидетельствует и его химическая структура, близкая к таковой у классических стероидных гормонов (эстрадиола, кортизола, альдостерона) [5]. Однако следует отметить, что в последнее десятилетие активно изучается роль экзогенных (пищевых) предшественников кальцитриола в формировании здоровья населения по всему миру. Необходимость этого обусловлена результатами многочисленных исследований, показавших, что уровень эндогенного «витамина D» в популяции сильно варьирует. Установлено, например, что он зависит от условий окружающей среды (толщины озонового слоя и климата [6]), биологических факторов (возраста [7], типа кожи³ [8], количества жировой ткани в организме [10], особенностей питания [11]), модели поведения человека (покрытие тела одеждой в соответствии с требованиями религиозных канонов [12], неприятие интенсивной инсоляции [13], особенности рабочей деятельности [14]). Эти факторы (тонкий озоновый слой, небольшая продолжительность солнечного дня на высоких широтах или ограниченная УФ экспозиция, связанная с работой в помещениях, пожилой возраст, IV–VI типы кожи и др.) могут предопределять формирование субоптимальной обеспеченности эндогенным «витамином D» даже в летний период. В этой связи необходимость дотации витамина D в составе обогащенных им продуктов или в виде пищевых добавок стала вновь активно обсуждаться. Так, изучается вопрос о количестве витамина D в суточном рационе, достаточном для профилактики его недостаточности на протяжении всего года. Кроме того, до сих пор не определено, следует ли проводить нутритивную поддержку витамином D постоянно или достаточно «сезонной» коррекции. Неизвестно также и то, имеет ли преимущество применение витамина D в виде пищевых добавок или оптимальна его дотация в составе обогащенных продуктов питания. В США, например, значительная часть реализуемых рознично

молочных продуктов обогащены витамином D. В результате, именно в этой стране количество витамина D в суточном рационе питания детей является наиболее высоким в мире [15]. В России сложилась прямо противоположная ситуация. Лишь единичные молочные продукты⁴, предлагаемые в том числе и для детей, обогащены витамином D в сочетании с кальцием. И это притом, что российские эксперты по вопросам питания настаивают на употреблении детьми 10 мкг витамина D в сутки [16], что в существующих условиях представляется недосягаемым. В пользу этого свидетельствует и результат небольшого выборочного исследования, показавшего, что дефицит витамина D отмечается более чем у половины российских детей [17].

Таким образом, можно заключить, что понятие «витамин D» не изжило себя, хотя и касается, строго говоря, только того вещества (витамина D₂ или D₃), которое поступает в организм извне (с пищей или в виде пищевой добавки). Более того, в современной медицинской литературе это понятие продолжает активно использоваться, и как было отмечено выше, им, чаще всего, обозначают эргокальциферол (витамин D₂) или холекальциферол (витамин D₃).

Источники витамина D

Известно, что витамин D₂ (эргокальциферол) синтезируется беспозвоночными, грибами (плесенью) и растениями из эргостерола (*провитамин D₂*) — компонента цитоплазматической мембраны клеток. Под воздействием световых волн ультрафиолетового (УФ) спектра происходит фотолиз эргостерола с образованием *превитамина D₂* и далее, в результате его изомеризации, более стабильного соединения — эргокальциферола или собственно *витамина D₂* [18]. Таким образом, поглощая волны УФ спектра (диапазон 230–330 нм), эргостерол, по сути, является уникальным «солнцезащитным» компонентом клеточной мембраны указанных выше организмов, препятствуя повреждению молекул ДНК, РНК, белка.

Схожие процессы наблюдаются и в коже человека, клетки которой в составе своей мембраны содержат подобный эргостеролу 7-дегидрохолестерол (*провитамин D₃*). Синтез *превитамина D₃* также, как и превитамина D₂, происходит в результате воздействия лучей УФ спектра (290–315 нм), приводящих к фотохимической трансформации 7-дегидрохолестерола [19]. Цепь событий продолжается быстрой (в течение 2 ч) тепловой изомеризацией превитамина D₃ с образованием холекальциферола или собственно *витамина D₃* [20]. Последний через капилляры дермы проникает в кровоток, где образует комплекс с витамин D-связывающим белком — основным переносчиком молекул системы «витамина D» на различных этапах их преобразования. Витамин D-связывающий белок фиксирует на своей поверхности также и витамин D (D₂ и D₃) экзогенного происхождения, попадающий в кровоток в составе хиломикрон [21]. Именно этот белок транс-

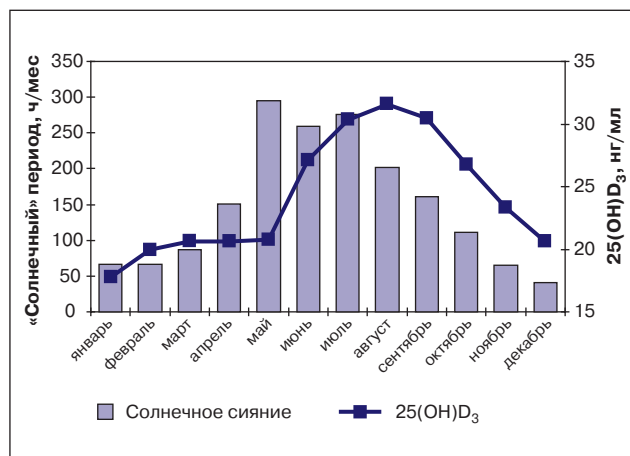
² Существует множество определений термина «гормон». Часто их объединяют такие общие положения, как «биологически активные молекулы», «синтезируются одними клетками для влияния (дистанционного) на другие клетки организма», «действуют в малых количествах», «эффект реализуется посредством рецепторов», «основная функция — регуляторная».

³ Выделяют 6 типов кожи (I–VI), при определении которых учитываются не только цвет, но и интенсивность ее пигментации, цвет глаз и волос [9]. Для европеоидов характерны I–III (наиболее чувствительные к УФ облучению) типы кожи.

⁴ Например, йогурт «Растишка» (Данон): 100 г йогурта содержат 0,37 мкг витамина D и не менее 180 мг кальция. Соответственно, каждая порция йогурта (110 г) содержит 0,41 мкг (16 МЕ) витамина D и не менее 210 мг кальция. Кроме того, в состав йогурта включен йод — 10,5 мкг/100 г, калорийность 100 г продукта составляет 108 ккал.



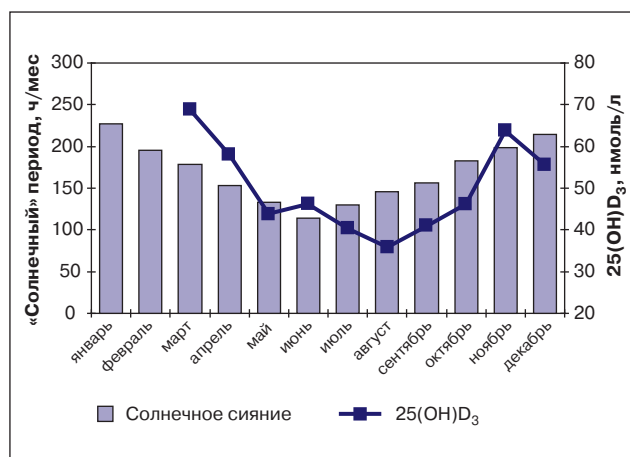
Рис. 1. Сезонные колебания продолжительности солнечного сияния и концентрации 25(OH)D₃ у женщин (адаптировано из [13])



Примечание.

На рисунке показаны объединенные 2-летние данные (женщины в возрасте 48–56 лет), представленные в оригинальном исследовании С. Brot и соавт., выполненного в г. Копенгагене (Дания; широта — 55°, долгота — 12°) [13].

Рис. 2. Сезонные колебания продолжительности солнечного сияния и концентрации 25(OH)D₃ у детей (адаптировано из [30])



Примечание.

Учитывая, что в исследовании J. Rockell и соавт. были включены дети, проживающие по всей Новой Зеландии, продолжительность солнечного сияния рассчитана как среднее от соответствующих показателей в 4-х городах (Tauranga [широта — 37°], Nelson [41°], Hokitika [42°], Invercargill [46°]), расположенных в разных частях этой страны. Данные доступны на: <http://tourleader.co.nz>. Уровень 25(OH)D₃ в январе и феврале у детей, включенных в исследование, не определялся [30].

портирует (пассивно, с кровотоком) витамин D (и эндогенный, и экзогенный) в печень, в которой, в результате его гидроксирования, образуется ключевой метаболит системы «витамина D» — 25-гидроксиколекальциферол — 25(OH)D₃. В последующем трансформация 25(OH)D₃ про-

исходит двумя путями: с образованием в почках гормона — 1,25-дигидроксиколекальциферола [1,25-(OH)₂D] или кальцитриола, активность которого в 500–1000 раз выше таковой у 25(OH)D₃ [22], или утилизацией с образованием 24,25(OH)₂D.

Считается, что витамин D₃, синтезируемый клетками кожи, является основным источником кальцитриола в организме человека. По некоторым оценкам > 90% витамина в периферической крови именно эндогенного происхождения [23]. Эти предположения основаны на результатах применения солнцезащитных кремов, практически полностью блокирующих при УФ облучении синтез витамина D₃ [24]. Вместе с тем, в исследованиях, в которых участвовали военнослужащие подводных лодок, было показано, что нахождение без солнечного света в течение 7–9 нед снижает уровень 25(OH)D₃ в крови не более чем на 21–43% [25–28]. Интересно, что такое же уменьшение уровня 25(OH)D₃ происходит и в естественных условиях, но в течение более длительного промежутка времени. Например, по данным С. Brot и соавт., при более чем 4-кратном снижении продолжительности солнечного сияния⁵, регистрируемого с июля по январь, уровень 25(OH)D₃ падает на 41% (рис. 1) [13]. Схожий результат получен и в исследовании С. Meier и соавт. — снижение концентрации 25(OH)D₃ с августа по январь составило 38% [29]. Необходимо подчеркнуть, что сезонное уменьшение уровня 25(OH)D₃, установленное на выборках, включавших только взрослых [13, 29], подтверждено и в исследованиях с детьми. Как минимум в одном таком исследовании (дети в возрасте от 5 до 14 лет) «сезонное» изменение концентрации 25(OH)D₃ в крови происходило в той же последовательности, что и у взрослых (рис. 2) [30]. При этом, снижение уровня этого метаболита в зимние месяцы (июнь–август в Южном полушарии) по сравнению с летними (ноябрь–декабрь) составило 32%. В других исследованиях, в которых также участвовали только дети, хотя и не был представлен ежемесячный анализ уровня 25(OH)D₃, но также было отмечено его уменьшение в зимний период по сравнению с летним на 24–42% [31, 32].

Вклад витамина D₃, поступающего с пищей, в поддержании уровня 25(OH)D₃ также неясен. Сложна, например, сама оценка его содержания в рационе питания. Возможно, именно поэтому количество витамина D (D₂ и D₃), потребляемого с пищей, в некоторых исследованиях не коррелировало с уровнем 25(OH)D₃ в периферической крови [33]. Вместе с тем, связь этих показателей была отмечена при их оценке в зимние месяцы года [31, 34]. Более того, в исследовании Н. Macdonald и соавт. (женщины, средний возраст 55 лет) было показано, что если потребление витамина D с пищей ассоциировалось с уровнем 25(OH)D₃ зимой и весной, то интенсивность солнечного излучения — с уровнем 25(OH)D₃ летом и осенью [35].

Дополнительные трудности в решении вопроса о балансе эндогенного/экзогенного витамина D₃ создает тот факт, что в тканях организма, по всей видимости, имеются значительные «запасы» витамина D₃. Так, по мнению

⁵ Солнечное сияние — продолжительность времени в течение суток, месяца, года (обычно многолетняя средняя), когда солнце в данной местности находится над горизонтом и не скрыто за облаками, туманом, мглой. Выражается в часах или в процентах от наибольшей возможной величины (т.е. от продолжительности дневного времени за данный период). Цитировано по: <http://meteorologist.ru> (Метеорологический словарь).



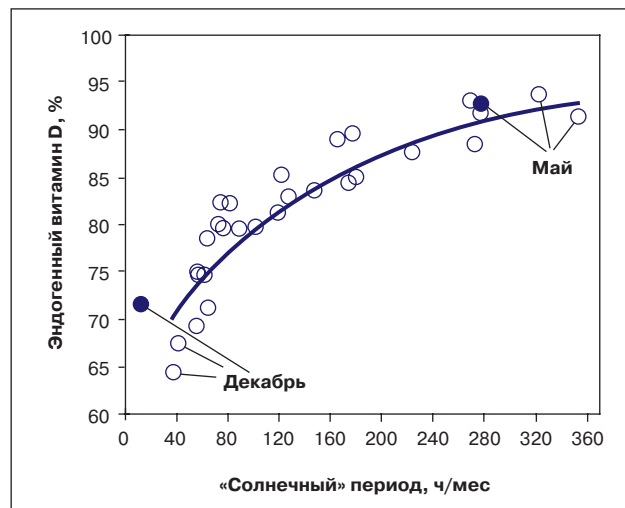
R. Heaney и соавт., > 80% витамина D₃, необходимого ежедневно взрослому мужчине в зимний период, поставляется из резервов, имеющих «солнечное» происхождение [36]. Однако анализ результатов других исследований показывает, что уровень 25(OH)D₃, регистрируемый в летние месяцы, заметно снижается уже осенью, достигая минимальных значений в зимний период (см. рис. 1–2) [13, 29, 30]. Кроме того, позднее, все тот же R. Heaney отметил, что при применении даже сверхвысокой дозы витамина D₃ (100 тыс. МЕ, что в 4–10 раз больше продуцируемого кожей в условиях интенсивной УФ «нагрузки») [23]) уровень 25(OH)D₃ в крови, начиная со 2 недели, неуклонно снижается, достигая исходного уровня к концу 3-го месяца наблюдения [37].

Дополнительный анализ данных С. Brot и соавт. [13] показывает, что баланс эндогенного/экзогенного витамина D подвержен значительным колебаниям (рис. 3). Так, наибольший вклад (~95%) в уровень 25(OH)D₃ эндогенный витамин D₃ определяет летом, а с учетом имеющегося лаг-периода продолжительностью в 1–2 мес, подтвержденного наблюдениями и других авторов [29, 30, 38], — пик синтеза 25(OH)D₃ в результате УФ облучения приходится на май (см. рис. 3). Напротив, наименьший атрибутивный вклад эндогенного витамина D₃ приходится на декабрь (~65%). Не исключено, что роль эндогенного витамина D₃ в зимние месяцы еще ниже, так как представленные на рис. 3 данные скорректированы только с учетом продолжительности солнечного сияния. При учете иных источников витамина D₃, по данным С. Brot и соавт., вклад эндогенного витамина D₃ в образование 25(OH)D₃ в период с декабря по май сопоставим с таковым, отмеченным для витамина D, поступающего с пищей или в виде пищевой добавки [13]. В период с июня по ноябрь эта пропорция меняется, и в качестве основного источника 25(OH)D₃ выступает уже эндогенный витамин D₃, притом что значение витамина D, поступающего в этот период с пищей (но не в виде пищевой добавки), приближается к нулю [13].

Интересно, что результаты копенгагенского исследования [13], проанализированные выше, можно экстраполировать и на российскую популяцию. Так, расчет с учетом продолжительности солнечного сияния в отдельных регионах России показывает, что среднегодовой вклад витамина D₃ эндогенного происхождения в уровень 25(OH)D₃ в периферической крови варьирует незначительно — от 79% у жителей г. Мурманска до 86% в Анапе (табл. 1). Для сравнения, среднегодовое число часов солнечного сияния в Москве составляет в среднем 1731 ч или 144 ч в течение 1 мес. Соответственно, вклад эндогенного витамина D₃ в уровень 25(OH)D₃ для жителей Москвы в среднем может составить от 80 до 85% (81% по данным копенгагенского исследования [13]). Вместе с тем, этот показатель в значительной степени определяется сезонным разбросом числа часов солнечного сияния (по данным Интернет-ресурса Meteoweb.ru [http://meteoweb.ru/], в 2007 г. он составил от 10 ч в декабре до 370 — в июне) и составляет 72 и 92%, соответственно (см. рис. 3).

Косвенная оценка баланса эндогенных/экзогенных источников витамина D может быть получена и с учетом биологических факторов (например, с учетом типа кожи). Расчеты с помощью on-line программы VitD₄ quartMED (Calculated Ultraviolet Exposure Levels for a

Рис. 3. Вклад эндогенного (синтезируемого в коже под действием УФ лучей) витамина D₃ в уровень 25(OH)D₃ в сыворотке крови (адаптировано из [13])



Примечание.

Атрибутивное значение эндогенного синтеза витамина D₃ рассчитывалось как отношение взвешенных (с учетом продолжительности солнечного сияния) значений 25(OH)D₃ к наблюдаемым, выраженное в процентах. Взвешенная оценка (т.е. лишенная вклада УФ-зависимого синтеза витамина D₃) получена по формуле: $(D \times C) / (D + C)$, где D и C — соответственно, оригинальные значения уровня 25(OH)D₃ и продолжительности солнечного сияния, полученные в исследовании С. Brot и соавт. [13].

● — данные по Москве рассчитаны с помощью линейного регрессионного анализа с использованием атрибутивных значений витамина D₃, полученных для исследования С. Brot и соавт. Необходимо отметить, что Москва располагается на той же широте (55°), что и Копенгаген, в котором выполнено исследование С. Brot и соавт., что указывает на схожие климатические условия в этих городах. Здесь и далее: оцифровка данных, представленных в оригинальной статье, проводилась с помощью программы GetData Graph Digitizer 2.22.

Таблица 1. Атрибутивное значение эндогенного витамина D₃ в общем объеме циркулирующего 25(OH)D₃

Город	Солнечное сияние, ч/мес	Широта, °	Доля эндогенного витамина D ₃ , %*
Анапа	200	44	86,1
Владивосток	183	43	84,8
Махачкала	167	42	83,6
Москва	157	55	82,9
Архангельск	131	64	80,9
Нарьян-Мар	113	67	79,5
Мурманск	108	68	79,1

Примечание.

* рассчитаны среднегодовые атрибутивные значения эндогенного витамина D₃ с учетом среднемесячной интенсивности солнечного сияния и результатов ежемесячного определения концентрации 25(OH)D₃ по данным исследования С. Brot и соавт. [13]. Продолжительность солнечного сияния определена с помощью данных Интернет-ресурса «Погода и климат» (доступно на: <http://pogoda.ru.net>), широта расположения городов — с использованием данных «Википедия» (доступно на: <http://wiki.toolserver.org/>).



Таблица 2. Суточное количество витамина D₃, синтезируемое в коже в результате воздействия УФ лучей

Месяц	Витамин D, мг/сут (экспозиция УФ*)		
	Москва (55°45'/37°37')	Анапа (44°53'/37°19')	Мурманск (68°58'/33°5')
Январь	1,6 (**)	25 (2:34)	0,0 (**)
Февраль	8,3 (**)	25 (0:29)	0,9 (**)
Март	25 (0:30)	25 (0:12)	7,5 (**)
Апрель	25 (0:11)	25 (0:07)	25 (0:33)
Май	25 (0:07)	25 (0:05)	25 (0:14)
Июнь	25 (0:06)	25 (0:04)	25 (0:10)
Июль	25 (0:06)	25 (0:04)	25 (0:11)
Август	25 (0:08)	25 (0:05)	25 (0:20)
Сентябрь	25 (0:18)	25 (0:09)	25 (1:19)
Октябрь	25 (1:34)	25 (0:22)	2,0 (**)
Ноябрь	2,2 (**)	25 (1:37)	0,1 (**)
Декабрь	0,9 (**)	6,3 (**)	0,0 (**)

Примечание.

* Минимально необходимое время (чч:мм) пребывания на солнце с открытыми лицом и руками, необходимое для эндогенного синтеза витамина D₃, эквивалентного 25 мкг или 1000 МЕ/л с учетом предположения, что других (пищевых) источников витамина D нет.

(**) Количество синтезируемого витамина D₃ в условиях пребывания на солнце в течение всего светового дня. Для сравнения: длительность солнечного сияния в Москве в декабре 2007 г. составила 10 ч. Соответственно, максимально возможная УФ экспозиция в этот месяц для жителей этого города могла составить не более 20 мин в день. Для жителей указанных городов потребность в витамине D₃ рассчитывалась на 15 число каждого месяца. Тип кожи был указан как II (типичный для людей европейской расы), минимальное время экспозиции определялось как время, которое необходимо провести на открытом солнце после 10:30, даже при наличии облачности. Для всех городов толщина озонового слоя была указана как средняя, УФ индекс был оценен в 5 баллов (возможный диапазон от 0 до 20), поверхность Земли — плотная (каменистая). Высота над уровнем моря составляет 200 м для Москвы, 53 и 50 м для Анапы и Мурманска, соответственно.

Healthy Vitamin D Status; доступно на: http://nadir.nilu.no/~olaeng/fastrt/VitD-ez_quartMED.html) показывают, что у лиц, проживающих в г. Москве, эндогенный синтез витамина D₃ способен полностью покрыть потребности организма в период с марта по сентябрь включительно (при УФ экспозиции от 30 до 130 мин; табл. 2), т.е. коррекция содержания витамина D в рационе должна быть обязательной, как минимум, в течение 4 мес (с ноября по февраль). По другим регионам страны необходимая длительность дотации витамина D варьирует от 1 мес (декабрь) в Анапе до 6 мес (с апреля по сентябрь) — в Мурманске (см. табл. 2). Эти расчеты отчасти соответствуют результатам прямых наблюдений, показавших, что у жителей городов, находящихся в Северном полушарии на широтах 42° (Бостон, США), 52° (Эдмонтон, Канада) и 61° (Берген, Норвегия), адекватного эндогенного синтеза витамина D₃ нет в течение 4, 5 и 6 мес, соответ-

ственно [39]. Вместе с тем, необходимо учитывать, что программа VitD_quartMED использует в качестве адекватного количества суточной потребности в витамине D уровень в 25 мкг, тогда как по некоторым данным, только у взрослых этот уровень почти в 4 раза выше (~96 мкг) [36]. Кроме того, расчет с помощью этой программы не учитывает наличие лаг-периода, связанного с отсроченным (на 1–2 мес) увеличением концентрации 25(OH)D₃ в периферической крови, о чем говорилось выше.

Уровень 25(OH)D₃ и минеральная плотность костной ткани

Наличие сезонных колебаний концентрации 25(OH)D₃ как у детей, так и взрослых не вызывает сомнений. Однако вопрос о биологических последствиях этих изменений, по-прежнему, остается предметом для дискуссии. Ранее, наличие «сезонных» изменений было отмечено и для некоторых денситометрических характеристик костной ткани. Так, в исследовании E. Bergstrahl и соавт. (1990), было установлено, что пик минеральной плотности костной ткани (МПКТ) приходится на летний период (август месяц) [40]. Наличие «сезонных» изменений МПКТ было подтверждено и в более поздних работах. В частности, P. Rapuri и соавт. было показано, что в июле–августе МПКТ (общая, позвонков L_{2–4} и лучевой, но не бедренной кости) на 6,1–8,4% выше, чем в январе–феврале [41]. Однако сопоставление результатов одновременно-го определения МПКТ и концентрации 25(OH)D₃ позволяет утверждать: несмотря на то, что изменение этих показателей в течение года происходит в схожей манере (рис. 4), их связь не является причинно-следственной и определяется иными причинами. Например, рост МПКТ может происходить в результате увеличения физической активности индивида в летний период [40].

Вместе с тем, результаты множества наблюдений указывают на то, что низкая концентрация 25(OH)D₃ способна негативно влиять на состояние костной ткани в последующем. Большая часть этих данных получена в результате проведения одномоментных исследований, в которых корреляция концентрации 25(OH)D₃ и значений МПКТ у детей анализировалась без учета «сезонной» динамики этих показателей. Практически во всех этих исследованиях было отмечено (в том числе и с учетом коррекции на исходные различия), что чем выше уровень 25(OH)D₃, тем выше МПКТ, причем при отсутствии очевидного порогового эффекта [42–44]. Кроме того, в 2-х исследованиях эта связь была подтверждена только для костной ткани верхних, но не нижних, конечностей [42, 43].

Влияние 25(OH)D₃ на формирование костной ткани у детей оценивались в 2-х исследованиях [45, 46]. Однако результаты их были прямо противоположными. В частности, в исследовании M. Lehtonen-Veroma и соавт. было показано, что у девочек в возрасте 9–15 лет с исходными значениями 25(OH)D₃ < 20 нмоль/л через 3 года прирост МПКТ позвонков L_{2–4}, но не шейки бедра, в абсолютном выражении был на 4% меньше, чем в группе с уровнем 25(OH)D₃ ≥ 37,5 нмоль/л (+12,7 и +16,7%, соответственно) [45]. При коррекции с учетом возраста, изменений роста и веса, уровня физической активности, содержания кальция в рационе и исходных значений МПКТ было установлено, что прирост МПКТ поясничных позвонков в течение 3 лет при уровне 25(OH)D₃ ≥ 37,5 нмоль/л



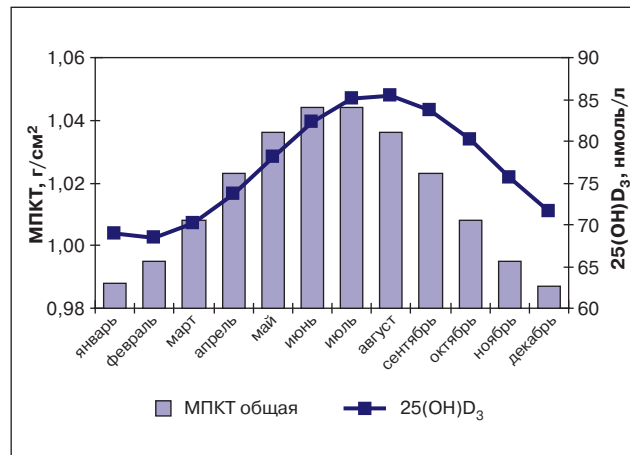
выше на 26%, чем у девочек с недостаточностью витамина D. Кроме того, при исходном уровне $25(\text{OH})\text{D}_3 > 50$ нмоль/л не было отмечено ни одного случая снижения значений МПКТ за период исследования. В работе F. Tyllavsky и соавт. была отмечена прямо противоположная закономерность — более значительное увеличение МПКТ в течение 2 лет наблюдения было отмечено у детей (в возрасте 8–13 лет) с более низкими исходными значениями $25(\text{OH})\text{D}_3$ [46]. При обсуждении результатов исследования авторы связали этот эффект с дополнительным приемом детьми 1000 мг кальция в сутки.

Коррекция «сезонной» недостаточности витамина D

Концепция функционального питания, разрабатываемая в течение последних 10 лет экспертами FUFOS (The European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe — комиссия по вопросам функционального питания), содержит ряд положений о биомаркерах — потенциальных и функционально значимых критериях оценки обоснованности и эффективности изменений в питании [47]. В соответствии с положениями этой концепции выделяются экспозиционные и функциональные биомаркеры, а также состояния (показатели), связанные с промежуточными («суррогатными») конечными точками⁶. В качестве первых могут выступать показатели, уровень которых в биологическом материале (кровь, моча и др.) является прямым отражением количества вводимого в рацион нутриента. Функциональными являются биомаркеры, изменение величины которых дает представление о характере биологического ответа на вводимый нутриент. Промежуточные конечные точки — интегральные характеристики состояния отдельных систем и тканей организма, отражающие уровень здоровья, самочувствия или риска развития заболевания. В случае с витамином D, наиболее доступным и в настоящее время широко используемым экспозиционным маркером является уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке периферической крови, функциональным маркером — величина абсорбции кальция из просвета кишечника [48], «суррогатной» конечной точкой — МПКТ.

Вместе с тем, наиболее важным результатом коррекции недостаточности витамина D у детей в возрасте старше 3 лет, несомненно, является предупреждение переломов, а в случае наступившего перелома, т.н. «твердой» конечной точки, более быстрое выздоровление, восстановление трудоспособности (способности к обучению) и качества жизни. Однако на сегодняшний день нет данных рандомизированных исследований о влиянии добавления витамина D (D_2 или D_3) в пищу или обогащенных витамином продуктов на риск переломов или темпов и качества восстановления здоровья после них. Имеются лишь косвенные свидетельства о том, что низкий уровень метаболитов витамина D_3 связан с высоким риском переломов у детей в возрасте до 16 лет [49]. Следует заметить, что снижение риска переломов и неспровоцированных падений в результате введения в рацион дополнительного количества витамина D или его активных метаболитов отмечено для пожилых лиц [50, 51]. Более того, согласно результатам мета-анализа

Рис. 4. «Сезонные» колебания концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ и МПКТ (адаптировано из [41])



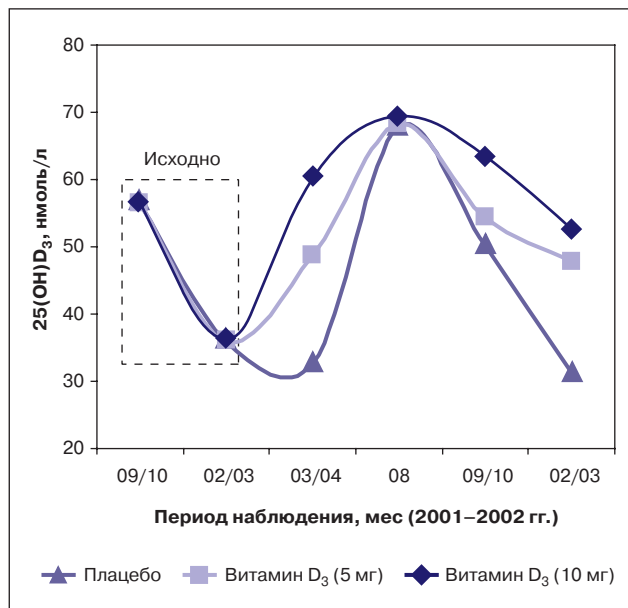
H. Bischoff-Ferrari и соавт., принципиальное значение для снижения риска переломов имеет не столько доза витамина D, сколько достигаемый в результате нутритивной поддержки уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ [50]. Наиболее заметное снижение риска переломов авторами мета-анализа было отмечено при уровне $25(\text{OH})\text{D}_3$ на момент завершения исследований ~ 100 нмоль/л [50].

Связь уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ с риском переломов у детей на сегодняшний день не изучена. С другой стороны, имеется несколько подтверждений ассоциации концентрации этого метаболита со значением МПКТ у детей [42–45]. В свою очередь, уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ существенно повышается при дотации детей витамином D_3 , что было подтверждено в большинстве плацебоконтролируемых исследований, включавших лиц этой возрастной категории. Однако параллельный анализ «сезонного» изменения концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ и МПКТ в результате применения витамина D_3 (в дозе 5 и 10 мкг/сут) по сравнению с плацебо был проведен только в одном исследовании [52]. Причем интересной особенностью этого исследования было то, что влияние дотации витамина D_3 было проанализировано в 2 группах детей (девочки в возрасте 11–12 лет), разделенных с учетом начала его назначения (рис. 5). В результате было отмечено, что дотация витамина D_3 в сентябре–октябре предупреждает «сезонное» снижение $25(\text{OH})\text{D}_3$ в зимний период, хотя в последующем относительно высокий уровень этого метаболита сохранялся только в группе детей, получавших 10 мкг витамина D_3 в сутки. Дотация витамина в феврале–марте позволяла достичь желаемого эффекта только через год с момента начала исследования, тогда как при втором визите (в августе) у детей этой группы при приеме плацебо уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ не отличался от аналогичных показателей в группах сравнения [52]. Оценка изменений показателей, отражающих состояние костной ткани, показала, что в течение 12 мес величина МПКТ бедренной кости (проксимальной ее части) увеличилась на 0,045; 0,062 и 0,064 г/см² ($p = 0,081$ при $df = 2$), МПКТ позвонков L_{2-4} — на 0,065; 0,074 и 0,087 г/см², соответственно

⁶ В тексте представлена авторская адаптация определений биомаркеров, представленных в оригинальном виде, соответственно как «relate to the exposure to the food component», «relate to the target function or biological response», «relate to an appropriate intermediate endpoint» [47].

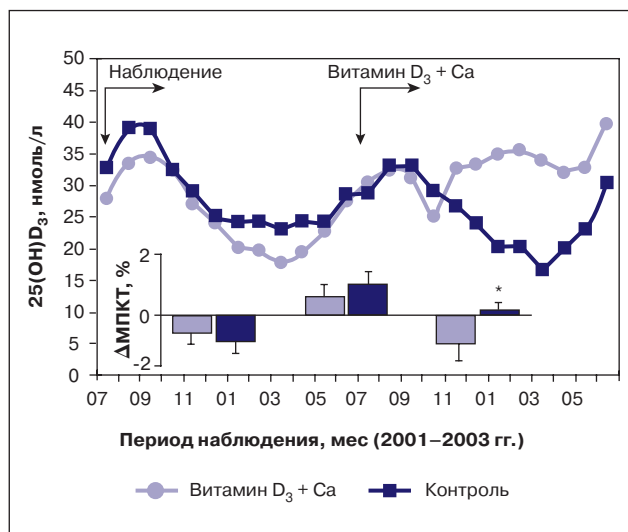


Рис. 5. Изменение концентрации 25(OH)D в ответ на добавление в рацион питания витамина D₃ (5 и 10 мкг или 200 и 400 МЕ; адаптировано из [52])



76

Рис. 6. «Сезонное» изменение концентрации 25(OH)D₃ и значений МПКТ бедренной кости у взрослых до и после применения витамина D₃ (адаптировано из [29])



Примечание.

* $p = 0,05$ — по сравнению с величиной изменения МПКТ в группе контроля за аналогичный период.

($p = 0,066$, $df = 2$). Статистически значимого изменения показателя минерализации костной ткани (ВМС) отмечено не было. Однако, при учете детей с комплаентностью $> 80\%$, было отмечено, что прирост значений ВМС бедренной кости в группах детей, получавших витамин D₃

(5 и 10 мкг/сут), был на 14,3 и 17,2%, а по позвонкам L_{2–4} — на 12,5% (группа, получавшая витамин D₃ в дозе 10 мкг/сут) выше, чем в группе с плацебо [52].

Более детальный анализ влияния дотации витамина D₃ (500 МЕ + 500 мг кальция) на уровень 25(OH)D₃ в сыворотке крови в течение всего года был проведен в открытом рандомизированном исследовании С. Meier и соавт. [29]. Было установлено, что добавление витамина D₃ в комплексе с кальцием не только поддерживало у участников исследования уровень 25(OH)D₃ в крови в осенне-зимне-весенний период на уровне его значений в летние месяцы, но и предупреждало снижение МПКТ бедренной кости в зимние месяцы (рис. 6). Более того, в результате дотации витамина D₃ в «зимний» период было отмечено увеличение МПКТ позвонков (на уровне L_{2–4}), тогда как в группе контроля («обычное» питание) средняя величина этого показателя снижалась [29]. Обращает на себя внимание, что первые 4 мес применения витамина D₃ (с июля по октябрь) уровень 25(OH)D₃ в группах сравнения практически не различался. И только после этого он стал заметно повышаться в основной группе и снижаться в группе контроля, причем эти различия сохранились до конца исследования, в том числе и в последующие летние месяцы. Это наблюдение указывает на отсроченный эффект пищевой коррекции недостаточности витамина D₃ при ее начале летом. С другой стороны, именно на летние месяцы приходится максимальный вклад эндогенного витамина D₃ в уровень 25(OH)D₃. Суммируя эти факты можно предположить, что дотацию витамина D₃ для предупреждения его «сезонной» недостаточности следует начинать не раньше середины осени.

Не менее сложный вопрос — как долго следует проводить нутритивную поддержку витамином D₃ и должна ли она быть непрерывной? Результаты двух мета-анализов рандомизированных исследований влияния витамина D₃ на риск переломов и неспровоцированных падений показывают, что основной целью его профилактического применения должно стать достижение «целевого» уровня 25(OH)D₃ [50, 51]. У детей, согласно рекомендациям экспертов Американской академии педиатрии (2008), этот уровень должен составлять > 50 нмоль/л [53]. Если у ребенка уровень 25(OH)D₃ выше порогового значения регистрируется в летний период, то, вероятно, речь должна идти о «сезонной» (предположительно, с октября по апрель включительно⁷) профилактике недостаточности витамина D₃. Однако, если и летом уровень 25(OH)D₃ у ребенка ниже порогового, то выбор в пользу постоянной дотации витамина D₃ представляется более обоснованным. Использование с этой целью обогащенных витамином D₃ продуктов питания позволит избежать проблем, связанных с недостаточно высокой приверженностью к коррекции, проводимой с применением таблетированных форм витамина [54]. Вместе с тем, нет данных о возможности предупреждения «сезонного» снижения уровня 25(OH)D₃ у детей при употреблении в пищу обогащенных молочных продуктов. Однако на примере старших подростков и взрослых мужчин (возраст 17–54 года) было показано, что при употреблении обога-

⁷ Как показал анализ результатов исследования С. Brot и соавт. [13], максимальный уровень 25(OH)D₃, скорректированный с учетом продолжительности солнечного сияния, приходится на май месяц (см. рис. 4). Обоснование месяца начала сезонной профилактики (октябрь) получено на основании результатов исследования С. Meier и соавт. (см. рис. 6) [29].





Растушка®

- Увеличение плотности костей на 5% в детстве снижает риск переломов в будущем в 2 раза*
- Для здорового роста костей одного кальция недостаточно: значительная часть кальция не усваивается при недостатке витамина Д
- Растушка обогащен кальцием и витамином Д, который помогает кальцию усваиваться гораздо лучше



*Cameron et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89(10), 2004

На правах рекламы
Товар сертифицирован





щенного молока (12 мкг витамина D₃ + 1525 мг кальция на 1 литр продукта) снижение уровня 25(OH)D₃ в зимние месяцы было вдвое менее выраженным, чем в группе контроля [55]. По данным мета-анализа рандомизированных исследований, эффект употребления в пищу обогащенных витамином D₃ молочных продуктов может быть еще более значительным [56]. В частности, авторами мета-анализа было установлено, что увеличение концентрации 25(OH)D₃ в сыворотке крови при употреблении продуктов, содержащих от 3,4 до 25,0 мкг витамина D₃ в сутки, составляет от 14,5 до 34,5 нмоль/л, — эффект наиболее очевидный при учете исследований, анализировавших преимущество обогащенных молочных продуктов.

Печально, но в России эпидемиологические или когортные исследования, направленные на изучение обеспеченности детей витамином D, ранее не проводились. Лишь по данным единичных исследований можно говорить о высокой распространенности недостаточности витамина D₃ среди российских детей. Так, Масагиной О.А., даже при использовании относительно низкого порогового значения уровня 25(OH)D₃ (< 35 нмоль/л), недостаточность витамина D была обнаружена у 52% здоровых детей и подростков в возрасте от 8 до 17 лет [17]. Очевидно, что при использовании более высоких значений критерия недостаточности (< 50 нмоль/л), недостаточность будет обнаружена не менее чем у 2/3 российских детей.

Не анализировалось в России также и наличие «сезонных» изменений уровня 25(OH)D₃, в том числе и у детей, их выраженность, а также возможность коррекции при добавлении в рацион витамина D (D₂ или D₃) в виде пищевой добавки, в составе витаминных комплексов или обогащенных ими продуктов. В одном исследовании

с открытым дизайном были отмечены положительные тенденции в изменении денситометрических показателей костной ткани у здоровых детей при регулярном употреблении йогурта («Растишка», Данон), обогащенного витамином D₃ и кальцием. Авторами исследования было отмечено, что регулярное в течение 6 мес употребление детьми в возрасте 5–6 лет двух порций обогащенного йогурта (дополнительно 0,8 мкг витамина D и 432 мг кальция) приводило к увеличению прочности кости (оценивалось по значению Z-score), по сравнению с детьми контрольной группы («обычный» рацион питания) [57].

Таким образом, анализ литературы показывает, что «сезонное» снижение концентрации ключевого метаболита системы «витамина D» — 25(OH)D₃ происходит как у детей, так и у взрослых. Основным источником 25(OH)D₃, равно как и кальцитриола — активной формы витамина D, в летние месяцы является холекальциферол (эндогенный витамин D₃), синтезируемый в коже под воздействием УФ лучей. В малосолнечные («холодные») месяцы (с октября по март) роль эндогенного витамина D₃ существенно снижается, и в качестве основного источника 25(OH)D₃ в крови выступает экзогенный витамин D (D₂ и D₃), поступающий в организм с пищей или дотационно в составе пищевых добавок либо витаминных комплексов. Имеется ряд подтверждений о положительной связи 25(OH)D₃ с денситометрическими показателями костной ткани у детей. В рамках рандомизированных исследований получены доказательства того, что профилактика «сезонного» снижения уровня 25(OH)D₃ в крови предупреждает снижение МПКТ у взрослых, а у детей может способствовать увеличению минерализации костной ткани, вероятно, снижая риск развития остеопороза и переломов в старшем возрасте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McCollum E.F., Simmonds N., Becker J.E., Shipley P.G. Studies on experimental rickets; and experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition // J. Biol. Chem. — 1922. — № 53. — P. 293–312.
2. Huldschinsky K. Curing rickets by artificial UV-radiation (Heilung von Rachitis durch Kunstliche Hohensonne) // Deutsche Med Wochenschr (in German). — 1919. — № 45. — P. 712–713.
3. Rauschkolb E.W., Winston D., Fenimore D.C. et al. Identification of vitamin D₃ in human skin // J. Invest. Dermatol. — 1969. — № 53. — P. 289–293.
4. Sniadecki J. Cited by W. Mozolowski. Jerdrzej Sniadecki (1768–1883) on the cure of rickets // Nature. — 1939. — № 143. — P. 121 (цитировано по: Holick M.F. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D — new horizons for the 21st century // Am. J. Clin. Nutr. — 1994. — V. 60, № 4. — P. 619–630).
5. Norman A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — V. 88, № 2. — P. 491–499.
6. Engelsen O., Brustad M., Aksnes L., Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness // Photochem. Photobiol. — 2005. — V. 81, № 6. — P. 1287–1290.
7. MacLaughlin J., Holick M.F. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃ // J. Clin. Invest. — 1985. — V. 76, № 4. — P. 1536–1538.
8. Webb A.R., Engelsen O. Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status // Photochem. Photobiol. — 2006. — V. 82, № 6. — P. 1697–1703.
9. Fitzpatrick T.B. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI // Arch. Dermatol. — 1988. — V. 124, № 6. — P. 869–871.
10. Lenders C.M., Feldman H.A., Von Scheven E. et al. Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents // Am. J. Clin. Nutr. — 2009. — V. 90, № 3. — P. 459–467.
11. Glerup H., Mikkelsen K., Poulsen L. et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited // J. Intern. Med. — 2000. — № 247. — P. 260–268.
12. Hatun S., Islam O., Cizmecioglu F. et al. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing // J. Nutr. — 2005. — V. 135, № 2. — P. 218–222.
13. Brot C., Vestergaard P., Kolthoff N. et al. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone // Br. J. Nutr. — 2001. — V. 86 (Suppl. 1). — P. 97–103.
14. Devgun M.S., Paterson C.R., Johnson B.E., Cohen C. Vitamin D nutrition in relation to season and occupation // Am. J. Clin. Nutr. — 1981. — V. 34, № 8. — P. 1501–1504.
15. Calvo M.S., Whiting S.J., Barton C.N. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — V. 80, № 6. — P. 1710–1716.
16. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации / Под ред. Тутельян В.А. — М., 2008. — 39 с.



17. Масягина О.А. Нарушение обмена кальция у детей с патологией щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2006. — 21 с.
18. Holick M.F. Vitamin D. A millenium perspective // *J. Cell Biochem.* — 2003. — № 88. — P. 296–307.
19. MacLaughlin J.A., Anderson R.R., Holick M.F. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin // *Science.* — 1982. — V. 216, № 4549. — P. 1001–1003.
20. Holick M.F., MacLaughlin J.A., Clark M.B. et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences // *Science.* — 1980. — № 210. — P. 203–205.
21. Duelland S., Pedersen J.L., Helgerud P., Drevon C.A. Absorption, distribution, and transport of vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 in the rat // *Am.J. Physiol.* — 1983. — № 245. — P. 463–467.
22. Norman A.W. Bone biochemistry and physiology from the perspectives of the vitamin D endocrine system // *Current Opinion Rheumatol.* — 1992. — № 4. — P. 375–382.
23. Holick M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2004. — V. 80 (Suppl. 6). — P. 1678–1688.
24. Matsuoka L.Y., Ide L., Wortsman J. et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1987. — № 64. — P. 1165–1168.
25. Preece M.A., Tomlinson S., Ribot C.A. et al. Studies of vitamin D deficiency in man // *Q.J. Med.* — 1975. — V. 44, № 176. — P. 575–589.
26. Schlichting C.L., Styer D.J. Vitamin D status of submariners during patrol. Naval Submarine Medical Research Laboratory, 1989. — Report № 1129. [цитировано по: Gertner J., Horn W. Vitamin D supplementation in submariners. — 2008. Доступно на: <http://www.dtic.mil/dtic/>].
27. Dlugos D.J., Perrotta P.L., Horn W.G. Effects of the submarine environment on renal-stone risk factors and vitamin D metabolism // *Undersea Hyperb. Med.* — 1995. — № 22. — P. 145–152.
28. Duplessis C.A., Harris E.B., Watenpaugh D.E., Horn W.G. Vitamin D supplementation in underway submariners // *Aviat. Space Environ. Med.* — 2005. — V. 76, № 6. — P. 569–575.
29. Meier C., Woitge H.W., Witte K. et al. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial // *J. Bone Miner. Res.* — 2004. — V. 19, № 8. — P. 1221–1230.
30. Rockell J.E., Green T.J., Skeaff C.M. et al. Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5–14 y // *J. Nutr.* — 2005. — V. 135, № 11. — P. 2602–2608.
31. Davies P.S., Bates C.J., Cole T.J. et al. Vitamin D: seasonal and regional differences in preschool children in Great Britain // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 1999. — V. 53, № 3. — P. 195–198.
32. Gordon C.M., DePeter K.C., Feldman H.A. et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2004. — V. 158, № 6. — P. 531–537.
33. Willis C.M., Laing E.M., Hall D.B. et al. A prospective analysis of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in white and black prepubertal females in the southeastern United States // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2007. — V. 85, № 1. — P. 124–130.
34. Willett A.M. Factors affecting vitamin D status in older adolescents and their relevance to bone health. PhD Thesis. — University of Cambridge, 2004 (цитировано по: Willett A.M. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents // *Proc. Nutr. Soc.* — 2005. — V. 64, № 2. — P. 193–203).
35. Macdonald H.M., Mavroei A., Barr R.J. et al. Vitamin D status in postmenopausal women living at higher latitudes in the UK in relation to bone health, overweight, sunlight exposure and dietary vitamin D // *Bone.* — 2008. — V. 42, № 5. — P. 996–1003.
36. Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C. et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2003. — V. 77, № 1. — P. 204–210.
37. Heaney R.P., Armas L.A., Shary J.R. et al. 25-Hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2008. — V. 87, № 6. — P. 1738–1742.
38. Stryd R.P., Gilbertson T.J., Brunden M.N. A seasonal variation study of 25-hydroxyvitamin D3 serum levels in normal humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1979. — V. 48, № 5. — P. 771–775.
39. Holick M.F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2004. — V. 79, № 3. — P. 362–371.
40. Bergstralh E.J., Sinaki M., Offord K.P. et al. Effect of season on physical activity score, back extensor muscle strength, and lumbar bone mineral density // *J. Bone Miner. Res.* — 1990. — V. 5, № 4. — P. 371–377.
41. Rapuri P.B., Kinyamu H.K., Gallagher J.C., Haynatzka V. Seasonal changes in calciotropic hormones, bone markers, and bone mineral density in elderly women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — V. 87, № 5. — P. 2024–2032.
42. Marwaha R.K., Tandon N., Reddy D.R. et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2005. — V. 82, № 2. — P. 477–482.
43. Cashman K.D., Hill T.R., Cotter A.A. et al. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2008. — V. 87, № 4. — P. 1039–1044.
44. Foo L.H., Zhang Q., Zhu K. et al. Low vitamin D status has an adverse influence on bone mass, bone turnover, and muscle strength in Chinese adolescent girls // *J. Nutr.* — 2009. — V. 139, № 5. — P. 1002–1007.
45. Lehtonen-Veromaa M.K., Mottonen T.T., Nuotio I.O. et al. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2002. — V. 76, № 6. — P. 1446–1453.
46. Tylavsky F.A., Ryder K.M., Li R. et al. Preliminary findings: 25(OH)D levels and PTH are indicators of rapid bone accrual in pubertal children // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2007. — V. 26, № 5. — P. 462–470.
47. Diplock A.T., Aggett P.J., Ashwell M. et al. Scientific concepts of functional foods in Europe // *Br.J. Nutr.* — 1999. — V. 81 (Suppl. 1). — P. 1–27.
48. Seamans K.M., Cashman K.D. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2009. — V. 89, № 6. — P. 1997–2008.
49. Bener A., Al-Ali M., Hoffmann G.F. High prevalence of vitamin D deficiency in young children in a highly sunny humid country: a global health problem // *Minerva Pediatr.* — 2009. — V. 61, № 1. — P. 15–22.
50. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B. et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — V. 169, № 6. — P. 551–561.
51. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* — 2009. — № 339. — P. 3692.
52. Viljakainen H.T., Natri A.M., Karkkainen M. et al. A positive dose-response effect of vitamin D supplementation on site-specific bone mineral augmentation in adolescent girls: a double-blinded randomized placebo-controlled 1-year intervention // *J. Bone Miner. Res.* — 2006. — V. 21, № 6. — P. 836–844.
53. Wagner C.L., Greer F.R. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents // *Pediatrics.* — 2008. — V. 122, № 5. — P. 1142–1152.
54. Cranney A., Horsley T., O'Donnell S. et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health // *Evid. Rep. Technol. Assess (Full Rep.)* — 2007. — № 158. — P. 1–235.
55. McKenna M.J., Freaney R., Byrne P. et al. Safety and efficacy of increasing wintertime vitamin D and calcium intake by milk fortification // *QJM.* — 1995. — V. 88, № 12. — P. 895–898.
56. O'Donnell S., Cranney A., Horsley T. et al. Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: systematic review // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2008. — V. 88, № 6. — P. 1528–1534.
57. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Дефицит кальция — возможности пищевой коррекции у дошкольников // *Consilium medicum. Педиатрия.* — 2007. — № 1. — С. 80–83.

Т.В. Белоусова¹, О.Л. Быкадорова²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет

² Новосибирская областная клиническая больница

Оценка клинической эффективности и переносимости новорожденными сухой молочной адаптированной смеси с синбиотическими свойствами

Контактная информация:

Белоусова Тамара Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии и неонатологии Новосибирского государственного медицинского университета

Адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел.: (3832) 346-22-45

Статья поступила: 26.08.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

80

Проведен анализ видового разнообразия и количественного состояния микрофлоры кишечника у детей периода новорожденности, родившихся путем операции кесарева сечения, в зависимости от вида вскармливания. Показано, что у практически здоровых доношенных новорожденных становление микробиоценоза кишечника определяется видом и характером вскармливания. Доказана эффективность применения формулы с синбиотическими свойствами для стимуляции и развития бифидо- и лактобактерий, предотвращения патологической колонизации кишечника новорожденных детей.

Ключевые слова: новорожденные, кесарево сечение, вскармливание, микрофлора кишечника.

Неоспоримой аксиомой современной нутрициологии является утверждение, что грудное молоко биологической матери — «золотой стандарт» для вскармливания ребенка грудного возраста [1, 2]. Оно обеспечивает сбалансированное (качественное) питание ребенка в соответствии с основными принципами нутрициологии: физиологическая адекватность питания, его мультикомпонентная сбалансированность и нутриентное предо-

беспечение. По мнению И.М. Воронцова: «Кормление ребенка грудью матери — это сложный механизм гуморальной связи и управления развитием и дифференцировкой детского организма со стороны матери, механизм формирования основ пожизненного бондинга и социализации, т.е. становления человека» [2]. Тем не менее, в силу ряда причин, значительная часть детей, начиная с первых минут и дней жизни, оказываются

T.V. Belousova¹, O.L. Bykadorova²

¹ Novosibirsk State Medical University

² Novosibirsk Regional Clinical Hospital

Evaluation of clinical effectiveness and tolerability of newborns to dry milk adapted compound with synbiotical properties

The analysis of specific difference and quantitative state of intestinal micro flora in infants, delivered by Caesarian section, depending of nutrition type, was performed. It was shown that in almost healthy term infant, the intestinal micro biocenosis becomes formed depending on type and character of nutrition. It was proved that synbiotical formula application is effective for the purpose of stimulation and development of bifido- and lacto bacteria, preventing pathological intestine's colonization in infants.

Key words: newborns, Caesarian section, nutrition, Intestinal micro flora.

забота со всех сторон
с первых дней



Реклама. Товар сертифицирован.

Смеси Агуша Gold* способствуют:

Укреплению иммунитета

благодаря содержанию пробиотических культур и пребиотических волокон, DHA, нуклеотидов, витаминов и минеральных веществ

Комфортному пищеварению

благодаря содержанию пробиотических культур и пребиотических волокон

Росту и физическому развитию

благодаря оптимально сбалансированному составу

Развитию головного мозга и органов зрения

благодаря оптимальной дозировке DHA², витаминам и минеральным веществам, наличию холина и таурина



«Агуша» – питание №1
для российских малышей¹

Сухая молочная смесь для питания детей старше 6 месяцев.

Перед вводом новых продуктов рекомендуется проконсультироваться со специалистом. В первый год жизни лучшим питанием для ребёнка является грудное молоко.

* Агуша Голд

¹ По итогам исследования Retail Audit MEMRB, сентябрь-октябрь 2008.

² Докозагексаеновая кислота.



лишенными материнского молока. В этих случаях встает вопрос о выборе наиболее подходящей ребенку современной молочной смеси, максимально приближенной по составу к грудному молоку, обеспечивающей при этом адекватное становление микробиоценоза кишечника, особенно в первые дни жизни, когда чрезвычайно высок риск его колонизации патогенной микрофлорой [3, 4]. Специалисты Научного центра компании «Вимм-Билль-Данн» (Россия — Дания) — лидера среди отечественных производителей детского питания, совместно с ведущими учеными-нутрициологами НИИ питания РАМН, опираясь на последние достижения науки, разработали уникальную по своему составу (не имеющую аналогов в России и Европе) молочную адаптированную смесь «Агуша GOLD» с синбиотическими свойствами. Данный продукт отвечает современным международным требованиям, предъявляемым к заменителям грудного молока, содержит все функциональные составляющие, необходимые для адекватного развития ребенка, находящегося на смешанном или искусственном вскармливании [5].

С целью исследования влияния сухой молочной смеси «Агуша GOLD» на становление микробиоценоза кишечника у новорожденных в областном перинатальном центре на базе Новосибирской государственной областной клинической больницы было проведено простое сравнительное проспективное исследование. Эта работа позволила оценить становление микробиоценоза кишечника у детей, родившихся оперативным путем (кесарево сечение), в зависимости от вида вскармливания на этапе пребывания их в условиях родильного дома. При оперативном родоразрешении исключена возможность первичной контаминации ребенка микрофлорой родовых путей матери, прикладывания к груди в родильном зале, грудного вскармливания в течение определенного периода, продолжительность которого зависит от состояния матери. Кроме того, в условиях стационара не исключена контаминация «агрессивной» внутрибольничной микрофлорой.

В исследование были включены 65 доношенных, практически здоровых новорожденных (28 мальчиков и 37 девочек), родившихся при сроке гестации 38–42 нед путем кесарева сечения. В связи с проведением оперативного вмешательства прикладывание детей к груди матери не проводилось ни в родильном зале, ни в течение

первых суток жизни. Все дети были рождены в удовлетворительном состоянии, с оценкой по шкале Апгар 8/9–7/9 баллов, массой тела 3200–4250 г, длиной тела — 51–54 см. По мере стабилизации состояния их матерей, детей переводили на пост совместного пребывания матери и ребенка.

Общая продолжительность исследования составила 1 мес, продолжительность пребывания детей в условиях перинатального центра — 7–8 сут, и зависела от состояния матерей. Были сформированы 3 группы детей: в 1-ю группу включены 24 новорожденных, которые в течение 3 дней получали смесь «Агуша GOLD». Далее, по мере стабилизации состояния матерей, детей данной группы переводили на грудное вскармливание, но при этом, по причине развития ранней гипогалактии, дети этой группы получали докорм смесью «Агуша GOLD» до момента их выписки из родильного дома. Во 2-ю группу были включены 23 ребенка, которые получали эту смесь в течение первых суток, со вторых суток получали грудное молоко и докорм смесью «Агуша GOLD», далее, с третьих суток жизни и до момента выписки из родильного дома находились исключительно на грудном вскармливании. 3-ю группу составили 18 новорожденных, которые в течение первых 3-х суток жизни получали профилактическую (гипоаллергенную) формулу, а далее находились на смешанном вскармливании, т.е. докорм производился гипоаллергенной смесью.

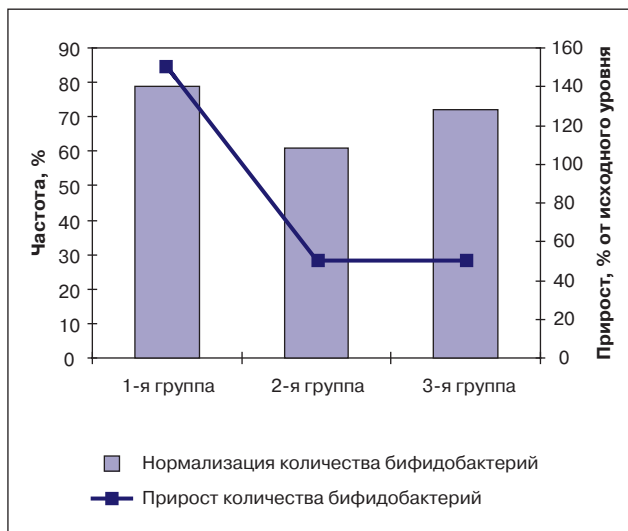
У всех детей физиологическая убыль веса за период исследования не превышала 6% от первоначальной массы тела, нарушений стула не отмечалось (частота стула варьировала от 4–6 раз в сутки), рвоты, срыгиваний, метеоризма, а также аллергических реакций не зарегистрировано ни у одного ребенка. Состояние детей за весь период наблюдения расценивалось как удовлетворительное. Период адаптации к внеутробной жизни протекал без отклонений.

Бактериологическое исследование кала проводилось в бактериологической лаборатории больницы по окончании первых суток жизни и на 7–8 сутки (в зависимости от сроков выписки матери и ребенка).

В динамике наблюдения отмечено, что все дети имели удовлетворительную переносимость заменителей грудного молока. Состояние микрофлоры кишечника у детей всех групп первоначально характеризовалось практически одинаковым микробным «пейзажем». В частности, наличием бифидобактерий на уровне $< 10^6$ – 10^7 КОЕ/г, лактобактерий — $< 10^6$ КОЕ/г, общим количеством *Escherichia coli* < 1 млн КОЕ/г. Обращает на себя внимание, что у 27 (42%) детей уже к исходу первых суток жизни происходила контаминация кишечника условно-патогенной микрофлорой, отмечался ее избыточный рост. В частности, рост *Enterococcus spp.* был зафиксирован у 18 (28%) детей, *Staphylococcus spp.* — у 6 (9%), *Klebsiella spp.* — у 3 (5%) новорожденных.

В ходе исследования количество бифидобактерий у детей в анализируемых группах претерпело существенное изменение. В частности, наиболее заметное его увеличение отмечено у детей 1-й группы, у 19 (79%) из которых к моменту выписки количество микроорганизмов составило 10^7 – 10^8 КОЕ/г (см. рис.). У детей 2-й группы количество бифидобактерий увеличилось на 50% от исходного уровня, а показатель высеваемости 10^7 – 10^8 КОЕ/г был достигнут у 14 (61%) детей. Динамика роста бифидобактерий у детей 3-й группы характеризовалась теми же темпами, что и во 2-й группе, достигнув уровня нормативных значений к моменту выписки у 13 (72%) детей.

Рис. Динамика роста бифидобактерий у детей в исследуемых группах





В динамике количественного роста лактобактерий также были зафиксированы некоторые особенности, зависящие от характера питания детей в период их нахождения в стационаре. Так, в 1-й и 2-й группах число детей с количеством лактобактерий на уровне 10^6 – 10^7 КОЕ/г увеличилось в 2,5 (с 25 до 67%) и в 1,2 раза (с 48 до 61%), соответственно. В то же время в 3-й группе не отмечено увеличения частоты высеваемости лактобактерий на уровне 10^6 – 10^7 КОЕ/г. Напротив, отмечена тенденция к снижению (с 50 до 39%) этого показателя ниже уровня 10^6 КОЕ/г.

В ходе исследования были отмечены высокие темпы прироста количества условно-патогенной микрофлоры и, главным образом, *E. coli*. Высеваемость микроорганизма в 1-й группе увеличилась почти в 6 раз (с 8 до 46%), во 2-й группе — в 2,5 раза (с 13 до 43%). Среди детей 3-й группы частота высеваемости *E. coli* практически не изменилась (у 39% исходно, у 33% — перед выпиской). Следует отметить, что во всех случаях наблюдения количество высеваемой *E. coli* не выходило за пределы нормативных значений.

В ходе исследования высеваемость *Enterococcus spp.* среди детей 1-й группы увеличилась в 1,2 раза (с 58 до 71%) и снизилась во 2-й группе (с 70 до 43%). В 3-й группе к концу исследования *Enterococcus spp.* обнаруживался у всех детей (у 50% при рождении). Кроме того, в 1-й и 3-й группах было отмечено двукратное увеличение частоты высеваемости *Staphylococcus spp.* (с 17 до 33% и 39 до 78%, соответственно), в то время как во 2-й группе отмечено снижение этого показателя в 1,6 раза (с 35 до 22%). Рост *Klebsiella spp.* к концу исследования был обнаружен у 25 и 26% детей 1-й и 2-й групп, соответственно. В 3-й группе высеваемость микроорганизма за период исследования увеличилась практически в 7 раз (с 13 до 88%).

Результаты проведенного клинического исследования свидетельствуют о том, что становление микробиоценоза кишечника у доношенных новорожденных, родившихся оперативным путем и не имеющих возможности в связи с состоянием матери получать грудное молоко в течение первых 3-х суток жизни, определяется видом, характером вскармливания, в том числе биоценозоформирующим (сохраняющим) составом заменителя грудного молока. Исходя из полученных данных можно утверждать, что наи-

более благоприятная тенденция в формировании состава микрофлоры кишечника отмечена у новорожденных, получавших с первых дней смесь «Агуша GOLD», содержащую пре- и пробиотики, с использованием ее до момента выписки и у детей в последующем находившихся исключительно на грудном вскармливании. Состояние микрофлоры у детей этих групп было практически одинаковым, отмечены схожие характеристики состава и темпов ее прироста (преимущественно бифидобактерий) по сравнению с исходными показателями. Темпы роста лактобактерий были более выражены у детей, находившихся исключительно на грудном вскармливании. В то же время у детей, получавших гипоаллергенную смесь и переведенных в последующем на смешанное вскармливание, отмечено снижение первоначального уровня лактобактерий. Среди детей этой группы была отмечена неблагоприятная тенденция избыточного роста *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* Среди детей, получавших грудное молоко, высеваемость этих микроорганизмов (за исключением *Staphylococcus spp.*), напротив, даже снижалась.

Таким образом, на начальном этапе формирования микробиоценоза кишечника вскармливание новорожденных смесью с синбиотическими свойствами, содержащей пребиотические волокна (галактоолигосахариды и фруктоолигосахариды) и пробиотические культуры BB12, хорошо переносится и обеспечивает комфортность пищеварения. Смесью является источником всех пищевых и функциональных ингредиентов, необходимых для нормального роста и физического развития младенцев, а также является оптимальным продуктом, способствующим адекватному становлению и росту микрофлоры кишечника ребенка, предупреждая развитие дисбаланса между бифидо-, лактобактериями и условно-патогенной микрофлорой и обеспечивая максимальную приближенность состава микрофлоры кишечника новорожденных к составу микрофлоры кишечника детей, находящихся на грудном вскармливании. Поэтому в случаях, когда грудное вскармливание ограничено или невозможно, сухая адаптированная смесь «Агуша GOLD» с синбиотическими свойствами может быть рекомендована для питания детей с рождения в качестве рационально оптимизированного заменителя грудного молока.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Конь И.Я. Питание детей первого года жизни: современные представления // Педиатрия. — 2006. — № 1. — С. 63–71.
2. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей. Его значение и поддержка. — СПб., 1998. — 262 с.
3. Пробиотики в питании детей грудного возраста: эффективность и безопасность. Материалы Конгресса детских гастроэнтерологов России, 17–19 марта 2009 г., Москва.

4. Урсова Н.И. Коррекция дисбактериоза кишечника у детей с современных позиций // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 3. — С. 51–55.
5. Тутельян В.А., Конь И.Я. Научные основы разработки принципов питания здорового и больного ребенка // Вопросы детской диетологии. — 2005. — Т. 3, № 3. — С. 5–8.



О.К. Ботвиньев, И.О. Скугаревская, Ю.В. Иванова, Н.В. Чувина, Х. Эль-Шазли

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Опыт применения ибупрофена в комплексном лечении детей раннего возраста с микробно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы

Контактная информация:

Ботвиньев Олег Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета послевузовского профессионального образования педиатров ММА им. И.М. Сеченова

Адрес: 123317, Москва, Шмитовский проезд, д. 29, тел.: (499) 256-60-26

Статья поступила: 17.08.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

84

Микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы у детей нередко сопровождаются лихорадкой и болевым синдромом. В статье представлен опыт применения ибупрофена («Нурофен для детей») у 420 детей в возрасте от 3 мес до 3 лет с микробно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы в качестве жаропонижающего и обезболивающего препарата. Наблюдение показало высокую эффективность короткого курса (2–5 дней) применения ибупрофена. При кратковременном приеме препарат, как показали клинико-лабораторные наблюдения, хорошо переносился и не вызывал существенных побочных эффектов, за исключением единичных случаев появления аллергической сыпи и легких диспепсических расстройств.

Ключевые слова: дети, микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы, ибупрофен, лечение.

Среди острой инфекционной патологии у детей раннего возраста заболевания органов мочевой системы занимают 2-е место (после болезней органов дыхания). В структуре заболеваний органов мочевой системы у детей микробно-воспалительные

поражения почек и мочевых путей составляют 70–80%. Распространенность инфекций мочевой системы среди детского населения Российской Федерации в среднем составляет 18–22 случая на 1000 детей [1–4].

O.K. Botvin'yev, I.O. Skugaryovskaya, Yu.V. Ivanov, N.V. Chuvina, H. El-Shazli

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Experience of administration of ibuprofen in complex treatment of infants with microbial inflammatory diseases of urinary system

The microbial inflammatory diseases of urinary system in children can be often accompanied with fever and pain. The article presents an experience of ibuprofen (Nurofen for Children) administration for the purpose of stopping fever and pain in 420 children in age 3 months — 3 years old with microbial inflammatory diseases of urinary system. The observation showed high effectiveness of short treatment with ibuprofen course (2–5 days). As clinical and laboratory observation showed, the short-termed administration of the drug was well-tolerated and did not cause significant adverse effects, excluding single cases of allergic rash and light dyspeptic disorders.

Key words: children, microbial inflammatory diseases of urinary system, ibuprofen, treatment.



ВОЗВРАЩАЯ РАДОСТЬ НОВЫХ ОТКРЫТИЙ...

Препарат первого выбора при лечении жара и боли у детей*

- Разрешен для детей с **3 месяцев** без контроля врача
- Предназначен для снижения температуры тела
- Применяется при головной боли, мигрени, зубной боли, боли в ушах и горле, боли при растяжениях и ушибах
- Без сахара, алкоголя и красителей
- Действует до **8 часов**



Нурофен® для детей.
Эффективная помощь, на которую
Вы можете рассчитывать!



* Методические рекомендации ФГУ "Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий"
Одобрено и рекомендовано "Российской Ассоциацией Педиатрических Центров", 2008



Реклама. Товар сертифицирован.





Высокая частота инфекционной патологии мочевыводящих органов, нередко тяжелое ее течение, возможность неблагоприятного прогноза при неадекватном ведении больных делают проблему одной из самых актуальных в детском возрасте. В настоящее время разработаны эффективные методы лечения микробно-воспалительных заболеваний почек и мочевых путей. Вместе с тем, безусловно, необходимо использовать дополнительные симптоматические методы терапии, направленные на облегчение состояния больного (снижение температуры, уменьшение болевого синдрома и др.).

Микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы, как и любые другие инфекционно-воспалительные процессы, сопровождаются повышением в биологических жидкостях организма уровня провоспалительных медиаторов (простагландинов, цитокинов, лейкотриенов, брадикинина и др.). В последние годы показано, что к числу главных медиаторов воспаления относятся простагландины. Они же обуславливают развитие и таких неотъемлемых симптомов воспаления, как боль и лихорадка [5, 6]. Простагландины образуются при метаболизме арахидоновой кислоты с участием фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Помимо простагландинов, под действием ЦОГ арахидоновая кислота превращается также в тромбоксан. Установлено, что существуют 2 основных изофермента ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Первый из них (ЦОГ-1) направляет процессы метаболизма арахидоновой кислоты на осуществление физиологических функций: образование простагландинов, оказывающих цитопротекторное действие на слизистую оболочку желудка, на регуляцию функции тромбоцитов, микроциркуляторного кровотока и др. ЦОГ-2 образуется при воспалительных процессах под влиянием провоспалительных цитокинов. В условиях воспаления метаболизм арахидоновой кислоты значительно активизируется, повышаются синтез простагландинов, лейкотриенов, высвобождение биогенных аминов, свободных радикалов, NO и др., что обуславливает развитие ранней стадии воспаления [6]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) угнетают синтез провоспалительных простагландинов путем ингибирования ЦОГ. Противовоспалительный, анальгетический и антипиретический эффекты НПВП обусловлены ингибированием ЦОГ-2, тогда как нежелательные клинические эффекты (язвенно-геморрагический синдром, бронхоспазм и др.) связаны с ингибированием ЦОГ-1 [4, 5, 7, 8].

Приблизительно одинаковое действие на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 оказывает ибупрофен, который, помимо угнетения синтеза простагландинов, уменьшает образование цитокинов, способствующих воспалению [6–9]. Ибупрофен угнетает

синтез простагландинов не только в ЦНС, но и в периферических очагах воспаления, что обуславливает его жаропонижающее и обезболивающее, а также противовоспалительное действие. В связи с этим ибупрофен широко применяется в педиатрии (уже с 3 мес жизни) как жаропонижающий и обезболивающий препарат [10–13].

Ибупрофен при приеме внутрь хорошо всасывается; максимальная его концентрация в плазме крови достигается через 1–2 ч после его приема. Он не накапливается в организме; период его полувыведения составляет 0,9–2,3 ч [3, 4]. Оптимальная разовая доза ибупрофена для лечения лихорадки у больных детей в возрасте до 7 лет составляет 5–10 мг/кг 3–4 раза в сут [5, 6, 12]. При такой дозе препарата показаны его клиническая эффективность и безопасность.

С учетом противовоспалительного, жаропонижающего и анальгетического действия ибупрофена мы использовали его в составе комплексного лечения микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста для снижения температуры, уменьшения болевого синдрома. Работа проводилась на базе ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского (Москва).

Было проанализировано 420 историй болезни детей в возрасте от 3 мес до 3 лет с микробно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих органов; пациенты находились на лечении в отделении патологии детей раннего возраста в 2007–2008 гг. Спектр патологии мочевой системы у наблюдавшихся больных представлен в таблице.

В клинической картине заболевания у детей, поступавших с поражениями органов мочевой системы, преобладала лихорадка, чаще температура была фебрильной — у 302 (71,9%) детей. Значительно (особенно у детей грудного возраста) были выражены симптомы интоксикации в виде существенного снижения аппетита, вялости или беспокойства, признаков нарушений микроциркуляции, рвоты, дискинезии толстой кишки (чаще понос; запоры наблюдались при более тяжелом течении заболевания). У 186 (44,2%) детей в числе жалоб были беспокойство, болевой абдоминальный синдром. Несколько реже отмечались дизурические нарушения в виде затруднений или болезненности при мочеиспускании — у 145 (34,6%) детей. У 1 ребенка наблюдалась почечная колика. У 4 пациентов в остром периоде пиелонефрита отмечена острая почечная недостаточность, послужившая критерием исключения из исследования.

Всем детям было проведено полное обследование с диагностической целью, а также для динамического контроля их состояния и эффективности проводимого лечения.

Таблица. Патология органов мочевой системы у детей, находившихся под наблюдением

Фаза процесса	Заболевание	Частота, абс. (%)
Острая инфекция мочевой системы (n = 321)	Острый пиелонефрит	81 (19,3)
	Инфекция мочевыводящих путей	240 (57,1)
Обострение или дебют вторичного пиелонефрита (n = 99)	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	21 (5,0)
	Обструктивные уропатии, аномалии почек	36 (8,6)
	Пиелозатекания	29 (6,9)
	Дизметаболические нарушения	13 (3,1)





Обследование включало клинический и биохимический анализ крови, анализы мочи — общий и по Нечипоренко, посев мочи на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и области мочевого пузыря. По результатам обследования определяли уровень микробно-воспалительного поражения органов мочевой системы, степень его активности, наличие аномалий развития органов мочевой системы. По показаниям проводилось рентгеноурологическое обследование. Ибупрофен в виде суспензии «Нурофен для детей» (Reckitt Benckiser Healthcare, Великобритания) использовался в комплексном лечении больных, наряду с антибактериальной, десенсибилизирующей и местной терапией, коротким курсом (2–5 дней). Большинству детей препарат назначали в 1-й день госпитализации для снижения температуры тела (при ее исходном уровне от 38°C и выше). Показанием была непереносимость парацетамола или его неэффективность на догоспитальном этапе. Ибупрофен использовали в разовой дозе 5 мг/кг при температуре до 39°C и 10 мг/кг — при температуре > 39°C. При этом больным проводили повторные лабораторные, а при наличии показаний — и инструментальные исследования с целью отслеживания возможных осложнений основного заболевания и побочных эффектов жаропонижающей терапии. Клинические наблюдения показали высокую эффективность применения суспензии ибупрофена как жаропонижающего препарата у детей раннего возраста с микробно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы. Препарат обеспечивал контроль над температурной реакцией ребенка, что было особенно важно у детей с выраженной интоксикацией и микроциркуляторными нарушениями. У всех больных после однократного приема препарата температура тела снижалась. Жаропонижающий эффект наступал быстро — через 15–20 мин и сохранялся до 4–8 ч. В большинстве случаев (у 303 детей, что составило 92%) добиться стойкой нормализации температуры удалось в течение

2–3 сут и значительно реже (у 27, т.е. 8% больных) стойкое снижение температуры наблюдалось после 3–5-суточного приема суспензии. Это были больные, у которых микробно-воспалительные заболевания мочевыводящих органов протекали на фоне сопутствующей патологии: врожденный порок сердца — у 7 (2%) детей, органических поражений ЦНС — у 14 (4%), гипоксически-ишемическое поражение ЦНС — у 14 (4%). Важно, что у 5 детей с врожденными пороками сердца, у всех больных с органическим поражением ЦНС и у 3 с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС добиться купирования лихорадки на догоспитальном этапе не удалось многократным внутримышечным введением анальгина. Помимо купирования лихорадки, на фоне терапии суспензией ибупрофена исчезало беспокойство, улучшалось самочувствие у пациентов с болевым абдоминальным синдромом и болезненным мочеиспусканием, что связано, по-видимому, с анальгетическим действием этого лекарственного средства. Указанный эффект отмечался уже после 1-го приема препарата и был особенно отчетливым при разовой дозе в 10 мг/кг. Ибупрофен при кратковременном лечении хорошо переносился больными. Не отмечалось побочных эффектов (за исключением единичных случаев аллергической сыпи и легких диспепсических явлений). Нами не наблюдалось и выраженных аллергических реакций, тяжелых диспепсических расстройств (вплоть до желудочно-кишечных кровотечений), изменений картины периферической крови и ее биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени (уровень трансаминаз, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, общего белка, альбумина, билирубина и его фракций), почек (уровень мочевины, креатинина, электролитов) и других, которые описываются в литературе. Таким образом, суспензия «Нурофен для детей» является эффективным и достаточно безопасным препаратом для кратковременного применения при лихорадке и болевом синдроме у детей с микробно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горяйнова А.Н., Захарова И.Н., Коровина Н.А. и др. Инфекция мочевой системы у детей: современные подходы к диагностике и лечению // Рус. мед. журнал. — 2007. — Т. 15, № 21. — С. 1533.
2. Малкоч А.В. Инфекция мочевой системы у детей // Лечащий врач. — 2009. — № 1. — С. 30–36.
3. Reddy P., Redman J. The management of childhood urinary tract infections // J. Ark. Med. Soc. — 2002. — V. 99, № 5. — P. 156–158.
4. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection // Pediatrics. — 1999. — V. 103, № 4. — P. 843–852.
5. Рациональное использование антипиретиков в детском возрасте. Пособие для врачей. — М., 2005. — С. 34.
6. Блохин Б.М. Применение жаропонижающих препаратов у детей // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2004. — Т. 1, № 1. — С. 73–77.
7. Таболин В.А., Османов И.М., Длин В.В. Применение жаропонижающих средств в детском возрасте // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — Т. 11, № 5. — С. 61–63.
8. Зайцева О.В. Возможности применения ибупрофена в терапии острой боли у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 41–44.
9. Кулес В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакология ненаркотических анальгетиков // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 5. — С. 73–78.
10. Крапивкин А.И., Османов И.М., Длин В.В. и др. Рациональное применение антипиретических препаратов у детей // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2004. — Т. 1, № 2. — С. 34–35.
11. Геппе Н.А. Эффективность и безопасность ибупрофена при лихорадке у детей // Consilium Medicum. Педиатрия. — 2003. — Т. 5, № 9. — С. 33–36.
12. Ботвиньев О.К., Скугаревская И.О. Ибупрофен в лечении детей раннего возраста с острыми респираторными заболеваниями // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — Т. 1, № 4. — С. 92–97.
13. Walson P.D., Galletta G., Braden N.J., Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children // Clin. Pharmacol. Ther. — 1989. — V. 46, № 1. — С. 9–17.

Т.Е. Привалова¹, С.А. Шадрин¹, С.Р. Васильева²¹ Кубанский государственный медицинский университет² Детская краевая клиническая больница, Краснодар

Современные фитопрепараты в комплексном лечении дошкольников с патологией лимфоглоточного кольца

Контактная информация:

Привалова Татьяна Евгеньевна, ассистент кафедры педиатрии № 2 Кубанского государственного медицинского университета

Адрес: 350007, Краснодар, ул. Площадь Победы, д. 1, тел.: (861) 268-54-18

Статья поступила: 12.08.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

Гипертрофия нёбных и глоточных миндалин у дошкольников — наиболее часто выявляемая патология и потому представляет собой не узкоспециальную, а общепедиатрическую проблему. Значимость лимфоидных органов для растущего организма и возможность их возрастной инволюции заставляет пересмотреть подходы к хирургическому лечению и разрабатывать консервативные органосберегающие методы лечения. В статье проанализирована эффективность применения фитопрепаратов «Синупрет» и «Тонзилгон Н» у детей дошкольного возраста с функциональной патологией лимфоглоточного кольца.

Ключевые слова: дети дошкольного возраста, гипертрофия миндалин, фитотерапия.

88

Глоточные и нёбные миндалины, периферические лимфоузлы, являясь органами иммунной системы, играют важную роль в защите детского организма от инфекций, участвуют в процессе формирования толерантности к пищевым аллергенам и, кроме того, в последние десятилетия показана их эндокринная функция. Барьерная функция этих органов значимо напряжена особенно в дошкольном возрасте, когда круг общения ребенка существенно расширяется (родственники, детские коллективы и др.). Естественно, что при столь активной «работе» риск развития гипертрофии лимфоидных органов существенно повышается.

Выраженная гипертрофия глоточных и нёбных миндалин затрудняет носовое дыхание, а иногда и глотание, представляет собой благоприятный плацдарм для персистенции вирусов и бактерий. В этой связи ткань носоглоточной миндалины, как правило, находится в состоянии хронического воспаления, что оказывает неблагоприятное влияние на весь организм [1–4].

До настоящего времени отношение к проблеме патологии органов лимфоглоточного кольца остается неоднозначным. Доказано, что гипертрофия глоточной и нёбных миндалин у дошкольников связана с возрастными особенностями иммунитета, конституцией, аллер-

T.Ye. Privalova¹, S.A. Shadrin¹, S.R. Valil'yeva²¹ Kuban' State Medical University² Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar

Modern herbal medications in complex treatment of pre-schoolchildren with pathology of tonsils

Hypertrophy of palatine and lingual tonsils in pre-schoolchildren is the most frequent pathology and thus it is not a strictly specialized, but common pediatric problem. The significance of lymphoid organs for the growing organism and its age involution give us the need to rearrange the approaches to its surgical treatment and to develop the conservative methods of treatment. The article analyzes the effectiveness of application of herbal medications Sinupret and Tonsilgon N in pre-schoolchildren with functional pathology of tonsils.

Key words: pre-schoolchildren, tonsils' hypertrophy, herbal therapy.



гизацией и частыми инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей. При отсутствии патологии с 5–7-летнего возраста, как правило, начинается естественная инволюция этой лимфоидной ткани (аналогично тимусу) [3–5].

Широкая распространенность указанной патологии среди детей дошкольного возраста позволяет сделать вывод, что данная проблема выходит за рамки узкоспециальной и приобретает общепедиатрический характер, так как педиатр является врачом первого контакта, именно к нему, прежде всего, обращаются дети с этой патологией.

В течение 3 лет сотрудники кафедры педиатрии № 2 КГМУ изучают состояние здоровья детей в дошкольных образовательных учреждениях (ДОУ) центрального округа Краснодара, выявляя проблемы в организации профилактической помощи дошкольникам и разрабатывая пути их решения.

В результате обследования детей, посещающих ДОУ Краснодара, к I группе здоровья (практически здоровые) было отнесено лишь 17% обследованных, к II (функциональная патология) — 63%, к III (хронические заболевания в стадии компенсации) — 20% детей. В структуре выявляемой патологии значительную часть (43%) составили функциональные и хронические заболевания лимфоузлов, которые распределились следующим образом: у 23% детей выявлена гипертрофия небных миндалин I–III степени, у 9% — аденоиды I–III степени, у 8% — аденоидит, у 3% дошкольников подтвержден диагноз «хронический тонзиллит». Дети с указанной патологией в основном и составляли II и III группы здоровья. Кроме того, у 87% детей, посещающих детское учреждение, обнаружены явления подострого, затяжного ринита. Многочисленные методы патогенетически обоснованной консервативной терапии функциональных и хронических воспалительных заболеваний органов лимфоузлов с применением иммуномодуляторов, антибиотиков, противовоспалительных и антиоксидантных препаратов не приводят к ожидаемым результатам. Отношение к целесообразности аденотомии и тонзиллэктомии остается неоднозначным [1–6].

Таким образом, вопросы значимости лимфоузлов для роста и развития детского организма и проблемы этой патологии до конца не решены. Совершенствование консервативных методов позволит предотвратить необходимость хирургического лечения до наступления возрастной инволюции лимфоидной ткани. При разработке оздоровительных программ для детей с указанной патологией необходимо учитывать следующие критерии: доступность широкому кругу потребителей, удобство применения, отсутствие побочных проявлений, переносимость, комплексное действие.

Одним из перспективных направлений является применение фитопрепаратов, которые обладают рядом существенных преимуществ. Биологически активные вещества растительного происхождения более естественно включаются в обменные процессы человека, чем синтетические. Следствием этого являются их лучшая переносимость, относительно редкое развитие побочных эффектов и осложнений. Преимущество метода состоит в огромном выборе лекарственных растений и широком спектре содержащихся в них химических соединений. В настоящее время фитотерапия становится

предметом осознанного выбора благодаря относительной безвредности, мягкости действия, доступности, эффективности [7].

Уровень развития современной фармацевтической промышленности позволяет выпускать многокомпонентные фитопрепараты высокого качества, содержащие стандартизированные количества активных веществ, что обеспечивает безопасность и эффективность лечения растительными препаратами [7].

Весьма привлекательным для включения в оздоровительные программы детей дошкольного возраста с функциональной и хронической патологией лимфоузлов представляется применение 2 современных фитопрепаратов — «Тонзилгон Н» и «Синупрет» (Бионорика АГ, Германия). Оба препарата хорошо зарекомендовали себя при лечении острой и хронической патологии верхних дыхательных путей (фарингит, тонзиллит, ринит, синусит) [1, 2, 6–8].

Препарат «Тонзилгон Н» обладает иммуномодулирующей, противовоспалительной, обволакивающей, противовирусной и антибактериальной эффективностью. Такое комплексное действие обусловлено мультикомпонентным составом препарата — сочетанием экстрактов травы хвоща, корня алтея, цветов ромашки, листьев ореха, травы тысячелистника, коры дуба и травы одуванчика. Полисахариды ромашки и алтея характеризуются структурой, подобной поверхностным полисахаридам капсулы бактерий, что стимулирует фагоцитарную активность макрофагов. «Синупрет» оказывает секретолитическое, противовоспалительное, противоотечное, антивирусное и иммуномодулирующее действие, обусловленное экстрактами корня генцианы, цветков примулы и бузины, травы щавеля и вербены.

Оба препарата изучены в многоцентровых клинических исследованиях и зарегистрированы в нашей стране как лекарственные средства. Кроме того, в 2008 г. препараты были включены в I Педиатрический формуляр Союза педиатров России. «Тонзилгон Н» используется при патологии небных миндалин и задней стенки глотки и разрешен к применению у детей с грудного возраста, «Синупрет» — при заболеваниях слизистой оболочки носа и синусовых пазух у детей с 2-летнего возраста; препараты доступны широкому кругу потребителей и продаются в аптечной сети без рецепта.

Ниже представлен опыт применения фитопрепаратов у детей дошкольного возраста с гипертрофией небных и глоточных миндалин.

В течение 2 лет (2007–2009 гг.) под нашим наблюдением находились 55 детей дошкольного возраста, посещающие ДОУ Центрального округа Краснодара. На момент начала исследования дети были в возрасте 3,5–4 года. Все дети полностью завершили исследование. Критериями включения в исследование являлись:

- наличие у детей гипертрофии небных миндалин I–III степени в сочетании с гипертрофией глоточных миндалин I–II степени, подтвержденной ЛОР-врачом;
- отсутствие признаков острого воспаления на момент начала исследования;
- добровольное информированное согласие родителей на участие в исследовании.

Дети, включенные в исследование, были разделены на 3 группы: 1-я — 20 детей, получавших фитопрепараты в виде монотерапии, 2-я — 20 детей, получавших курсы



Таблица. Распределение детей по группам наблюдения

Подгруппа	Группы наблюдения, абс. (%)		
	1-я (n = 20)	2-я (n = 20)	3-я (n = 15)
А (гипертрофия нёбных миндалин III степени + аденоиды I–II степени)	6 (30)	7 (35)	4 (27)
Б (гипертрофия нёбных миндалин II степени + аденоиды I–II степени)	8 (40)	7 (35)	8 (53)
В (гипертрофия нёбных миндалин I степени + аденоиды I–II степени)	6 (30)	6 (30)	3 (20)

фитопрепаратов в комплексе с физиотерапевтическим лечением (ФТЛ), 3-я (контрольная) — 15 детей, получавших симптоматическое лечение при возникновении острых симптомов (ринит, аденоидит, фарингит) местными и системными деконгестантами, антисептиками. В каждой группе были выделены 3 подгруппы (А, Б, В) — в зависимости от степени гипертрофии нёбных миндалин (см. табл.).

Отметим, что в 60% случаев во всех 3 группах выявлен неблагоприятный преморбидный фон в виде пищевой гиперчувствительности, сезонного аллергического ринита. Дети с указанной патологией постоянно соблюдали гипоаллергенную диету и получали соответствующую терапию: антигистаминные препараты курсами, кромоны, а в период обострения — топические стероиды.

Фитопрепараты применялись в 1-й и 2-й группах в форме капель для приема внутрь, в возрастных дозировках в соответствии с «Инструкцией по применению» (3 раза в сутки за 30 мин до еды). Учитывая высокую вероятность сочетанной патологии органов носоглотки и профиль активности анализируемых препаратов, мы считали логичным совместное лечебно-профилактическое применение этих препаратов у детей дошкольного возраста.

Дети 2-й группы, кроме фитопрепаратов получали по назначению врача-физиотерапевта комплексный курс ФТЛ: низкоинтенсивное лазерное излучение (аппарат «УЛАН- BL-20») с использованием внутриполостных оптических насадок «КВОН-2» в импульсном режиме с частотой 1500 Гц, длиной волны 0,86 мкм, эндоназально по 5 мин на поле; фонофорез гидрокортизоновой мази (аппарат «УЗТ 101.Ф») с частотой механических колебаний 880 кГц, 0,2 Вт на 1 см² в непрерывном режиме по 5–10 мин на подчелюстную область с обеих сторон, по 10 процедур ежедневно.

Курсы лечения в 2 группах повторяли 1 раз в 3 мес на 1-м году наблюдения и 1 раз в 6 мес — на 2-м. У детей с аллергическим ринитом курсы фитопрепаратов проводили в период ремиссий, при отсутствии обострения основного заболевания.

При возникновении эпизода острой респираторной инфекции (ОРИ) назначали внеплановый курс фитопрепаратов в тех же дозировках; кратность применения: 5–6 раз в сутки при острых признаках, с переходом на 3-разовое применение при стихании симптомов.

Динамический осмотр врачом-педиатром проводился в первый, на 14 и 30-й дни от начала исследования, затем — ежемесячно (1 раз в месяц) в течение всего периода наблюдения. ЛОР-врач осматривал детей перед началом исследования и далее 1 раз в 6 мес в течение всего периода исследования. Эффективность проводимого лечения оценивалась по субъективным (нарушение самочувствия, заложенность носа, выделения из носа, боль и першение в горле) и объективным (затруднение носового дыхания, выделения из носа, гиперемия и отек слизистой оболочки носа, степень увеличения глоточных и нёбных миндалин, состояние задней стенки глотки, состояние периферических лимфатических узлов, число ОРИ до, во время приема препарата и после него) признакам. Результаты наблюдения оценивали по 3-балльной шкале, где 0 баллов соответствовал отсутствию патологических признаков (субъективных или объективных), 1 балл — умеренно выраженному, а 2 балла — значительно выраженному признаку. Состояние лимфоидных органов оценивали в соответствии со степенью увеличения миндалин: I степень — 2 балла, II степень — 4 балла, III степень — 6 баллов.

У детей 1-й и 2-й групп с гипертрофией нёбных миндалин и аденоидами I–II степени (подгруппа В) в начале исследования жалоб не было, общее состояние — не нарушено. На фоне проводимой терапии отмечался положительный результат в виде уменьшения лимфоидной ткани до нормальных размеров уже после 2-го курса. Наиболее значимый эффект отмечен во 2-й группе (комплексное лечение). Несмотря на полученный результат, дети продолжали оставаться под наблюдением и получали лечение с профилактической целью только фитопрепаратами. К концу 2-го года наблюдения у детей этой группы признаков гипертрофии не отмечалось.

На рис. 1 представлена динамика изменения общего состояния детей в подгруппах 1А, 1Б и 2А, 2Б (с наиболее выраженным нарушением общего состояния и самочувствия на начало исследования). Фитопрепараты применяли на 1-м году наблюдения в 1, 3, 6 и 9-й месяцы, на 2-м году — в 1, 7 и 12-й месяцы. Как видно, на момент начала исследования у детей всех 4-х подгрупп общее состояние было значительно нарушено: в группах 1А и 2А суммарная оценка признаков заболевания составила $17,2 \pm 0,7$ балла*, в подгруппах 1В и 2В — $14,3 \pm 0,9$ балла.

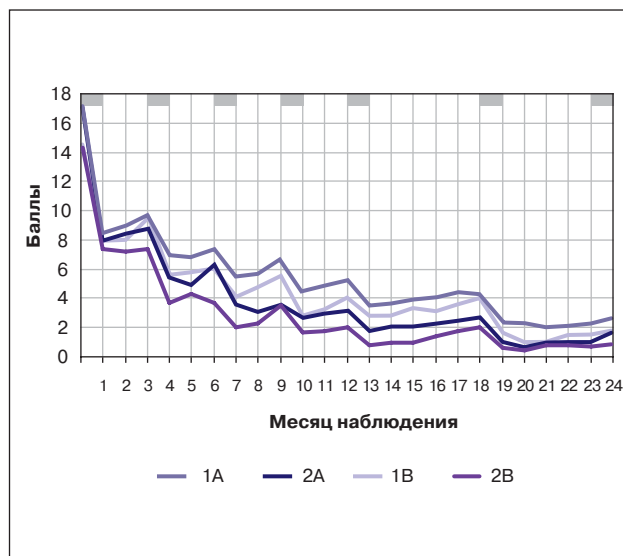
После 1-го курса лечения отмечено заметное улучшение в состоянии детей как субъективно, так и по объек-

* Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение.

тивными данным, что выражалось в снижении среднего балла в подгруппах А/Б с 17 и 14 до 7 и 8 баллов, соответственно. В последующие 2 мес под действием инфекционно-аллергических факторов состояние детей несколько ухудшалось (повышение средней оценки состояния до 8–9 баллов), однако при последующих курсах лечения в этих подгруппах четко прослеживалась положительная динамика. Более высокая эффективность курсового лечения отмечена при II степени гипертрофии небных миндалин у детей 2-й группы (комплексная терапия).

В рис. 2 отражена динамика состояния небных и глоточных миндалин, видна прямая взаимосвязь степени гипертрофии лимфоидной ткани с улучшением общеклинического состояния. Балльная оценка степени гипертрофии органов лимфоидного кольца свидетельствуют об умеренном уменьшении объема миндалин во всех группах, получавших лечение. К концу 2-го года зарегистрирована стабилизация процесса с тенденцией к уменьшению гипертрофированных лимфоидных органов. Наиболее значимые изменения лимфоидной ткани отмечены у детей со II степенью гипертрофии небных миндалин, получавших комплексную терапию — фитопрепараты и физиотерапевтическое лечение (2Б подгруппа).

Рис. 1. Выраженность клинических признаков гипертрофии небных и глоточных миндалин у детей и ее изменение в ходе проводимой терапии



Примечание.

Здесь и на рис. 2: серым цветом отмечены сроки лечения; 1А/В и 2А/В — подгруппы больных (объяснение см. в тексте).

91

Тонзилгон® Н

Целебная сила растений против ангин, хронических тонзиллитов и частых простуд

- Рекомендован для лечения и профилактики острых и хронических заболеваний ротоглотки
- Устраняет воспаление в горле
- Повышает иммунитет
- Применяется с грудного возраста

BIONORICA®
The phytonceering company

БИОНОРИКА АГ, Германия
Тел./факс: (495) 502-90-19
<http://www.bionorica.ru>
e-mail: bionorica@co.ru

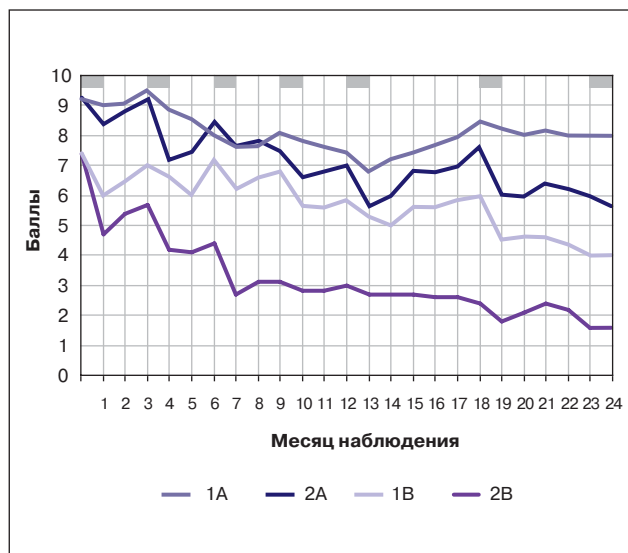
РЕКОМЕНДОВАНО:



Рег. уд. П № 014245/01 от 24.11.06
П № 014245/02 от 01.12.06



Рис. 2. Выраженность гипертрофии небных и глоточных миндалин у детей и ее изменение в ходе проводимой терапии



У детей с гипертрофией небных миндалин и аденоидами I степени, получавших только симптоматическое лечение при обращении по причине остро возникших симптомов (подгруппа 3В), отмечалось прогрессирующее увеличение небных миндалин; к концу 2-го года у всех обследованных была зафиксирована гипертрофия II степени. При наблюдении за детьми с гипертрофией II и III степени (подгруппы 3А и 3Б) выявлено постепенное увеличение лимфоидной ткани, что привело к необходимости оперативного лечения (адено-тонзиллотомия) у 4 детей.

На момент окончания исследования детям исполнилось 5,5–6,5 лет. За период наблюдения в обеих основных группах уменьшилась частота эпизодов ОРИ (с 7–8 до 1–3 раз в год). В контрольной группе высокая

частота ОРИ сохранялась, а в периоды отсутствия острых симптомов постоянно отмечались затруднение носового дыхания, скудное слизистое отделяемое.

Лучший эффект получен во 2-й группе, у детей, получавших комплексное профилактическое лечение. Ни одному ребенку из этой группы не понадобилось хирургическое лечение (аденотомия, тонзиллотомия, тонзиллэктомия). В подгруппе 1А был прооперирован 1 ребенок (адено-тонзиллотомия) на 2-м году наблюдения. При этом наблюдение не прекращалось, и фитопрепараты ребенок продолжал применять в качестве предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде. Течение послеоперационного периода у всех детей было гладким, без осложнений.

При применении фитопрепаратов в связи с острым заболеванием, по мнению родителей, значительно быстрее исчезали катаральные явления (чем при предыдущих эпизодах ОРИ, когда дети лечились симптоматическими средствами). Оба препарата хорошо переносились детьми, никаких побочных эффектов не зарегистрировано. Следует отметить хорошую переносимость данных фитопрепаратов у детей с отягощенным аллергическим анамнезом.

Таким образом, проведенное исследование позволяет предполагать, что имеется определенная взаимосвязь между персистирующим воспалением носоглотки и степенью гипертрофии органов лимфоидного кольца. Гипертрофированная лимфоидная ткань у детей дошкольного возраста является функциональным отклонением, которая при своевременно начатой и регулярной санации способна к инволюции. Современные фитопрепараты «Тонзилгон Н» и «Синупрет» способствуют уменьшению гипертрофированных небных и глоточных миндалин, хорошо переносятся детьми дошкольного возраста. Эти препараты могут быть рекомендованы для длительного курсового приема (как в виде монотерапии, так и в комплексе с методами физиотерапевтического лечения) в качестве лечебно-профилактического средства для детей дошкольного возраста с гипертрофией лимфоидных органов с целью предупреждения формирования хронических заболеваний верхних дыхательных путей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаращенко Т.И., Богомилский М.Р., Шишмарева Е.В. Новые подходы к лечению обострений хронического тонзиллита у детей // Детские инфекции. — 2004. — № 1. — Р. 36–40.
2. Гаращенко Т.И., Володарская В.Г. Профилактика и лечение хронического тонзиллита у часто и длительно болеющих детей // Детские инфекции. — 2007. — № 1. — Р. 56–59.
3. Оториноларингология. Национальное руководство / Под ред. Пальчуна В.Т. — М.: Гэотар-Медиа, 2008. — 954 с.
4. Радциг Е.Ю. Новые возможности местной терапии аденоидов у детей // Лечащий врач. — 2006. — № 6. — Р. 81–83.
5. Быкова В.П. Морфофункциональная организация небных миндалин как лимфоэпителиального органа // Вестник оториноларингологии. — 1998. — № 1. — Р. 41–45.
6. Зиборова Н.В., Маккаев Х.М. Опыт применения фитопрепаратов «Синупрет» и «Тонзилгон Н» для лечения ЛОР заболеваний у детей // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2006. — Т. 3, № 2. — Р. 77–80.
7. Самсыгина Г.А., Брашкина Н.П. Респираторные заболевания у детей. Основные принципы фитотерапии. — М., 1999. — 24 с.
8. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшоева Р.М. и др. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей, проживающих в мегаполисах // Детские инфекции. — 2007. — № 2. — Р. 49–52.



О.В. Комарова, А.Н. Цыгин, Л.В. Леонова, А.Г. Кучеренко, О.А. Зробок, Т.В. Вашурина,
М.В. Рожкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Терапия циклоспорином А детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом

Контактная информация:

Комарова Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения нефрологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-04-49

Статья поступила: 16.09.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

В статье продемонстрирован успешный опыт лечения циклоспорином А детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС): 25 детей с ФСГС в возрасте от 1,5 до 16 лет получали терапию циклоспорином А в дозе 4–5 мг/кг в сочетании с преднизолоном 1–1,5 мг/кг/48 ч. Для индукции ремиссии у 14 больных проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном 30 мг/кг массы тела 3–9 введений через день. Через 6 мес терапии циклоспорином А у 9 (36%) больных была констатирована полная клинико-лабораторная ремиссия стероидрезистентного нефротического синдрома (СРНС), частичная ремиссия была отмечена у 6 (24%), сохранение активности СРНС — в 10 (40%) случаях. Через год терапии циклоспорином А полная ремиссия СРНС была отмечена у 13 (52%) детей, частичная — у 5 (20%) больных, отсутствие эффекта от терапии зафиксировано в 7 (28%) случаях. В 56% случаев при достижении ремиссии СРНС на фоне терапии циклоспорином А была полностью отменена терапия стероидами. В настоящее время под наблюдением находится 14 детей, длительность терапии циклоспорином А которых составляет 2 года. У 12 из них сохраняется достигнутая ранее полная или частичная ремиссия нефротического синдрома без снижения азотовыделительной функции почек. У 9 больных была проведена повторная нефробиопсия для исключения нефротоксического действия циклоспоринона А, по результатам которой у всех детей применение препарата было продолжено: у 6 детей в прежней дозе, у 3 детей доза была снижена вдвое. Таким образом, терапия циклоспорином А была эффективна у 76% детей с ФСГС. Пролонгирование приема циклоспоринона А до 2-х лет и более возможно при регулярном исследовании почечных функций и отсутствии признаков его нефротоксического действия по данным повторной нефробиопсии.

Ключевые слова: дети, фокально-сегментарный гломерулосклероз, циклоспорин, метилпреднизолон.

93

O.V. Komarova, A.N. Tsygin, L.V. Leonova, A.G. Kucherenko, O.A. Zrobok, T.V. Vashurina, M.V. Rozhkova

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

Treatment of children with focal segmental glomerular sclerosis with cyclosporine A

The article demonstrates successful experience of treatment of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) with cyclosporine A in children. 25 children over the age 1.5–16 years old with FSGS were treated with cyclosporine A in medium dose 4–5 mg/kg combined with prednisolone 1–1.5 mg/kg every other day. Pulse treatment with methylprednisolone 30 mg/kg every other day, in total 3–9 injections, was administered for the purpose of remission induction. After 5 months of treatment with cyclosporine A complete clinical and laboratory remission of steroid-resistance nephritic syndrome (SRNS) was achieved in 9 (36%) patients, partial response was registered in 6 (24%) patients, maintenance of SRNS activity was detected in 10 (40%) cases. After the year of treatment complete remission was shown in 13 (52%) children, partial response — in 5 (20%) patients, and absence of effect was registered in 7 (28%) cases. In 56% of cases, the treatment with steroids was completely stopped after achievement of SRNS remission within administration of cyclosporine A. At the present times, authors observe 14 children, whose duration of treatment with cyclosporine A is 2 years. 12 patients remain previously achieved complete or partial remission of nephritic syndrome without decrease of nitrogen excretion function of kidneys. 9 patients underwent repeated biopsy of kidneys for the exclusion of nephrotoxic effect of cyclosporine A. The results of biopsy allowed prolongation of therapy: in 6 children the previous dose maintained, and 3 children got double decreased dose. Thus, the treatment with cyclosporine A is effective in 76% of patients with FSGS. Prolongation of treatment with cyclosporine A up to 2 years and more is possible in conditions of regular diagnostic of kidneys function and absence of its nephrotoxic effect signs, according to a data from repeated biopsy.

Key words: children, focal segmental glomerular sclerosis, cyclosporine, methylprednisolone.



Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) является одной из основных морфологических форм стероидрезистентного нефротического синдрома (СРНС) в детском возрасте [1, 2]. СРНС диагностируется при отсутствии ремиссии после проведения перорального курса преднизолона в дозе 2 мг/кг массы тела или 60 мг/м² поверхности тела в день в течение 6 нед. Характерным морфологическим признаком ФСГС является наличие в части клубочков (фокальное поражение) очагов (не во всех капиллярных петлях, т.е. сегментарных) мезангиального склероза [3].

По данным разных авторов ФСГС выявляется у 30–50% детей с СРНС [4, 5]. По данным отделения нефрологии Научного центра здоровья детей РАМН этот морфологический диагноз был установлен у 42% детей с СРНС [6]. Прогноз при ФСГС неблагоприятный. У большинства пациентов с резистентным к терапии нефротическим синдромом развивается терминальная стадия ХПН. Достижение ремиссии в условиях терапии преднизолоном или иммуносупрессантами улучшает прогноз [7, 8]. В связи с этим выбор рациональной схемы терапии больных с ФСГС является одним из приоритетных направлений в лечении.

На основе многолетнего, в том числе и международного опыта, были созданы клинические рекомендации по лечению СРНС с морфологической основой ФСГС с применением циклоспорина А и метилпреднизолона в сверхвысоких дозах [9].

Иммуносупрессивное действие циклоспорина А основано на подавлении синтеза интерлейкина (ИЛ) 2, который играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа клеток путем блокады кальцинейрина [10]. В ответ на антигенную стимуляцию в Т лимфоците происходит активация тирозинкиназ, запускающая каскад внутриклеточных реакций, в результате которых происходит мобилизация внутриклеточного кальция. Кальций активирует кальцинейрин, который прямым и опосредованным путем через снижение активности ингибиторного фактора $\kappa\beta$ активирует регуляторные ядерные протеины (нуклеарный фактор активированных Т клеток, нуклеарный фактор $\kappa\beta$), запускающие транскрипцию гена ИЛ 2. Циклоспорин А, образуя комплекс с циклофиллином, цитозольным пептидом, связывается с кальцинейрином и ингибирует его активность, подавляя активность нуклеарных факторов и уменьшая деградацию ингибиторного фактора $\kappa\beta$. Известно также, что глюкокортикоиды блокируют активность нуклеарных протеинов посредством активации синтеза ингибиторного фактора $\kappa\beta$ [11].

Впервые для лечения нефротического синдрома циклоспорин А был применен в конце 80-х годов: у взрослых больных в 1986 г., у детей в 1988 г. [12, 13]. Лучшие результаты были получены в группе пациентов с болезнью минимальных изменений, ФСГС и мембранозной нефропатией [14].

По данным различных авторов, 50–60% больных с ФСГС достигают терминальной стадии ХПН к 5 году болезни [15]. Выживаемость больных с данной патологией повышает достижение ремиссии нефротического синдрома, которая в результате лечения отмечается у 30–70% детей, находящихся на терапии циклоспорином А [16, 17]. Повышает частоту достижения ремиссии у больных с СРНС, в том числе и с ФСГС, сочетанное применение циклоспорина А и кортикостероидов [18, 19].

Ниже представлен опыт применения циклоспорина А и метилпреднизолона в сверхвысоких дозах у больных с ФСГС. Под наблюдением в нефрологическом отделении НЦЗД РАМН находилось 25 больных (14 девочек, 11 маль-

чиков) с морфологически подтвержденным диагнозом «Фокально-сегментарный гломерулосклероз». Возраст детей составил от 1,5 до 17 лет: двое больных были в возрасте до 3 лет, по 5 больных — соответственно 3–7 и 7–10 лет, 11 больных — 10–13 лет, 2 пациента — 14 и 17 лет. Давность заболевания к моменту начала терапии составляла от 5 мес до 7 лет (в среднем 16 мес). У 12 детей заболевание проявлялось изолированным СРНС, у 7 детей СРНС сочетался с гематурией, у 6 — с гематурией и артериальной гипертензией.

Всем детям ранее проводился стандартный курс лечения преднизолоном, в связи с неэффективностью которого была констатирована стероидрезистентность. Помимо этого, цитостатическую терапию получали 3 детей, цитостатическую терапию в сочетании с метилпреднизолоном — 9 больных, у 4 проводилась терапия ингибиторами АПФ.

К моменту начала терапии все дети находились в активной стадии СРНС без нарушения азотовыделительной функции почек. Контроль уровня азотемии осуществлялся 1 раз в мес в течение всего курса терапии циклоспорином А. Для индукции ремиссии перед началом терапии циклоспорином А у 14 детей с наиболее выраженной активностью нефротического синдрома (протеинурия > 6 г/сут, гипоальбуминемия < 15 г/л) проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном внутривенно в дозе 30 мг/кг через день, всего от 3 до 6 инъекций.

Микроэмульсию циклоспорина А (Сандиммун Неорал) назначали в средней дозе 4–5 мг/кг с достижением терапевтической концентрации в сыворотке крови (базальная концентрация 100–150 нг/мл, концентрация через 2 ч после приема циклоспорина А [C₂-концентрация] 800–1000 нг/мл). У двух больных достижение терапевтической концентрации потребовало назначения препарата в дозе 7 мг/кг, у одного 10 мг/кг массы тела. В сочетании с приемом циклоспорина А все дети получали преднизолон в альтернирующем режиме в дозе 1–1,5 мг/кг через день. Контрольное обследование проводилось всем больным через 6, 12, 18 мес от начала лечения.

При контрольном обследовании 25 детей через 6 мес от начала приема циклоспорина А достижение полной клинико-лабораторной ремиссии установлено у 9 (36%) детей, частичной клинико-лабораторной ремиссии (протеинурия $\leq$ 0,5 г/сут) — у 6 (24%) детей, сохранение активности нефротического синдрома отмечено в 10 (40%) случаях (рис. 1). Нарастание уровня креатинина в группе детей, достигших полной или частичной ремиссии СРНС, составило, в среднем, 14% от исходного уровня, в группе с сохраняющейся активностью — 15%, что не потребовало снижения дозы или отмены препарата.

При обследовании 25 больных через год от начала терапии сохранение полной клинико-лабораторной ремиссии было подтверждено у всех 9 (36%) больных, достигших ее к 6 мес терапии (рис. 2). К этому же сроку ремиссия СРНС на фоне терапии циклоспорином А была достигнута еще у 4 (16%) больных. Частичная ремиссия была констатирована в 5 (20%) случаях, отсутствие эффекта — у 7 (28%) больных. Уровень креатинина крови в группе детей с полной или частичной ремиссией СРНС был в среднем на 15,5% выше исходного значения, что статистически не отличалось от аналогичного показателя, зарегистрированного через 6 мес терапии циклоспорином А. У 2 детей этой группы было зафиксировано повышение уровня креатинина более чем на 30% от значений нормы. Доза циклоспорина А у них была снижена вдвое, значения креатинина в последующем нормализовались. В связи с отсутствием выраженной гиперазотемии



Сандиммун® Неорал®

Стабильная защита в надежных руках

- ▶ Доказанная высокая эффективность в ближайшие и отдаленные сроки терапии¹⁻⁵
- ▶ Более 20 лет успешного применения в трансплантологии

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 полиоксизилированное касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; профилактика отторжения аллотрансплантатов солидных органов: почек, печени, сердца; комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы; профилактика и лечение болезни «трансплантата против хозяина» (БТПХ); для Сандиммуна Неорала — лечение отторжения трансплантата у больных, ранее получавших другие иммунодепрессанты; для Сандиммуна Неорала — лечение эндогенных увеитов; нефротического синдрома; тяжелой формы активного ревматоидного артрита; тяжелой формы псориаза; тяжелой формы атопического дерматита. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от показаний и пути введения. См. инструкцию по применению препарата. **ПЕРЕХОД ОТ САНДИММУНА К САНДИММУНУ НЕОРАЛУ.** Рекомендуемое соотношение доз составляет 1:1. См. инструкцию по применению препарата для соблюдения специальных мер по обеспечению безопасности применения в трансплантологии и при аутоиммунных заболеваниях. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспору или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна-концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксизилированному касторовому маслу (например, Кремофор® ЕЛ). **ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ.** Сандиммун® Неорал® должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, 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 калийсберегающие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать применения живых аттенуированных вакцин, при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий, при одновременном назначении с лекардиолом. Опыт применения у детей ограничен. Для Сандиммуна Неорала при показаниях, не связанных с трансплантацией: соблюдать осторожность при нарушениях функции почек (для нефротического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, 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.** Амминогликозиды; амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, мелфалан, триметоприм (-сульфаметоксозол); H1BG/

блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов; такролимус, нифидитин, лерканидипин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колхицин, дигоксин, этопозид, эверолимус, сиролимус, репатинид, производные фибровой кислоты; кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, эритромицин, азитромицин, кларитромицин, пероральные контрацептивы; дилтиазем, нифедипин, верапамил, метоклопрамид, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амидодар, холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз: иматиниб, нефазодон; барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфадимидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, зверобой, 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, гипонатриемия, мышечные судороги, миалгии. Иногда: признаки энцефалопатии, такие, как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, агитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия; увеличение массы тела, отеки, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Редко: панкреатит, нарушение менструального цикла, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, моторная полинейропатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия. Очень редко: отек зрительного нерва, включая диск зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии. При внутривенном введении Сандиммуна в отдельных случаях отмечались анафилактические реакции. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** Сандиммун. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл в ампулах по 1 мл по 10 шт. в упаковке. Сандиммун® Неорал. Капсулы 10 мг по 60 шт. в упаковке. Капсулы 25 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 50 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 100 мг по 50 шт. в упаковке. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 50 мл во флаконе по 1 шт. в упаковке. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

САНДИММУН®

Новartis Фарма АГ, Швейцария

САНДИММУН® НЕОРАЛ®

Раствор для приема внутрь

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма С.А.С., Франция

Капсулы

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия

Упаковано

Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия или ЗАО «Скопинский фармацевтический завод», Россия

1. Vincenti F et al. American Journal of Transplantation, 2007; 7: 1–9; 2. Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HJ. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2980–2984; 3. Levy G, Villamil F, Samuel D. Transplantation 2004; 77: 1632–1638; 4. Levy G, Grazi GL, Sanjuan F et al. Liver Transplantation 2006; 12 (10): 1464–1472; 5. Bunnapradist S, Peng A, Fukami S, Takemoto S. Am J Transplant 2005; 5 (Suppl 11): 251.

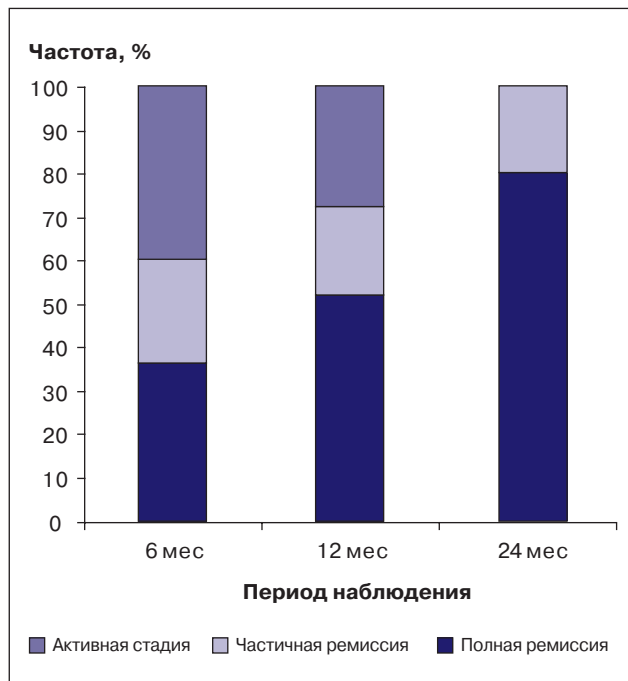
NOVARTIS
INFECTIOUS DISEASES,
TRANSPLANTATION
& IMMUNOLOGY

Полную информацию о препарате можно получить в ООО «Новartis Фарма»
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел. (495) 967-1270, факс (495) 967-1268, <http://www.novartis.ru>

Неорал®
ЦИКЛОСПОРИН
Постоянная эволюция, доказанные преимущества



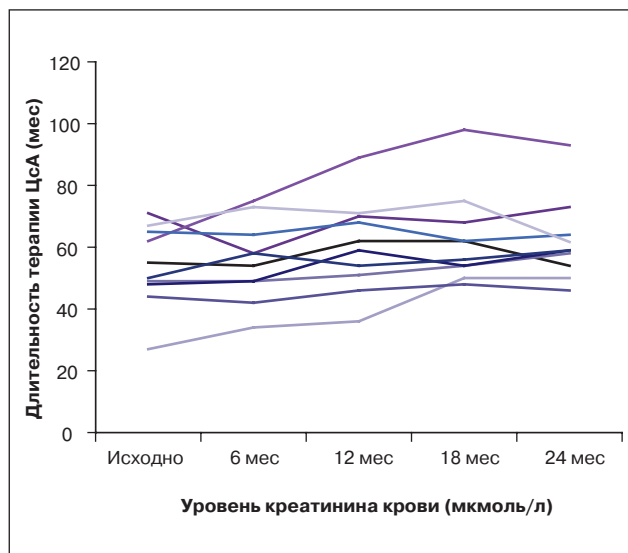
Рис. 1. Эффективность терапии циклоспорином А у детей с ФСГС



96

Обмен опытом

Рис. 2. Динамика уровня креатинина крови у детей с ремиссией ФСГС, достигнутой в результате терапии циклоспорином А



в течение года у всех больных терапия циклоспорином А была продолжена в условиях ежемесячного мониторинга уровня креатинина крови. В группе детей с сохраняющейся активностью нефротического синдрома прирост креатинина через год от начала терапии составил 35%. У 3 детей уровень креатинина был на 50% выше исходного, что в дальнейшем привело к развитию у этих больных терминальной стадии ХПН. У всех детей данной группы циклоспорин А был отменен.

При обследовании больных через год от начала терапии циклоспорином А были выявлены следующие осложнения терапии:

- гипертрихоз — у 15 (60%) детей;
- гиперплазия десен — у 9 (36%) детей;
- гиперурикемия — у 3 (12%) детей.

Под наблюдением в нефрологическом отделении находится 14 детей, срок приема циклоспорина А у которых к настоящему моменту составляет 2 года. У 12 из них сохраняется достигнутая ранее полная или частичная ремиссия нефротического синдрома без снижения азотовыделительной функции почек. В двух случаях мы отметили повторное нарастание протеинурии до 1,5–2 г/сут с тенденцией к гиперазотемии (повышение уровня креатинина крови на 30% от нормы) у одного из этих больных. Учитывая нарастание протеинурии до 1,5–2 г/сут двум больным дополнительно было проведено 4 пульсовых введения метилпреднизолона с достижением ремиссии в обоих случаях. Уровень креатинина у детей этой группы через 18 и 24 мес наблюдения выше исходных значений в среднем на 16,3–16,5% (рис. 2).

У 9 больных была проведена повторная нефробиопсия для исключения нефротоксического действия циклоспорина А. Показанием к биопсии служили:

- 1) длительность терапии циклоспорина А в течение 1,5 лет без гиперазотемии ($n = 4$ больных);
- 2) нарастание гиперазотемии через 1,5 года от начала приема циклоспорина А ($n = 1$);
- 3) длительность терапии циклоспорином А в течение 2 лет без гиперазотемии ($n = 4$).

В связи с отсутствием гистологических признаков нефротоксического действия циклоспорина А у 3 детей через 1,5 года и у 3 детей после двух лет терапии было продолжено лечение в прежней дозе. У 2 детей была установлена тубулоинтерстициальная токсичность, в связи с чем доза циклоспорина А была снижена в два раза. У ребенка с эпизодом гиперазотемии данных о нефротоксическом действием циклоспорина А также не было выявлено, однако доза препарата была снижена с 4 до 3 мг/кг, что привело к нормализации уровня креатинина крови.

К моменту начала лечения циклоспорином А все дети находились на длительной стероидной терапии с развитием у большинства из них множественных осложнений. При достижении ремиссии нефротического синдрома на фоне терапии циклоспорином А удалось полностью отменить преднизолон у 56% больных и снизить его дозу до минимальной поддерживающей — у 44%, в среднем, к 6–8 мес от начала лечения.

Учитывая прогностически неблагоприятное течение СРНС, протекающего с ФСГС, большое значение приобретает выбор рациональной тактики лечения. Интерес представляют контролируемые исследования эффективности терапии циклоспорином А. По данным D. Cattran и соавт., 70% взрослых больных, у которых был диагностирован именно ФСГС, достигали частичной или полной ремиссии стероидрезистентного нефротического синдрома через 6,5 мес приема циклоспорина А [20]. По итогам исследования авторами предложен алгоритм применения циклоспорина А у взрослых с ФСГС.

По данным С. Ponticelli и соавт. (1993), эффективность циклоспорина А при лечении детей с ФСГС составляет 43% [21]. Исследования Р. Niaudet и соавт. в 1994 г. показали, что при сочетанном приеме циклоспорина А и преднизолона у детей с СРНС ремиссия была достигнута у 48% больных, в том числе у 30% детей с ФСГС [18].

Особого внимания заслуживала работа F. Waldo, который продемонстрировал эффект сочетанной терапии сверхвысокими дозами метилпреднизолона и циклоспорина А у детей с ФСГС [19]. На фоне данной терапии у 8 из 10 детей была достигнута ремиссия заболевания.



По данным нашего исследования, через год приема циклоsporина А достижение полной клинико-лабораторной ремиссии у детей с ФСГС отмечено в 52% случаях, частичной — у 24% больных. Применение пульс-терапии метилпреднизолоном перед началом терапии циклоsporином А у 14 больных с максимально выраженной активностью нефротического синдрома способствовало наступлению ремиссии. У двух больных повторное внутривенное введение метилпреднизолона в сверхвысоких дозах при нарастании протеинурии в условиях приема циклоsporина А вновь приводило к достижению ремиссии заболевания.

В настоящее время в литературе дискутируется вопрос о целесообразности длительного курса приема циклоsporина А [22, 23]. По данным А. Meyrier и соавт., снижение дозы циклоsporина А после года приема приводило к развитию рецидивов нефротического синдрома у 50% больных [24]. Пролонгирование курса лечения в терапевтической дозе до 2 лет значительно уменьшало частоту рецидивов. Ряд исследователей продемонстрировали хороший эффект и переносимость циклоsporина А при длительности лечения более 2,5–3 лет, максимально до 4 лет [25, 26].

В соответствии с нашими данными, продолжение терапии циклоsporином А до 2 лет в терапевтической дозе пролонгирует достигнутую ранее ремиссию СРНС у больных с ФСГС. Длительная терапия циклоsporином А возможна при регулярном исследовании почечных функций и отсутствии признаков его нефротоксического действия по данным повторной нефробиопсии.

Таким образом, у 76% больных с ФСГС на фоне сочетанной терапии стероидами в сверхвысоких дозах и циклоsporином А длительным курсом (не менее 1 года) была достигнута ремиссия СРНС. Пролонгирование приема циклоsporина А до 1,5–2 лет и более возможно при ежемесячном контроле почечных функций и при отсутствии признаков нефротоксичности по данным повторной биопсии почки. Достижение ремиссии на фоне приема циклоsporина А позволило в нашем случае отменить преднизолон у 56% детей с ФСГС. Следует подчеркнуть, что в клинике использовался только оригинальный циклоsporин А (Сандиммун Неорал, Новартис Фарма, Швейцария), т.к. он единственный из циклоsporинов выпускается в микроэмульсионной форме, что обеспечивает более высокую биодоступность препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Haas M., Meehan S.M., Karrison T.G., Spargo B.H. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976–1979 and 1995–1997 // *Am. J. Kidney Dis.* — 1997. — V. 30, № 5. — P. 621–631.
2. Braden G.L., Mulhern J.G., O'Shea M.H. et al. Changing incidence of glomerular diseases in adults // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — V. 35, № 5. — P. 878–883.
3. Ichikawa I., Fogo A. Focal segmental glomerulosclerosis // *Pediatr. Nephrol.* — V. 10, № 1. — P. 347–391.
4. Korbet S.M. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — V. 62. — P. 2301–2310.
5. Lieberman K.V., Tejani A.A. Randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1996. — V. 7, № 1. — P. 56–63.
6. Tsygin A., Sergeeva T., Voznesenskaya T. et al. Growing incidence of focal and segmental glomerulosclerosis as a cause of steroid-resistant nephrotic syndrome in Russian children // *Paediatric clinical nephrology, acute and chronic renal failure (Abstract E2)*. — 2004. — P. 259.
7. Rydel J.J., Korbet S.M., Borok R.Z., Schwartz M.M. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment // *Am. J. Kidney Dis.* — 1995. — V. 25, № 4. — P. 534–542.
8. Tune B.M., Mendoza S.A. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — V. 12. — P. 44–47.
9. Цыгин А.Н., Комарова О.В., Сергеева Т.В. и др. Нефротический синдром. Клинические рекомендации по педиатрии / Под ред. Баранова А.А. — М.: Геотар-Медиа, 2005. — С. 107–128.
10. Suthanthiran M., Strom T.B. Immunoregulatory drugs: mechanistic basis for use in organ transplantation // *Pediatr. Nephrol.* — 1997. — V. 11, № 5. — P. 651–657.
11. Scheinman R.I., Cogswell P.G., Lofquist A.K., Baldwin A.S. Role of transcription activation of $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ in mediation of immunosuppression by glucocorticoids // *Science*. — 1995. — V. 270. — P. 283–286.
12. Meyrier A., Simon P., Perret G., Condamine-Meyrier M.C. Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporine // *Br. Med. J.* — 1986. — V. 292, № 6523. — P. 789–792.
13. Tejani A., Butt K., Trachtman H. et al. Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children // *Kidney Int.* — 1988. — V. 33. — P. 729–734.
14. Klein M., Radhakrishnan J., Appel G. Cyclosporine treatment of glomerular diseases // *Ann. Rev. Med.* — 1999. — V. 50. — P. 1–15.

15. Kveder R. Therapy-resistant focal and segmental glomerulosclerosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — № 18. — P. 34–37.
16. Korbet S.M., Schwartz M.M., Lewis E.J. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy // *Am. J. Kidney Dis.* — 1994. — V. 23, № 6. — P. 773–783.
17. Korbet S.M. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis // *Semin. Nephrol.* — 2003. — V. 23, № 2. — P. 219–228.
18. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology // *J. Pediatr.* — 1994. — V. 125, № 6. — P. 981–986.
19. Waldo F.B., Benfield M.R., Kohaut E.C. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — V. 12, № 5. — P. 397–400.
20. Cattarun D.C., Appel G.B., Hebert L.A. et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis // *Kidney Int.* — 1999. — V. 56, № 6. — P. 2220–2226.
21. Ponticelli C., Rizzoni G., Edefonti A. et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome // *Kidney Int.* — 1993. — V. 43, № 6. — P. 1377–1384.
22. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations // *Kidney Int. Suppl.* — 1999. — V. 70. — P. 26–32.
23. El-Husseini A., El-Basuony F., Mahmoud I. et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2005. — V. 20, № 11. — P. 2433–2438.
24. Meyrier A., Noel L.H., Auriche P., Callard P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie // *Kidney Int.* — 1994. — V. 45, № 5. — P. 1446–1456.
25. Ehrlich J.H., Geerlings C., Zivicnjak M. et al. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — V. 22, № 8. — P. 2183–2193.
26. Sumegi V., Haszon I., Bereczki C. et al. Long-term follow-up after cyclophosphamide and cyclosporine A therapy in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — V. 23, № 7. — P. 1085–1092.

Н.П. Торопова, К.Н. Сорокина, Н.К. Левчик

Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург

Атопический дерматит у детей — современные клинико- патогенетические аспекты заболевания и подходы к наружной терапии

Контактная информация:

Торопова Нина Петровна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии

Адрес: 620076, Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8, тел.: (343) 218-33-72

Статья поступила: 08.07.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

Атопический дерматит (АтД) у детей является распространенным заболеванием и сложной медико-социальной проблемой. В статье представлены данные литературы и собственный опыт научных исследований и лечебной помощи больным АтД, осуществляемой в течение последних 50 лет. Проанализированы патогенез и лечение детей с АтД, показана безопасность применения современных наружных средств, содержащих глюкокортикостероиды, начиная с раннего возраста.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, перинатальная патология, IgE, наружная терапия.

Научно-практическое сотрудничество педиатров, дерматологов и аллергологов Урала явилось основой выполнения 40 диссертационных работ (из них 5 — докторских) по проблеме атопического дерматита (АтД) у детей и подростков (синонимы, применявшиеся ранее, —

экзема, нейродермит, аллергодерматоз). Многолетнее изучение различных аспектов АтД у детей, в том числе подросткового возраста, позволили дифференцировать факторы риска и установить особенности клинических проявлений в различные возрастные периоды, устано-

N.P. Toropova, K.N. Sorokina, N.K. Levchik

Ural Scientific Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg

Atopic dermatitis in children — modern clinical and pathogenetic aspects of diseases and approach to the topical treatment

Atopic dermatitis in children is widespread disease and difficult medical and social problem. The article presents a literature data and authors' own experience on scientific studies and treatment of patients with atopic dermatitis during 50 years. The analysis of pathogenesis and treatment of children with atopic dermatitis was performed, and data on safety of modern medications for topical use, containing glucocorticoids, in children from early age were presented in this article.

Key words: children, atopic dermatitis, perinatal pathology, serum IgE, external treatment.



вить особенности формирования патологии кожи, обосновать подходы к общей и наружной терапии, прогноз заболевания [1].

Исследования ученых Европы, посвященные изучению АтД у младенцев, детей и взрослых, базируются на результатах изучения патогенетически значимых и взаимосвязанных нарушений барьерной функции кожи, иммунной и нервной систем организма. Наряду с этим подчеркивается, что АтД отрицательно влияет на качество жизни пациента и его семьи, обуславливает социально-экономические потери [2].

Дебют АтД у преобладающего большинства детей приходится на первые месяцы жизни. При этом, оценка поражения кожи осуществляется педиатрами и аллергологами нередко без консультации дерматологов. Как результат — допускаются ошибки в диагностике, применяется неадекватная тактика ведения больных, что, в конечном итоге, обуславливает формирование хронических форм заболевания. В этой связи представляется актуальным проанализировать современные данные о клинко-патогенетических особенностях АтД в различные возрастные периоды и обосновать подходы к дифференцированной общей и наружной терапии, что обеспечит благоприятное течение дерматоза и выздоровление ребенка.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

АтД относится к мультифакторным заболеваниям с аномальным иммунным ответом организма (в том числе наследственно обусловленным) на аллергены окружающей среды и собственного организма (аутоаллергены). Официальное определение заболевания принято на международном конгрессе по АтД в Новом Орлеане (2002): «Атопический дерматит является хроническим заболеванием кожи, характеризуется интенсивным зудом, сухостью кожи, воспалением с рецидивирующим течением, физическим и эмоциональным дистрессом* пациентов и членов их семей» [3].

В последние годы выделены 2 типа АтД:

- аллергический (экзогенный, *extrinsic*) — встречается у 70–80% больных АтД и характеризуется сенсибилизацией к аллергенам окружающей среды и повышенным уровнем IgE;
- неаллергический (эндогенный, *intrinsic*) — выявляется у 20–30% больных и характеризуется отсутствием какой-либо поддающейся обнаружению аллергической сенсибилизации и низким уровнем IgE [4].

Опираясь на данные Н. В. Кунгурова, научно обосновано и практически ценно выделение 3 основных типов АтД: гиперергического, инфекционного и пролиферативного. В соответствии с типами течения АтД автором установлены особенности иммунопатогенеза, проведена гистопатологическая дифференциация [5].

Следует отметить, что термин «атопический дерматит» является обобщающим. Между тем, согласно принятой международной классификации заболевание имеет различные варианты течения, которые отличаются как клиническими проявлениями, так и подходами к терапии. В связи с этим считаем целесообразным представить дифференциацию клинических форм АтД.

Согласно «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем»

(МКБ, 10-й пересмотр, 1992 г.), АтД (рубрика L-20) включает следующие формы:

L20 — Атопический дерматит (исключен ограниченный нейродермит — L28.0)

L20.0 — Печесуха Бенъе

L20.8 — другие атопические дерматиты:

- Экзема:
 - сгибательная (не классифицированная в других рубриках);
 - детская (острая, хроническая);
 - эндогенная (аллергическая);
- Нейродермит:
 - атопический (локализованный);
 - диффузный.

L20.9 Атопический дерматит неуточненный.

Наряду с перечисленными формами АтД в МКБ включены: L21 — Себорейный дерматит (исключен: Инфекционный дерматит — L20.3)

L21.0 — Себорея головы («чепчик младенца»)

L21.1 — Себорейный детский дерматит

L21.9 — Себорейный дерматит неуточненный.

Хроническое течение АтД нередко сопровождается присоединением вторичной инфекции. Возможные сочетания: АтД + стафилодермия, АтД + кандидозная инфекция, АтД + герпетическая инфекция (экзема Капоши).

В соответствии с научно-практической программой «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика» выделяются следующие клинические формы АтД в зависимости от возраста: младенческая (от 2–3 мес до 3 лет), детская (от 3 до 12 лет), подростковая (от 12 до 18 лет) [6].

В течение почти 30 лет во всем мире для постановки диагноза АтД используются обязательные и дополнительные критерии (см. табл.), разработанные М. Hanifin, G. Rajka [7].

Наши исследования последних лет позволили установить, что один из обязательных критериев диагностики АтД («Атопия в анамнезе или наследственная предрасположенность к атопии») не выявляются у 20–22% детей с диагнозом АтД. Этот факт позволяет предположить развитие «*intrinsic*» варианта АтД, обусловленного «нейрогенными механизмами развития воспаления кожи и зуда», возможно, в том числе, и за счет сложной перинатальной патологии [2, 6].

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез АтД, несмотря на многолетние и многочисленные исследования, изучен недостаточно. Возможно, это обусловлено участием многих факторов в развитии основных симптомов заболевания (воспаление кожи, ее сухость, зуд) и особенностями клинических проявлений в различные возрастные периоды. В раннем детском возрасте преобладают аллергические реакции на пищевые продукты, которые у части больных исчезают к 3-летнему возрасту. В более старшем возрасте наряду с трансформацией клинических проявлений (типичная локализация, инфильтрация) патогенетически значимыми являются нейрогенные и психоэмоциональные факторы, инфекционные болезни (в том числе паразитарные) [8].

На формирование и течение АтД у детей существенное влияние оказывает семейная предрасположенность

* Дистресс (от греч. *dys* — приставка, означающая расстройство + англ. *stress* — напряжение) — стресс, связанный с выраженными негативными эмоциями и оказывающий вредное влияние на здоровье.



Таблица. Критерии диагностики АтД

Основные	Дополнительные
- Зуд - Типичная морфология и локализация кожных высыпаний (у детей — экзематозные высыпания на лице, у взрослых — лихенификация) - Хроническое рецидивирующее течение - Атопия в анамнезе или наследственная предрасположенность к атопии	- Ксероз (сухость кожи) - Ладонный ихтиоз - Реакции немедленного типа при кожном тестировании с аллергенами - Локализация на кистях и стопах - Хейлит - Экзема сосков - Восприимчивость к инфекционным поражениям кожи - Начало заболевания в раннем детском возрасте - Эритродермия - Рецидивирующий конъюнктивит - Складки Денье–Моргана - Кератоконус - Передние субкапсулярные катаракты - Трещины за ушами - Высокий уровень IgE в сыворотке крови

к аллергическим реакциям с наследованием совокупности генетических факторов, способствующих формированию измененной реактивности [9, 10]. В настоящее время обсуждается возможность участия в развитии атопии более 20 генов. Для многих из них определена их локализация (4, 5, 6, 7, 11, 14-я хромосомы) и связь с теми или иными признаками атопии. Атопия в большинстве случаев является семейной [11].

На основании аналитического обзора данных литературы и результатов многолетних исследований ученых, т. н. «уральской школы атопического дерматита», посвященных изучению патогенеза и особенностей клинического течения АтД, представляется следующая концепция патогенеза, в которой можно выделить 4 основных этапа [12].

Первый этап — формирование предрасположенности к развитию атопических реакций в организме и иммунопатологических изменений в коже. Возможны следующие варианты:

- генетическая детерминированность атопических реакций (при семейном положительном анамнезе по атопии — у 80–85% больных);
- вновь возникшая предрасположенность к атопическим реакциям возможна вследствие воздействия факторов окружающей среды, перинатальных факторов и др. (у 15–20% больных АтД).

Второй этап — инициация механизмов, «запускающих» воспаление в коже и зуд различного генеза:

1) преимущественно иммунные механизмы:

- аномальный IgE-опосредованный ответ на аллергены окружающей среды и эндогенные аутоаллергены;
- атопические иммунные реакции, инициированные клетками Th2 (на ранних стадиях) и Th1 (на поздних стадиях АтД);
- высвобождение в повышенных концентрациях цитокинов («избыток цитокинов») и других медиаторов иммунного воспаления;
- нарушение кооперативных связей тучных, дендритных и эндотелиальных клеток, кератиноцитов;

2) преимущественно медиаторные механизмы (в т. ч. нейромедиаторные):

- высвобождение нейропептидов при раздражении симпатических С-волокон (тонкие немиелинизированные нервные волокна) и накопление их в «запре-

дельных» концентрациях, что обусловлено изменениями в различных отделах позвоночника, стрессами и другими состояниями и развитием нейрогенного воспаления в коже и нейроангиотрофических нарушений;

- выделение и накопление в повышенных концентрациях медиаторов (аминов, протеаз, нейропептидов), эозинофильного катионного протеина и др. при вирусно-бактериально-паразитарных поражениях органов и тканей.

Третий этап — развитие острого воспаления в коже (орган-мишень), сопровождающегося зудом:

- запуск иммунопатологических реакций — активация Т-клеток в комплексе с кожно-лимфоцитарным антигеном, дисбаланс Th1/Th2, экспрессия Т-клеточных цитокинов, накопление воспалительных эпидермальных клеток и др.;
- колонизация *Staphylococcus aureus* и продукция суперантигенов;
- развитие функционального дефекта кератиноцитов;
- возникновение локальных нейроангиотрофических нарушений.

Четвертый этап — формирование хронического воспаления в коже:

- присоединение процессов аутоаллергии, поддерживающих «круг вечного воспаления»;
- микроциркуляторные нарушения с преимущественным спазмом артериол и вазодилатацией венозных сосудов.

Представленная концепция, прежде всего, предполагает гетерогенность патогенеза АтД, дебютирующего в раннем детском возрасте с пролонгированным течением, нередко на многие годы. Безусловно, она включает частично и гипотетические положения, требующие дальнейшего изучения и научной доказательности.

В последние годы наиболее часто в роли триггеров в развитии аллергического воспаления кожи выступают микроорганизмы: *S. aureus*, грибы *Malassezia furfur* (или *Pityrosporum ovale*), *Candida albicans*. Значимость паразитарных инвазий (лямблии, бластоцисты, описторхии и др.) продолжает активно изучаться; установлено их влияние как фактора, поддерживающего хроническое течение АтД и индуцирующего приступы зуда [13, 14]. Инфекционные агенты являются мощными, длительно действующими индукторами усиления иммунопатологических реакций,





источниками парадоксального иммунного ответа, формирования процессов аутоаллергии, поддерживающих «круг вечного воспаления», в том числе и в коже [15, 16]. Патогенетически значимым и фундаментальным симптомом АтД является зуд. Основными звеньями механизма формирования стойкого патологического зуда являются: формирование очагов возбуждения в подкорковых центрах, регулирующих вегетативные функции в тканях (в том числе в коже); нарушение трофики кожи с повышением чувствительности к внешним раздражителям (температура, тактильные воздействия и др.); повышение в крови концентрации желчных кислот и протеолитических ферментов [17–19].

К числу наиболее вероятных факторов развития зуда у больных АтД относят нарушение функции вегетативных регуляторных центров; вегетативные дисфункции на периферии (в коже); вертебральные расстройства с нарушением нейротрофических процессов в соответствующих дерматомах (вазодилатация венозной сети, спазм артериальных сосудов); психогенные и стрессорные нарушения (вследствие «выброса» нейропептидов); психосоматические нарушения [18].

Нейроиммунологические факторы (стресс) — важнейшие провоцирующие факторы в дебюте АтД и при хроническом его течении. Они могут запускаться нейроиммунными медиаторами, такими как нейропептиды — кальцитонин, CGRP (генный пептид кальционеврина) и α -MSH (α -меланинстимулирующий гормон). Различные нейроиммунологические механизмы в коже больных АтД могут поддерживать зуд и воспаление, что требует новых терапевтических стратегий в будущем [2].

На возникновение интенсивного зуда у детей с АтД существенно влияют гипоксические поражения ЦНС со среднетяжелыми проявлениями церебральной ишемии. Так, по данным Елькиной М. М. и соавт., около 90% детей первого года жизни с АтД наблюдались невропатологом именно по поводу перинатального повреждения ЦНС. Причинами неврологических нарушений, как показали результаты исследования, явились патология беременности и неблагоприятно протекавшие роды [20].

Исследования психиатров и психологов показали, что у больных АтД при наличии поражения кожи, зуда и нарушений сна возникает «замкнутый патологический психосоматический круг взаимовлияний», становление личности ребенка проходит в «мире болезни», что приводит к его социальной дезадаптации [21].

Еще одним ключевым симптомом АтД является сухость кожи, механизмы развития которой интенсивно изучаются [2]. У больных АтД отмечается конституционально сухая кожа, что обусловлено недостаточностью эпидермального барьера вследствие снижения уровня керамидов в липидной пленке (на 26%), повышение уровня холестерина (в 1,6 раза) и его эфиров (в 1,8 раза). Следует отметить, что у больных АтД содержание керамидов в роговом слое снижено как в поврежденной, так и в неповрежденной коже. Не менее важно для функционирования кожного барьера достаточное (10–30%) содержание воды в роговом слое. При повреждении рогового слоя происходит повышенная чрескожная потеря воды, что приводит к снижению пластичности кожи и устойчивости к повреждающим факторам [22].

Особая роль в патогенезе АтД отводится процессам модификации протеинов, локализованных в коже, таких как филлагрин, что способствует проникновению аллергенов через эпидермальный барьер и приводит к активации

продукции протеаз и кининов. Генетическая предрасположенность к дефекту кожного барьера и слизистых оболочек, в том числе дыхательных путей, может явиться стартом для «атопического марша» [2]. Воспаление и мокнутие кожи, дисбаланс Th1/Th2, также могут привести к замене неаллергического типа АтД на аллергический. Сухость кожи (ксероз) и вульгарный ихтиоз у больных АтД отягощают течение дерматоза, являются дополнительными факторами, доставляющими страдание и снижающими качество жизни больных вследствие усиления зуда, появления болезненных трещин (чаще на кистях и стопах), ограничений при выборе профессии, психологического дискомфорта, более сложного и дорогостоящего ухода за кожей [23].

По данным J. Rysted (1985), сухость кожи — один из ведущих прогностически неблагоприятных факторов у больных АтД [24]. Автором проведено катamnестическое исследование 2 групп больных через 24 года после проводившегося лечения по поводу АтД. В 1-й группе 549 больных в возрасте от 0 до 14 лет лечились в отделении дерматологии Каролинского госпиталя (Стокгольм) в 1952–1956 гг., во 2-й — 460 больных того же возраста проходили лечение и наблюдение в амбулаторной клинике указанного госпиталя в 1955–1956 гг. Состояние кожи у больных АтД оценивали по 4 позициям (локализациям): нормальная кожа; сухость кожи рук; сухость кожи туловища; сухость кожи туловища и рук. Через 24 года было констатировано отсутствие проявлений АтД у 54% больных с нормальной кожей и, соответственно, лишь у 8, 9 и 6% больных с сухой кожей в указанных выше локализациях [24].

Таким образом, из представленного обзора данных литературы, касающегося патогенеза АтД у детей и подростков, следует вывод о многофакторности и сложности механизмов формирования основных симптомов АтД. Значительную роль в поддержании хронического течения АтД играют суперинфекция кожи, психоэмоциональные стрессы и др.

ЛЕЧЕНИЕ

Эффективность терапии детей и подростков, больных АтД, во многом зависит от сотрудничества лечащего врача и семьи пациента. Нами разработаны и опубликованы «Обучающие программы для семей, имеющих больных atopическим дерматитом (дети, подростки)». Цель обучающих программ — необходимость выработки активной позиции пациента с АтД и членов его семьи, мотивации на осознанное плановое выполнение всех рекомендаций ведущего врача, что поможет достичь полного выздоровления или длительной ремиссии [12].

Задача врача — наиболее полно собрать анамнез, провести тщательный осмотр кожи, осанки, оценить конституциональный тип ребенка, выявить все факторы риска, значимые для развития АтД. Анализ полученных анамнестических и визуальных данных позволит предположить патогенетические механизмы поражения кожи у данного ребенка. При этом следует учитывать, что не только аллергены и «аллергические» механизмы запускают развитие воспаления кожи и возникновение зуда, но и нейрогенные факторы, хотя клинические проявления АтД на ранних стадиях развития трудно дифференцируются. Это обуславливает выбор методов лабораторного обследования (общеклинических, иммунологических, бактериологических и др. по показаниям), а также необходимых консультаций смежных специалистов (аллерголога, невропатолога и др.).



Настойчивое выявление патогенетически значимых нарушений в организме ребенка заключается в правильном выборе характера вскармливания (но всегда приоритет принадлежит грудному вскармливанию!) и питания ребенка, алгоритма общей и наружной терапии.

Грудное вскармливание — оптимальное для детей первого года жизни. Грудное молоко содержит, помимо разнообразных нутриентов, целый ряд биологически активных компонентов, включающих иммунные клетки, антитела (в основном IgA), цитокины, жирные кислоты, олигосахариды и витамины. В последние годы доказано, что грудное молоко играет важную роль в развитии и функционировании желудочно-кишечного тракта, формировании благоприятной микрофлоры, развитии врожденного и приобретенного иммунитета, в профилактике формирования метаболических синдромов у детей в позднем возрасте. Коровье молоко и кефир не являются оптимальным питанием для грудных детей и детей раннего возраста вследствие:

- избытка белка и минеральных солей (например, фосфора), что задерживает формирование иммунитета и потенцирует развитие ожирения, диабета и т.д. в более позднем детском возрасте;
- дефицита железа, цинка, витаминов, полиненасыщенных жирных кислот.

Можно, например, рекомендовать детские смеси NAN, в которых белковый компонент оптимизирован, что придает им дополнительные защитные свойства. В них также представлены особые продукты — иммунонутриенты, в том числе длинноцепочечные жирные кислоты, селен, цинк, нуклеотиды, которые способствуют эффективному функционированию иммунокомпетентных клеток и потенцированию резистентности растущего организма. Получены данные о влиянии смесей, обогащенных длинноцепочечными жирными кислотами, на процесс созревания Т лимфоцитов и их функцию, что снижает риск развития аллергии в более старшем возрасте [25].

Лечение подразумевает использование различных групп препаратов (антигистаминные, гипосенсибилизирующие, седативные, витамины, метилксантины, антибиотики, системные глюкокортикоиды, цитостатики и др.) и их сочетание с учетом выраженности дерматоза и сопутствующих заболеваний. Одним из основных принципов базовой терапии АтД является назначение антигистаминных препаратов (АГП). Применение антагонистов H_1 -рецепторов в качестве базисных препаратов для лечения АтД признано большинством отечественных и зарубежных авторов. Это обосновано важной ролью гистамина в механизме кожного зуда, а также в формировании острых проявлений заболевания (отек и гиперемия). Среди первых комплексно изученных с доказанной эффективностью при АтД препаратов — блокаторы гистаминовых рецепторов I поколения (хлоропирамин, клемастин, хифенадин, ципрогептадин и др.). Возможность быстрого проникновения через гематоэнцефалический барьер, наличие выраженного седативного эффекта из-за блокады H_1 и других рецепторов ЦНС, наступающей при введении терапевтических дозировок, обуславливают «узкий коридор» клинических рекомендаций по назначению указанных средств для терапии АтД. АГП I поколения используются в острой фазе atopического воспаления, короткими курсами, в основном парентеральным методом введения с соблюдением возрастного и весового дозового режима. В последние годы было установлено негативное влияние АГП I поколения на ЦНС (блока-

да центральных H_1 -рецепторов и М-холинорецепторов) со снижением когнитивных функций, уменьшением способности детей к обучению, восприятию новых знаний и навыков.

Разработка и внедрение в клиническую практику нового поколения АГП — неседативных препаратов II поколения (таких, как дезлоратадин, астемизол, лоратадин, эбастин, цетиризин) демонстрируют высокую клиническую эффективность в снижении выраженности симптомов АтД, а также, при длительном применении, возможность профилактики развития бронхиальной астмы у части пациентов с АтД [1].

Многoletний опыт изучения эффективности и безопасности наружных глюкокортикостероидных препаратов позволяет рекомендовать их как средства первого выбора для подавления аллергического воспаления и зуда у больных АтД, констатировать их безопасность, что знаменует завершение достаточно длительного периода кортикостероидофобии.

ЧТО ОБЕСПЕЧИВАЕТ УСПЕХ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ АтД?

Аналитический обзор данных литературы и собственный практический опыт позволяют сформулировать ключевые принципы местного лечения при АтД у детей и подростков [26]. Средства наружной терапии должны:

- прервать каскад иммунопатологических процессов в очагах поражения кожи путем прекращения высвобождения медиаторов воспаления и аллергии, а также подавить процессы миграции, пролиферации и деструкции клеток кожи;
- «блокировать» сенсорные рецепторы кожи, раздражение которых обуславливает зуд;
- нормализовать микроциркуляцию в очагах поражения кожи;
- обеспечить элиминацию биологически активных веществ и деструктивных субстанций из очагов поражения;
- устранить суперинфекцию;
- уменьшить сухость кожи вне очагов поражения.

В связи с этим необходимо учитывать:

- возраст ребенка;
- морфологические изменения кожи на данной стадии течения АтД (острая, подострая, хроническая);
- осложнения АтД вторичной инфекцией (бактериальной, герпетической, грибковой или др.);
- локализацию и распространенность высыпаний;
- ранее применявшиеся наружные средства, их эффективность и переносимость;
- механизм действия избранных наружных средств — этиотропный, патогенетический, симптоматический;
- этапность их применения;
- противопоказания к применению и несовместимость компонентов терапии;
- лекарственные формы — гели, эмульсии, лосьоны, кремы, мази и др.

ПОДБОР СРЕДСТВ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ

Врач должен иметь полное представление о морфофункциональных изменениях в коже больного с учетом его возраста и клинической картины, наличия суперинфекции; учитывать фармакодинамику лекарственных субстанций, входящих в композицию наружного средства. Выбор лекарственной формы (крем, мазь, лосьон и др.) должен быть обоснован полученными при осмотре

Элоком®

мометазона фуруат 0,1%

Эталон лечения аллергодерматозов у детей и взрослых¹



- **Быстрое наступление клинического эффекта²**
противовоспалительного, противозудного и антиэкссудативного
- **Высокая безопасность**
обладает высоким уровнем системной и местной безопасности, сравнимой с 1% гидрокортизоном^{2,3}
- **Удобство применения**
нанесение на кожу 1 раз в сутки, без цвета и запаха
- **Три формы Элокома (крем, мазь, лосьон)**
для любой локализации и стадии воспалительного процесса

1. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии. Рекомендации для врачей. Издание 3-е/Под ред. Ю.В. Сергеева – М.: МБД, 2006, с.96.
2. Medansky et al. Clinical Investigations of mometasone furoate – a novel nonfluorinated, topical corticosteroid. *Seminars in Dermatology*, 1987; Vol 6, 2: 94-100.
3. Prakash A. et al. Topical Mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs* 1998, 55 (1): 145-163

Краткая инструкция по медицинскому применению

Мометазона фуруат лосьон 0,1% по 20 мл. в п/э флакон-капельницах; крем 0,1%, мазь 0,1% в тубах по 15 г;

Показания к применению: воспалительные явления и зуд при дерматозах, поддающихся глюкокортикостероидной терапии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата или к ГКС. Розовые угри, периоральный дерматит, бактериальная, вирусная или грибковая инфекция кожи, туберкулез, сифилис, поствакцинальные реакции, беременность или период лактации (лечение обширных участков кожи, длительное лечение). **Способ применения:** несколько капель лосьона Элоком или тонкий слой крема или мази Элоком на пораженные участки кожи один раз в день.

Побочное действие: редко — раздражение и сухость кожи, жжение, зуд, фолликулит, гипертрихоз, угревая сыпь, гипопигментация, периоральный дерматит, аллергический контактный дерматит, мацерация кожи, присоединение вторичной инфекции, признаки атрофии кожи, стрии, потница. **Особые указания:** при нанесении на большие участки кожи в течение длительного времени, при применении окклюзионных повязок, возможно развитие системного действия ГКС. Следует избегать попадания в глаза. Дети должны получать минимальную дозу препарата, достаточную для достижения эффекта; лосьон не назначается детям до 2-х лет. **Условия хранения:** при температуре от 2 до 25 °С, в недоступном для детей месте. **Условия отпуска:** по рецепту. Подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению. Информация предназначена для медицинских работников, не для пациентов.

SP-PR-04-01-09

П №013256/03-2001 от 01.08.06 — лосьон
П №013256/02-2001 от 01.08.06 — крем
П №013256/01-2001 от 01.08.06 — мазь

ООО «Шеринг-Плау»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: +7 (495) 916 7100. Факс: +7 (495) 916 7094

 **Schering-Plough**



данными, а также выраженностью и характером поражения кожи.

Последнее десятилетие ознаменовалось преодолением кортикостероидофобии, прежде всего, среди врачей, а также большинства пациентов. Это обусловлено высокой эффективностью и безопасностью современных наружных средств, включающих глюкокортикостероиды. Более 10 лет при лечении детей с АтД мы используем различные лекарственные формы мометазона фууроата 0,1% (крем, мазь, лосьон «Элоком»), обладающие высокой терапевтической активностью благодаря противовоспалительному и противозудному эффектам. Препарат относится к классу сильных кортикостероидных препаратов (класс II), вместе с этим он обладает и хорошим профилем безопасности.

Близкое к оптимальному соотношение эффективности и безопасности обусловлено наличием у мометазона фууроата преимущественно внегеномного эффекта действия. Как известно, геномный механизм действия глюкокортикоидов, открытый в 70-е годы прошлого века, заключается в связывании глюкокортикоидов с соответствующим рецептором в цитоплазме клетки-мишени, после чего образовавшийся комплекс перемещается в ядро клетки. Там он активирует экспрессию генов, которые регулируют синтез противовоспалительных антигенов. Открытый сравнительно недавно внегеномный механизм действия заключается в том, что образовавшиеся комплексы «глюкокортикоид–глюкокортикоидный рецептор» ингибируют факторы транскрипции провоспалительных антигенов. При этом, указанные факторы оказываются не способными модулировать выработку провоспалительных цитокинов и ферментов. Благодаря тому, что у мометазона фууроата преобладает именно внегеномный механизм действия, препарат характеризуется одним из наиболее приемлемых профилей безопасности и эффективности по сравнению с другими современными глюкокортикоидами. Приведенное выше подразделение больных АтД с учетом выраженности клинических проявлений, в том числе и наличия осложненных форм, позволяет уточнить обоснования и критерии приемлемости для использования мометазона фууроата (0,1% крема, мази или лосьона), а также двух лекарственных форм — мази и крема, содержащих бетаметазон, гентамицин и клотримазол («Тридерм»).

Нередко у врачей-дерматологов и педиатров возникают трудности в выборе эффективных и безопасных противовоспалительных кремов при лечении детей от 1-го месяца жизни с воспалительными изменениями кожи, обусловленными нейрососудистыми нарушениями и клинически схожими с АтД. Между тем, в арсенале лечебных средств, оказывающих быстрое противовоспалительное действие, у врачей имеется крем, содержащий 0,1% мометазона фууроата, разрешенный Фармакологическим комитетом России для применения у детей без возрастных ограничений. Основываясь на собственном опыте, мы рекомендуем использовать мометазона фууроат в форме крема детям, начиная с 1-го месяца жизни. Для этих детей, имеющих воспалительные проявления на коже, целесообразно применение 0,1% крема, что дает быстрый положительный эффект (в течение 5–7 дней), а также устраняет психологический дискомфорт в семье, снимает страх перед перспективой развития у ребенка АтД, способного продолжаться длительное время. Крем наносится на кожу 1 раз в день, не ранее чем через 1 ч после купания. Родителей необходимо предупредить о недопусти-

мости купания ребенка в отварах трав (особенно чистотела, который оказывает выраженный общетоксический эффект, проникая через детскую кожу!).

При более выраженных поражениях кожи, сопровождающихся инфильтрацией, лихенизацией и сильным приступообразным зудом, наиболее эффективным у больных АтД оказывается применение мометазона фууроата в форме 0,1% мази, которая длительнее сохраняется на поверхности и более глубоко проникает в кожу. Препарат в этой форме активно и длительно ингибирует синтез цитокинов, замедляя процесс образования и высвобождения других медиаторов воспаления. Мазь наносят тонким слоем на пораженные участки, при этом абсорбируется и попадает в системный кровоток не более 0,7% от объема нанесенного препарата. Показанием для использования мази «Элоком» 0,1% являются локализованные очаги инфильтрации, характерные для клинической формы нейродермита. Мометазона фууроат в форме мази оказывает антипролиферативное, иммуносупрессивное и противовоспалительное действие, что устраняет патогенетически значимые изменения в коже при нейродермите. Мазь наносят на очаги поражения 1 раз в день, предпочтительно в вечернее время. Пролонгированный эффект достигается за счет способности накапливаться в роговом слое эпидермиса и сохраняться до 2 нед после нанесения одной дозы. Возможность однократного применения мази в течение суток комфортна и экономична для больного.

Лосьон, содержащий 0,1% мометазона фууроата, желательно применять на участках поражения кожи, сопровождающихся мокнутием, экссудацией при локализации на лице, шее, волосистой части головы. Лосьон быстро впитывается, не создает жирного блеска волос. Следует подчеркнуть, что применение лосьона «Элоком», равно как крема и мази, не вызывает атрофии кожи и развития телеангиэктазий, что косвенно свидетельствует о его безопасности. Лосьон (в отличие от крема и мази) разрешен к применению у детей с 2-летнего возраста. Длительность применения мы рекомендуем ограничить двумя неделями в связи с наступлением уже в этот период выраженного клинического эффекта. В нашей практике у детей первых месяцев жизни при наружном использовании мометазона фууроата не было зарегистрировано ни одного случая непереносимости или побочных эффектов, связанных с его применением.

Как свидетельствует наш многолетний опыт, почти каждый ребенок, страдающий АтД, в течение календарного года переносит от 1 до 3 обострений заболевания, обусловленных присоединением вторичной инфекции (стафилококковой, стрептококковой, кандидозной). Высокий терапевтический эффект при указанных осложнениях АтД отмечается при использовании мази и крема «Тридерм», в состав которого входят бетаметазона дипропионат 0,05%, гентамицина сульфат 0,1% и клотримазол 1%. «Тридерм» при нанесении на кожу оказывает тройное действие: противовоспалительное, антибактериальное, противогрибковое. В детской дерматологической практике препарат в указанных лекарственных формах используется с 2-летнего возраста. Наиболее часто и эффективно «Тридерм» применяется у детей старшей возрастной группы и подростков, когда вследствие расчесов присоединяется вторичная инфекция. Нанесение тонкого слоя мази или крема на пораженные участки 2 раза в день (утром и вечером) уже к 3–4-му дню позволяет констатировать выраженный противовоспалительный и противозудный эффект.



В назначениях врача для больных АтД наряду с общим и локальным лечением должен быть предусмотрен уход за кожей вне очагов поражения. Перед выбором средств ухода за кожей необходимо провести дифференциальный диагноз между ксерозом и ихтиозом (вульгарным). При наличии ксероза или ихтиоза необходимо объяснить родителям и пациенту-подростку целесообразность ежедневного ухода за кожей с применением современных наружных средств, восстанавливающих липидный и водный баланс поверхности кожи.

Для восстановления оптимального состояния поверхности кожи у больных АтД выпускаются разнообразные кремы, мази, масла, эмульсии, жиры — эмоленты (*molle* — мягкий). Вазелин, парафин, воск, ланолин и другие животные жиры, входящие в их состав, приводят к увлажнению и смягчению кожи, не допуская потери воды через роговой слой. Такие составляющие, как глицерин, сорбит, гиалуроновая кислота, гель алоэ, способны удерживать воду в коже. Увлажняющие средства нового поколения, кроме того, содержат вещества, имеющиеся в натуральных, в том числе растительных продуктах (церамиды, лецитин, витамины, коллаген, эластин, ретиноиды и др.).

В настоящее время велик выбор кремов, мазей, эмульсий. В связи с этим, роль врача дерматолога весьма важна (и ответственна!) при назначении наружных средств ухода за кожей больного АтД в различные возрастные периоды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема atopического дерматита у детей приобретает все большую значимость в связи с нарастанием числа детей, особенно первого года жизни, с поражением кожи. Стоящая перед практикующим врачом задача, что приоритетнее при назначении детям глюкокортикостероидов — эффективность или безопасность — позволяет определить выбор в пользу различных лекарственных форм «Элокома» и «Тридерма» с уникальными свойствами молекул глюкокортикостероидов и сбалансированным составом активных веществ. Многофакторность патогенеза предполагает в обследовании и лечении таких детей участие педиатров, дерматологов, аллергологов и других специалистов. Успех в лечении во многом зависит от обучения членов семьи с мотивацией на выполнение всех рекомендаций врача, воздание оптимального психологического микроклимата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кунгуров Н.В., Торопова Н.П., Кениксфест Ю.В. и др. Современные подходы к организации специализированной помощи детям, больным хроническими дерматозами. — Курган: Зауралье, 2009. — 207 с.
2. Reitamo S., Luger T., Steinhoff M. Textbook of atopic dermatitis. — Informa, 2008. — 269 p.
3. Ellis C., Luger T., Abeck D. et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies // Br.J. Dermatology. — 2003. — V. 148, Suppl. 63. — P. 3–10.
4. Торопова Н.П. Атопический дерматит у детей (к вопросам терминологии, клинического течения, прогнозе и дифференциации патогенеза) // Педиатрия. — 2003. — № 6. — С. 103–107.
5. Кунгуров Н.В. Особенности типов течения atopического дерматита. Принципы терапии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1998. — 48 с.
6. Novak N., Bieber T., Lung D. Immunologic mechanism leading to developing of atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — № 112. — P. 128–139.
7. Hanifin M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // Acta Derm. Venerol. Suppl. (Stockh.). — 1980. — № 114. — P. 146–148.
8. Торопова Н.П., Синявская О.А. Экзема и нейродермит у детей. — Екатеринбург, 1993. — 446 с.
9. Современная стратегия терапии atopического дерматита: программа действий педиатра. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. — М., 2004. — 94 с.
10. Сергеев Ю.В., Новиков Д.К., Караулов А.В. и др. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2001. — № 3. — С. 61–73.
11. Schultz Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample // J. Am. Dermatol. — 1993. — V. 28, № 5. — P. 719–723.
12. Кунгуров Н.В., Торопова Н.П., Кениксфест Ю.В. и др. Образовательные программы для семей, имеющих больных atopическим дерматитом (дети, подростки). В кн: Современные подходы к организации специализированной помощи детям, больным хроническими дерматозами. — Курган: Зауралье, 2009. — С. 103–207.
13. Короткий Н.Г. Атопический дерматит у детей. Руководство для врачей / Под ред. Н.Г. Короткого. — Тверь: Трида, 2003. — 238 с.

14. Ревякина В.А. Атопический дерматит у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1993. — 26 с.
15. Делягин В.М., Румянцев А.Г. Атопический дерматит у детей. Современные концепции патогенеза и терапии. Руководство для практических врачей. — М.: Макспресс, 2004. — 66 с.
16. Bos J., Sillevs Smit J. Atopic dermatitis // JEADV. — 1996. — V. 17, № 2. — P. 101–114.
17. Itch: Mechanisms and management of pruritus. New York: McGraw-Hill, 1994. — 454 p.
18. Кунгуров Н.В., Торопова Н.П. Механизмы и источники зуда у больных дерматозами. Пути устранения зуда // Уральский медицинский журнал (спецвыпуск). — 2004. — С. 25–28.
19. Герасимова Н.М. Роль метаболической и экскреторной функций печени в патогенезе экземы, нейродермита и экспериментального atopического дерматита: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 1990. — 17 с.
20. Елькина М.М., Характерова С.В., Таланцев А.Ф. Состояние нервной системы у детей с atopическими дерматозами / Специализированная помощь детям с хроническими дерматозами по итогам 10-летней работы центра. Материалы научно-практической конференции. — Екатеринбург, 2002. — С. 46–47.
21. Раева А.Н., Анашкина Т.И., Ходанович Д.В. и др. Психотерапевтическая коррекция и социальная адаптация детей, больных atopическим дерматитом, в организованном педагогическом процессе / Материалы международной конференции (24–26 мая 2000 г.) «Атопический дерматит-2000». — Екатеринбург, 2000. — С. 99–100.
22. Thestrup-Pedersen K. The incidence and pathophysiology of atopic dermatitis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 1996. — V. 7, № 1. — P. 53–57.
23. Торопова Н.П., Темнова О.В. Семиотика изменений кожи у больных atopическим дерматитом. Аспекты психологической и медицинской реабилитации // Уральский медицинский журнал (спецвыпуск). — 2004. — С. 45–48.
24. Rysted J. Prognostic factors in atopic dermatitis // Acta Derm Venerol (Stockh.). — 1985. — № 65. — P. 206–213.
25. Нетребенко О.К. Влияние питания на развитие мозга // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 3. — С. 96–101.
26. Торопова Н.П. Патогенетические основы и ключевые принципы наружной терапии при atopическом дерматите у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 6. — С. 80–83.

И.Н. Захарова

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Коррекция дефицита витаминов и микроэлементов у детей дошкольного и школьного возраста

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования.

Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: (495) 496-52-38

Статья поступила: 11.08.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

106

В статье приведены сведения о состоянии питания и дефицита витаминов и микроэлементов у детей дошкольного и школьного возраста в России. Даны сведения о причинах развития витаминной недостаточности. Рассмотрены возможности коррекции дефицита витаминов и микроэлементов с помощью специальных витаминно-минеральных комплексов для детей.

Ключевые слова: дети, подростки, витамины, микроэлементы, дефицит, витаминно-минеральные комплексы, побочные действия.

Правильное питание детей и подростков — важнейший фактор, способствующий не только развитию детского организма, но и поддержанию его здоровья. В настоящее время в России, в силу сложившихся социально-экономических условий, далеко не у всех детей питание может считаться полностью сбалансированным [1–4]. Повседневный рацион большинства россиян в конце XX и начале XXI века — это углеводистая, жирная пища с недостаточным количеством животного белка, дефицитом витаминов и микроэлементов [4–8]. Результаты популяционных исследований, проведенных НИИ пита-

ния РАМН, свидетельствуют о крайне недостаточном потреблении и нарастающем дефиците витаминов А, группы В, С, Е, а также микроэлементов (железа, цинка, йода) у значительной части населения Российской Федерации. Так, недостаточность витаминов группы В была выявлена у 30–40%, бета-каротина — более чем у 40%, а витамина С — у 70–90% обследованных [4]. При этом выявляемый дефицит зачастую носит характер сочетанной витаминной недостаточности. Настораживает, что дефицит витаминов обнаруживается не только зимой и весной, но и в летне-осенние периоды,

I.N. Zakharova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Correction of vitamins and microelements deficiency in children under preschool and school age

The article presents basic data on nutrition and vitamins and microelements deficiency in children under preschool and school age in Russia. The etiology of vitamins insufficiency is described. Authors observe the opportunities of vitamins and microelements deficiency correction with special children's vitamin and mineral complexes.

Key words: children, adolescents, vitamins, microelements, deficiency, vitamin-mineral complexes, adverse reaction.



что свидетельствует о формировании круглогодичного типа полигиповитаминоза. Следует отметить, что полигиповитаминозы у детей часто сочетаются с дефицитом микроэлементов. Несбалансированное и недостаточное, как в качественном, так и в количественном отношении, питание российских детей привело к тому, что у 16–47% из них выявляется анемия, а у 24–63% — латентный дефицит железа [4]. В результате алиментарного дефицита таких микроэлементов, как железо и йод, в последние годы отмечена четкая тенденция к ухудшению психического здоровья детей [9]. Из-за недостатка витаминов снижается способность иммунной системы противостоять действию вирусов и бактерий. Особое значение дефицит витаминов и микроэлементов имеет для школьников, особенно подростков, в период интенсивной нагрузки [10]. Теоретическая возможность обеспечить ребенка всеми необходимыми витаминами за счет исключительно натуральных продуктов питания выглядит довольно привлекательной, но в реальности она мало достижима. Содержание витаминов в овощах и фруктах широко варьирует в различные сезоны. Содержание витаминов в пищевых продуктах невелико (от 10 до 100 мг/100 г) и зависит от следующих условий:

- времени года;
- условий выращивания овощей (при произрастании в тепличных условиях содержание витаминов меньше);
- способа хранения продукта (замораживание, высушивание, хранение в металлической посуде, хранение овощей без кожуры — все это снижает содержание витаминов в исходных продуктах, даже в тех, которые традиционно считаются источником витаминов; например, после 3-дневного хранения в холодильнике теряется до 30% витамина С; воздействие света приводит к разрушению витаминов В₂ и А);
- способа обработки продукта (при термической обработке, например, теряется от 25 до 100% витаминов).

В летне-осенний период предпочтение отдается натуральным продуктам, являющимся источниками витаминов (свежим фруктам, овощам и ягодам, а также сокам и т.д.). Вместе с тем в России из-за низкого уровня жизни у подавляющего большинства населения среднее потребление свежих фруктов и ягод не превышает 15% от рекомендуемого количества.

Таким образом, диете принадлежит важная, но не определяющая роль в профилактике и лечении дефицита витаминов. Назначение детям поливитаминных комплексов с минералами имеет гораздо большее значение. При этом необходимо помнить, что продолжительный прием отдельных жирорастворимых витаминов в больших дозах сопряжен с риском реализации их токсического воздействия на организм (гипервитаминозы). Хотя избыток водорастворимых витаминов обычно успешно выводится с мочой, известны случаи их передозировки. Следовательно, наиболее предпочтительным является продолжительный прием специальных витаминно-минеральных комплексов, подобранных в строгом соответствии с возрастом.

Витаминно-минеральные комплексы выпускаются в виде сиропов, суспензий, таблеток, драже, жевательных таблеток, гелей, пастилок, растворимых порошков и т.д. Компоненты этих комплексов значительно отличаются друг от друга по биодоступности, то есть эффективности, с которой организм усваивает и использует данную химическую форму активного вещества. При определении дозировок витаминов и минералов учет биодоступности применяемых химических форм совершенно необходим. Следует также учитывать и взаимодействия отдельных

компонентов в витаминно-минеральных комплексах. Нельзя попросту смешивать ингредиенты поливитаминного препарата — из-за химических реакций некоторые компоненты могут перейти в неактивные формы. Именно поэтому в процессе изготовления витаминно-минеральных композиций ингредиенты подготавливаются таким образом, чтобы ограничить контакты между ними. Одним из взаимодействий между ингредиентами являются окислительно-восстановительные реакции между железом в двухвалентной форме и бета-каротином (провитамином А), витамином Е [11, 12]. Из реакций между витаминами можно привести в качестве примера реакции аскорбиновой кислоты с витаминами группы В (В₁, В₂, В₆, В₁₂) [11].

Возможны взаимодействия витаминов/минералов и на уровне организма, когда один компонент может влиять на эффекты другого в желательную или нежелательную сторону. В первую очередь, необходимо отметить прямую конкуренцию между металлами. Хорошо известно, что железо, кальций и цинк конкурируют друг с другом при одновременном приеме [13, 14]. Кроме этого, кальций и железо ингибируют адсорбцию марганца, а цинк — адсорбцию меди [15–17]. Практически все вещества при приеме в профилактических дозах, усваивающиеся в кишечнике, проникают в результате процесса активного транспорта, а не простой диффузией. Указанные минералы используют одинаковые или близкие системы активного транспорта при усвоении в кишечнике. Более того, некоторые из них на этапе транспорта в крови и тканях переносятся одними белками-переносчиками, а значит и здесь они конкурируют друг с другом. Другой тип отрицательных взаимодействий можно проиллюстрировать на примере витамина С, который может вызывать дефицит меди, особенно при повышенном потреблении витамина С [17].

Известны также и многочисленные взаимные положительные эффекты между витаминами и микронутриентами. Можно ограничиться несколькими примерами. Всем известно, что для усвоения кальция необходим витамин D. В действии витамина В₆ и магния имеется синергизм, они взаимно усиливают усвоение и эффекты друг друга. Синергизм также присутствует между витаминами с антиоксидантным действием: А, Е и С. Кроме того, витамин Е действует синергично с селеном, являющимся антиоксидантом. Витамины А и С способствуют (хотя и в небольшой степени) лучшему усвоению железа, а витамин С — еще и хрома [11, 18].

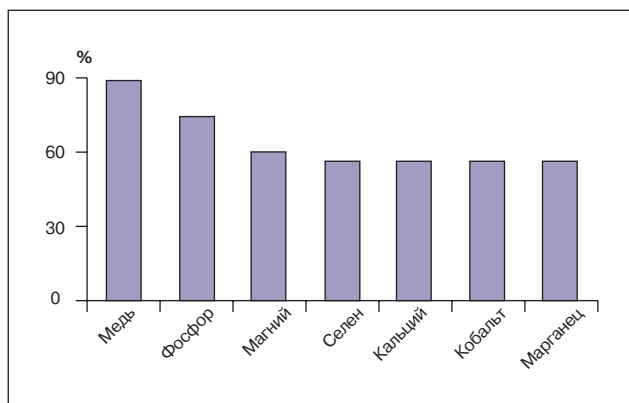
Таким образом, применяя поливитаминные препараты, необходимо учитывать важные моменты. Не всегда витаминно-минеральные комплексы, содержащие физиологические нормы витаминов и минеральных веществ, достаточно эффективны. Одной из причин этого является антагонизм некоторых витаминов и микроэлементов между собой. Вторая причина — нарушение всасывания витаминов и микроэлементов в ЖКТ (особенно жирорастворимых витаминов). Оптимизация потребления витаминов и минералов может быть достигнута за счет:

- приема витаминов и минералов в количествах, адекватных потребностям организма;
- использования наиболее эффективных химических форм витаминов и минералов;
- учета положительного и отрицательного взаимовлияния витаминов и минералов в составе препарата на усвоение и оказываемые эффекты.

Представляется целесообразным разделение витаминов и минералов комплексного препарата на несколько групп с целью уменьшения числа возможных отрицательных и



Рис. 1. Доля детей, имеющих дефицит отдельных микроэлементов



сохранения положительных взаимодействий. Таких групп должно быть не более 3–4, так как между приемами разных таблеток требуются перерывы. По разным группам должны быть разнесены наиболее сильно конкурирующие между собой минералы. Раздельным приемом можно устранить большую часть нежелательных взаимодействий. Положительные эффекты могут быть сохранены при размещении взаимодействующих компонентов в одной таблетке или капсуле.

Не все существующие комплексы витаминов с микроэлементами для детей одинаковы. Организм ребенка может ответить аллергической реакцией на прием отдельных компонентов. Аллергия на витаминно-минеральные комплексы может быть вызвана рядом причин. Может быть индивидуальная непереносимость компонентов или реакция организма на комплексы витаминов с минералами, образующиеся в процессе производства и на этапах всасывания. При выборе витаминно-минерального комплекса надо обращать внимание, в первую очередь, на «чистоту» сырья, из которого производят комплексы. Причиной аллергии могут быть вспомогательные компоненты, входящие в состав любой таблетки. Вспомогательные компоненты делятся на множество различных групп (наполнители, разрыхлители, связывающие и т.д.). Главное условие — все компоненты должны быть химически нейтральными и не оказывать отрицательного воздействия на организм человека. Но в состав также входят корректоры вкуса, цвета, запаха, которые и могут быть причиной возникновения аллергии.

Среди витаминно-минеральных комплексов для детей можно отметить высокоэффективные и безопасные витаминно-минеральные комплексы серии «АЛФАВИТ». Отличительной особенностью этих комплексов является то, что в отличие от «классических» однотаблеточных поливитаминных комплексов, дневная доза витаминов, представленная в виде таблеток разного цвета, разделена на 3 приема. Каждая таблетка отличается по составу витаминов и микроэлементов, но компоненты подобраны таким образом, что практически исключают отрицательные взаимодействия между ними. В результате достигаются оптимальные условия для усвоения отдельных компонентов препарата и их действия в организме.

УЛУЧШЕНИЕ ПОЗНАВАТЕЛЬНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИТАМИНОВ/МИНЕРАЛОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ

Дегтевой Г.Н. и Крыловым И.А. (2009) проведено рандомизированное контролируемое исследование, посвященное изучению уровня познавательных способностей у детей дошкольного возраста до и после приема витаминно-минерального комплекса «АЛФАВИТ Детский сад» (АКВИОН, Россия) [15]. Длительность приема препарата составила 3 мес. Показано, что курсовое применение витаминно-минерального комплекса достоверно повышает уровень познавательных процессов у детей, приводит к улучшению неврологического статуса в виде уменьшения утомляемости, головной боли, нарушений речи, что, по-видимому, обусловлено улучшением витаминно-минерального статуса детского организма в зимне-весенний период. Авторами также доказано, что профилактическое применение витаминно-минерального комплекса достоверно способствует уменьшению частоты заболеваний ЛОР-органов у детей дошкольного возраста. В частности, отмечено значительное снижение доли детей с гипертрофией аденоидных миндалин II степени в 3 раза (со 100 до 33%). Важно, что длительное применение витаминно-минерального комплекса характеризовалось хорошей переносимостью, благоприятным профилем безопасности [15].

ЭФФЕКТИВНАЯ КОРРЕКЦИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОЗОВ

В клиническом исследовании, проведенном в Омске Вильмсом Е.А. и Турчаниновым Д.В. (2009)*, изучен микроэлементный статус у детей дошкольного возраста (3–7 лет). Выявлено, что у 46% детей имеются существенные нарушения минерального обмена, требующие коррекции с помощью витаминно-минеральных комплексов. Наибольшее значение в плане коррекции имел дефицит меди, фосфора, магния, селена, кальция, кобальта и марганца (рис. 1).

Результаты исследования по применению витаминно-минерального комплекса «АЛФАВИТ Детский сад» свидетельствуют о его эффективности при коррекции микроэлементозов у детей дошкольного возраста, что выразилось, в частности, в статистически значимом повышении обеспеченности организма детей медью, йодом, цинком и кальцием, а также нормализацией минерального обмена в целом.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗДЕЛЬНОГО ПРИЕМА ВИТАМИНОВ ПО СРАВНЕНИЮ С СОВМЕСТНЫМ

В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, проведенное в Научном центре здоровья детей РАМН, по изучению эффективности и переносимости витаминно-минерального комплекса «АЛФАВИТ Школьник» (АКВИОН, Россия), содержащего весь спектр необходимых витаминов и минералов, было включено 60 детей в возрасте от 7 до 14 лет с диагнозами: «Бронхиальная астма, атопическая форма легкое или среднетяжелое течение, ремиссия» и/или «Поллиноз, ремиссия» [16].

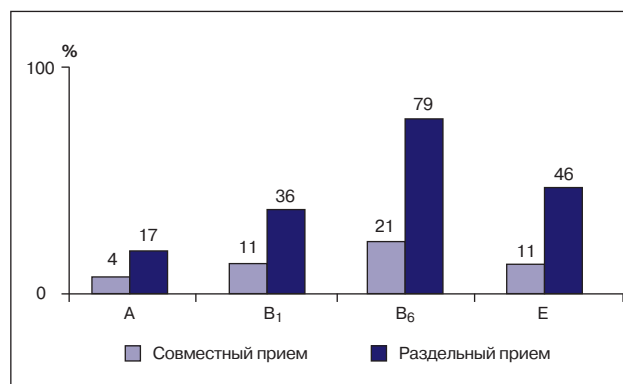
Двадцати пациентам витаминно-минеральный комплекс был назначен на один месяц по одной таблетке каждого цвета в день во время еды с пищей по схеме: розовая таблетка — утром, оранжевая — днем, белая — вечером

* Результаты исследования не опубликованы; представлены данные по итогам предварительного отчета: Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В. Состояние минерального обмена и коррекция микроэлементозов у детей дошкольного возраста в крупном промышленном центре Западной Сибири.



(интервал между приемом таблеток составлял 4–6 ч). Двадцати детям витаминно-минеральный комплекс был назначен на один месяц по три таблетки одновременно во время еды утром. Двадцать пациентов получали плацебо в течение одного месяца. Авторами показано, что изначально у всех пациентов с аллергическими заболеваниями отмечался дефицит определяемых витаминов. Так, например, концентрация витамина А в сыворотке крови детей и подростков с аллергическими заболеваниями составила 254 нг/мл в сравнении со здоровыми сверстниками (490 нг/мл). Содержание В₁, В₂, В₆ в сыворотке крови детей и подростков с аллергическими заболеваниями в сравнении со здоровыми сверстниками оказалось также сниженным — соответственно, 32,5 мг/мл (50 нг/мл), 8,2 нг/мл (13 нг/мл) и 11,4 нг/мл (14 нг/мл). Ниже в сыворотке крови детей и подростков с аллергическими заболеваниями был и уровень витаминов С и Е, составивший 4,3 и 4,4 нг/мл (6,5 и 6 нг/мл в группе здоровых сверстников, соответственно). По окончании приема витаминно-минерального комплекса проведено повторное определение содержания витаминов в сыворотке крови пациентов, выявившее его достоверное повышение в первой группе (прием препарата по одной таблетке разного цвета три раза в день), в то время как у пациентов, входивших в другие две группы (принимавшие три таблетки одновременно и плацебо), содержание витаминов в сыворотке крови достоверно не изменялось (рис. 2).

Рис. 2. Концентрация витаминов в крови после 20 дней применения витаминно-минерального комплекса при одновременном и раздельном приеме 3-х таблеток



БЕЗОПАСНОСТЬ

Все пациенты указывали на приятный вкус этого витаминно-минерального комплекса, препарат не вызывал аллергии и обострения аллергических заболеваний. При применении витаминно-минерального комплекса «АЛФАВИТ Школьник» не отмечалось также каких-либо нежелательных (побочных) реакций. Проведенное исследование подтверждает необходимость учета взаимодей-

109



АлфаВИТ®
Витаминно-минеральные комплексы
для детей

- Состав и дозировки учитывают особенности детского организма и российские природно-социальные условия.
- Созданы с учетом взаимодействия компонентов, что делает их прием до 2 раз эффективнее однотаблеточных комплексов*.
- Выпускаются в форме жевательных таблеток с фруктовым вкусом, не содержат искусственных красителей.

Признаны самыми безопасными
витаминно-минеральными
комплексами для детей**



www.akvion.ru
www.alphavit.ru

* Подтверждено результатами рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, Громов И.А., Намазова Л.С. – НЦЗД РАМН, – 2009.
** Подтверждено результатами анкетирования «Витаминно-минеральные комплексы для детей», проведенного среди родителей в 9 городах России (более 9000 опрошенных), См.: Ключников С.О. Витаминно-минеральные комплексы для детей: итоги анкетирования родителей в девяти городах России // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2007. – Т. 86. – № 5.

реклама





ствия микронутриентов между собой и актуализирует применение данного комплекса у детей с отягощенным аллергоанамнезом [19]. Это подтверждено многоцентровым исследованием витаминно-минеральных комплексов для детей, проходившим под руководством кафедры детских болезней № 3 РГМУ (Москва). Опрос 9000 родителей из 9 городов России показал, что при приеме детских витаминно-минеральных комплексов серии «АЛФАВИТ» побочные реакции возникают в 2 раза реже, чем при приеме других комплексов, при этом указанные реакции наблюдаются лишь у 7% детей [20].

Таким образом, недостаток или отсутствие витаминов в организме приводит к нарушению обмена веществ,

снижению физической и умственной работоспособности, быстрой утомляемости, отрицательно сказывается на росте и развитии детей. Полноценное и разнообразное питание является основой профилактики дефицита витаминов у детей различного возраста. Поливитаминные препараты можно рекомендовать как для профилактики, так и для лечения витаминodefицитных состояний. Однако следует помнить, что при бесконтрольном приеме витаминных препаратов в больших дозах могут развиваться гипervитаминозы, которые в ряде случаев не менее опасны для здоровья детей, чем гиповитаминозы. При назначении детям поливитаминных препаратов необходимо использовать исключительно «детские» формы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вельтищев Ю.Е., Ермолаев М.В., Ананенко А.А., Князев Ю.А. Обмен веществ у детей. — М.: Медицина, 1983. — 464 с.
2. Спиричев В.Б. О витаминной обеспеченности населения СССР и о мерах по ее улучшению / Здоровье и болезнь. — М., 1990. — С. 198–199.
3. Скальный А.В., Тармаева И.Ю., Скальная М.Г., Решетняк А.А. Питание и элементный статус детского населения Восточной Сибири. — М., Иркутск, 2008. — 292 с.
4. Тутельян В.А., Алексеева И.А. Витамины антиоксидантного ряда: обеспеченность населения и значение в профилактике хронических заболеваний // Клиническая фармакология и терапия. — 1995. — Т. 4, № 1. — С. 90–92.
5. Щеплягина Л.А., Нестеренко О.С., Курмачева Н.А., Марченко Т.К. Информационное письмо. Питание и коррекция витаминной и минеральной недостаточности у детей и матерей. — М., 2000. — 16 с.
6. Василовский А.М. Гигиеническая оценка питания школьников северных малых городов Красноярского края. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Кемерово, 2006. — С. 22.
7. Семенова В.Н., Шаропута В.М., Мишина С.В. Здоровое питание населения России / Материалы VII Всероссийского конгресса. — М., 2003. — С. 468–469.
8. Стенникова О.В., Левчук Л.В., Санникова Н.Е. Проблема витаминной обеспеченности детей школьного возраста в современных условиях // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 4. — С. 62–67.
9. Анциферов М.Б. Йоддефицитные заболевания в России и их профилактика // Medical market. — 1999. — Т. 32, № 2. — С. 10–12.
10. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. — М., 2002.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей, 14-е изд. — М.: Новая волна, 2000.
12. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. — М., 2003. — С. 9–19.
13. Lind T., Lonnerdal B., Stenlund H. et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc // Am. J. Clin. Nutr. — 2003. — V. 77, № 4. — P. 883–890.
14. Dewey K.G., Domellof M., Cohen R.J. et al. Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras // J. Nutr. — 2002. — V. 132, № 11. — P. 3249–3255.
15. Дегтева Г.Н., Крылов И.А. Применение витаминно-минерального комплекса АЛФАВИТ Детский сад в аспекте подготовки детей дошкольного возраста к обучению в школе // Практика педиатра. — 2009. — № 3. — С. 67–69.
16. Громов И.А., Галеева Е.А., Намазова Л.С., Торшхоева Р.М. Опыт применения витаминно-минеральных комплексов у детей // Педиатрическая фармакология. — 2009. — Т. 6, № 2. — С. 37–40.
17. Roughhead Z.K., Zito C.A., Hunt J.R. Inhibitory effects of dietary calcium on the initial uptake and subsequent retention of heme and nonheme iron in humans: comparisons using an intestinal lavage method // Am. J. Clin. Nutr. — 2005. — V. 82, № 3. — P. 589–597.
18. Громова О.А., Ребров В.Г., Галицкая С.А., Гришина Т.Р. Профилактика В-гиповитаминозов у школьников в период интенсивных физических нагрузок // Вопросы современной педиатрии. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 60–67.
19. Ziegler E.E., Filer L.J. Present knowledge in nutrition (7th edition) eds. — ILSI Press, Washington, DC, 1996.
20. Ключников С.О. Витаминно-минеральные комплексы для детей: итоги анкетирования родителей в девяти городах России // Педиатрия. Журнал им. Сперанского. — 2007. — Т. 86, № 5. — С. 58–63.

Из истории медицины



Николай Петрович Гундобин

Николай Петрович Гундобин родился 30 ноября 1860 г. в городе Шуе. После окончания с золотой медалью гимназии в 1880 г. Н.П. Гундобин поступил на медицинский факультет Московского университета, который успешно закончил в 1885 г. и далее в течение года работал экстерном во Владимирской, Ольгинской детских больницах Москвы и в течение 3-х лет — ординатором в детской клинике проф. Н.А. Тольского. За время работы в клинике Николай Петрович опубликовал целый ряд ценных статей по разным разделам педиатрии, свидетельством чего является двукратное упоминание его работ в труде Н.Ф. Филатова «Семиотика и диагностика детских болезней». В марте 1889 года Н.П. Гундобин переезжает в Петербург. Уже в апреле 1891 г. Николай

Петрович защищает докторскую диссертацию «Строение кишечника у детей», выполненную под руководством крупного петербургского патологоанатома Н.В. Ускова. Параллельно Н.П. Гундобин проводит работу по изучению изменений крови у новорожденных и детей грудного возраста. Результаты этого исследования в последующем были отражены в труде «О морфологии и патологии крови детей» (1892). Впервые в мире Н.П. Гундобинным было установлено, что для детей этого возраста характерен лимфоцитоз, а также характер изменений крови, в том числе лейкоцитарной формулы, при наиболее распространенных заболеваниях у грудных детей. Эта работа — одна из первых по детской гематологии.

Продолжение на стр. 123

О.А. Громова^{1, 2}, В.Г. Ребров¹

¹ Ивановская государственная медицинская академия

² Российский спутниковый центр Института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

Витаминодефициты у детей в осенний период

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 01.08.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

Субоптимальная обеспеченность витаминами широко распространена среди детей. Ее выраженность в значительной степени определяется сезоном, и с началом осени формирование недостаточности витаминов происходит особенно активно. Важность коррекции этих состояний продиктована тем, что большинство витаминов являются водорастворимыми и не могут накапливаться в организме. Применение поливитаминных комплексов позволит достичь адекватной компенсации имеющейся витаминной недостаточности и предупредить ее развитие в будущем.

Ключевые слова: дети, витамины, недостаточность, сезон.

111

Не смотря на то, что только минуло лето — этот, казалось бы, благополучный с точки зрения обеспеченности витаминами период времени года, — нам необходимо следить за тем, чтобы их поступало в достатке. Например, 100 г абрикосов обеспечивают суточную потребность в витамине Е лишь на 20%, клубника в витамине С — на 50%, дыня — на 20%, перец в β-каротине и витамине Е — на 20%, зеленый горох в витамине С — на 20% и т.д. С другой стороны, 100 г черной смородины могут обеспечить суточную потребность в витамине С на 100%, суточную потребность в витамине Е в полном объеме могут обеспечить 100 г кедровых орехов. Вместе с тем, для восполнения суточной потребности в витамине С придется употребить в пищу до 2–2,5 кг яблок, в витамине А — до 1,5 кг моркови, в витамине Е — до 1,5 кг арахиса. Осенью и, особенно, зимой обеспеченность витаминами из продуктов питания снижается еще в большей степени,

в том числе и за счет естественного уменьшения разнообразия и доступности фруктов и овощей.

Степень выраженности дефицита витаминов зависит от многих факторов; при глубокой недостаточности микронутриентов возможны ярко выраженные, отчетливые клинические проявления. Умеренный или слабо-выраженный гиповитаминоз, не имеющий манифестных симптомов, также может приводить к различным патологическим состояниям или усугублять их тяжесть. Повышенный риск развития гиповитаминозных состояний существует у детей раннего возраста и подростков в период наиболее интенсивного роста; у детей, занимающихся спортом и имеющих высокие физические нагрузки; с острыми инфекционными заболеваниями вирусной этиологии; при низком социально-экономическом уровне, поэтому целесообразно дополнять недостаток витаминов качественными поливитаминными препаратами.

О.А. Gromova^{1, 2}, V.G. Rebrov¹

¹ Ivanovo State Medical Academy

² Russian Satellite Center of Institute of Microelements, UNESCO, Moscow

Vitamins' deficiency in children during autumn

Suboptimal provision with vitamins is widely spread among children. Its significance, to a considerable degree, is determined by season, and the most active forming of vitamins' insufficiency occurs in the beginning of autumn. The necessity of correction of these states is assigned with the fact that the most of the vitamins are water-soluble, and organism can't accumulate it. The administration of vitamin complexes allows achieving proper compensation of present vitamins' insufficiency, and to prevent its development in future.

Key words: children, vitamins, insufficiency, season.



Большинство витаминов являются водорастворимыми и не могут накапливаться в организме. Попадая в кровоток, они быстро всасываются и независимо от дозы в течение 1–3 ч выводятся с мочой. Для обеспечения длительного воздействия витаминов на организм необходимо создание пролонгированной формы препарата. Пролонгирование действия витаминных препаратов может быть достигнуто путем включения витаминов в микрокапсулы и их связывания в специальной основе для постепенного выделения, которое обеспечивает 8–12-часовое всасывание. Процесс производства витаминов высокотехнологичен: он гарантирует не только высокую чистоту, но и хорошую, строго контролируемую сохранность витаминов. Так, витамин С в составе витаминных препаратов значительно более сохранен, чем в зимних овощах и фруктах, а тем более в вареных, жареных и консервированных продуктах.

Известно, что при стрессе, в том числе и школьном, потребность в витаминах возрастает. Подтверждение этому, в частности, получено при изучении стресса, обусловленного полостной операцией у ребенка [1]. В работе К. Masumoto и соавт. оценивали содержание тиамина в крови детей, перенесших полостную операцию. Было установлено, что в группе детей, употреблявших пищу с недостатком витамина В₁, его наличие в крови было пониженным и постепенно продолжало уменьшаться. У детей с нормальной витаминизацией пищи уровень тиамина крови не снижался. Авторы исследования полагают, что в послеоперационном периоде дети нуждаются в дополнительном приеме витамина В₁ [1].

Несмотря на успехи в профилактике дефицита витамина D, рахит у детей продолжает диагностироваться. Например, при наблюдении за 305 детьми в возрасте до 3 лет (Турция), госпитализированными в стационар, дефицит витамина D и рахит были диагностированы в 8% случаев. При этом у детей с рахитом было явным неполноценное питание с витаминным дефицитом [2].

Эпидемиологические исследования в России показывают значительную распространенность гиповитаминоза у детей (см. рис.) [3, 4].

При хронических заболеваниях у госпитализированных взрослых и детей полигиповитаминозы, независимо от сезона, возраста и места жительства, весьма рас-

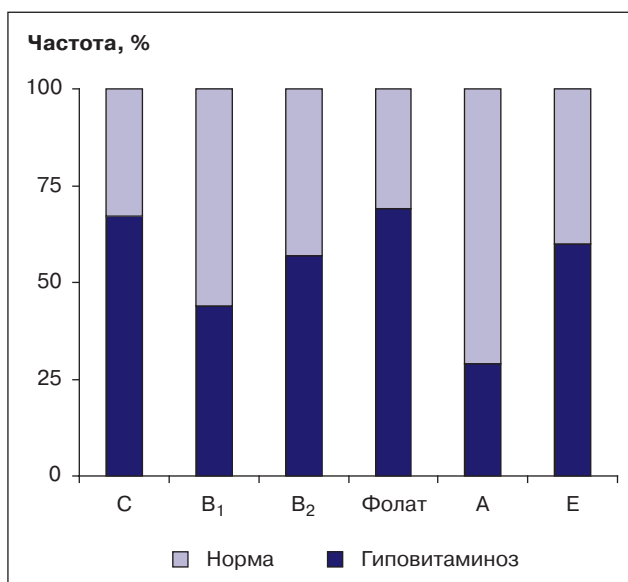
пространены и обусловлены пищевой недостаточностью витаминов. Чаще всего выявляется гиповитаминоз В и А. Например, в некоторых областях Литвы в зимне-весенний период изучение обеспеченности школьников аскорбиновой кислотой, β-каротином, витаминами В₁, В₂ и В₆ (в сыворотке крови) показало наличие гиповитаминоза по всем указанным позициям [6]. Вместе с тем, известно, что любой путь витаминизации, включая обогащение витаминами продовольственных продуктов, способствует нормализации показателей витаминов и более быстрому излечению от основного заболевания [5].

Поливитаминозы у детей не редки. В одном из исследований было установлено, что частота полигиповитаминоза С, В₂, В₆, А, Е была обусловлена алиментарными факторами, а не нарушенным метаболизмом витаминов [7]. При исследовании достаточности витаминов у молодых баскетболистов (31 обследованный в возрасте 14–16 лет) был обнаружен дефицит витаминов группы В, у 59% девочек и 77% мальчиков, а дефицит витамина Е — соответственно, в 24 и 54% случаев. Почти у всех был недостаток каротиноидов, но нормальное содержание витаминов С. В целом, девочки были лучше обеспечены витаминами, чем мальчики. Ежедневное применение поливитаминных комплексов с содержанием в них до 10 витаминов, липоевой кислоты и метионина привело к нормализации биохимических показателей витаминной обеспеченности [8]. R. Edgar Hope-Simpson предположил, что «сезонность» гриппозных эпидемий (а также, естественно, и острых респираторных вирусных инфекций) обусловлена солнечной радиацией и, как следствие, интенсивностью выработки в коже витамина D в летнее время. Активированный витамин D₃ — 1,25(OH)₂D — стероидный гормон, способный модулировать иммунные реакции человека, стимулируя активность мощных антибактериальных пептидов, которые находятся в нейтрофилах, моноцитах, в естественных клетках-киллерах и эпителиальных клетках, защищая, таким образом, дыхательный тракт от инфекций; при недостатке витамина D (осень, зима, весна) антивирусная защита слабеет. Полагают, что именно недостаток витамина D является «разрешающим фактором» и так называемым «сезонным стимулом Хоуп-Симпсона», а традиционный рыбий жир (иными словами, «масло печени трески») остается надежным профилактическим средством [9].

Обращая особое внимание на витаминпрофилактику, нельзя забывать о качественном, сбалансированном питании детей. Важность полноценного их питания подтверждается наблюдением за 2 группами учащихся (всего — 145 детей), одна из которых дополнительно в течение 2 мес получала полноценное питание, составляющее 25–30% суточной нормы. Результаты исследования показали, что у детей основной группы содержание в крови тиреотропного гормона, гемоглобина в эритроцитах, кальция, кобаламина и креатинина в крови было выше, чем в контрольной [10].

Лечебный эффект витаминотерапии при гиповитаминозах у детей и подростков подтвержден многочисленными исследованиями как в России, так и за рубежом. Об этом свидетельствуют публикации, цитированные в базе данных MEDLINE, и в других информационных базах. Можно говорить о 3-х поколениях витаминных препаратов: 1-е — моноформы (например, аскорбиновая кислота), 2-е — витаминеры (например, сочетающие витамин В₁₂ и фолаты), 3-е — комплексы с микроэлементами и подобными витамину веществами (например, «Пиковит»). Несомненно, важен индивидуальный подход в проведении витаминотерапии в педиатрии.

Рис. Гиповитаминозы у детей (результаты популяционного исследования, более 7 тыс. детей)



Пиковит®

Витамины и минералы для успеха Вашего ребенка.



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.

www.krka.ru

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.»

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



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



Таблица. Содержание витаминов в таблетках, покрытых оболочкой («Пиковит форте»)

Витамины	Доза в 1 таблетке
Ретинол (в форме ретинила пальмитата)	5000 ME
Холекальциферол	400 ME
Аскорбиновая кислота	60 мг
Никотинамид	20 мг
α-токоферола ацетат (в форме α-токоферила ацетата)	15 мг
Кальция пантотенат	10 мг
Пиридоксина хлорид	2 мг
Рибофлавин	1,7 мг
Тиамин нитрат	1,5 мг
Фолиевая кислота	400 мкг
Цианокобаламин	6 мкг

Например, линия «Пиковита» представлена препаратами, учитывающими возраст и потребности детского организма: 1–3 года — сироп; от 3 лет и старше — «Пиковит комплекс», 4–7 лет — таблетки, покрытые оболочкой; 5 лет — «Пиковит плюс»; 7–14 лет — «Пиковит форте». Последний содержит 11 наиболее важных витаминов в количествах, соответствующих рекомендуемой суточной дозе для детей в возрасте от 7 лет и старше (см. табл.). «Пиковит форте» рекомендуется к применению у детей при повышенной потребности организма в витаминах: повышенных физических нагрузках и снижении концентрации внимания на фоне повышенного утомления у детей школьного возраста.

Необходимо отметить следующее.

Витамин А предупреждает «куриную слепоту» и заболевание кожи («юношеские прыщи»), когда процесс прогрессирует; усиливает иммунитет, защищает организм от простудных заболеваний. Этот витамин необходим для формирования костей и зубов, а также имеет большое значение в усвоении жиров и белков.

Витамин В₁ усиливает энергию, рост, способность к обучению; помогает организму в продуцировании соляной кислоты, образовании клеток крови, углеводном обмене.

Витамин В₂ облегчает поглощение кислорода тканями организма. Он необходим для формирования эритроцитов, продукции антител, клеточного дыхания, роста, усвоения жиров и белков.

Никотиновая кислота (никотинамид) помогает нервной системе, метаболизму жиров, белков, углеводов.

Пантотеновая кислота необходима для продукции стероидов надпочечниками, превращения жиров, белков, углеводов, как компонент коэнзима А, а также может помочь в лечении депрессии и тревожных состояний.

Пиридоксин (витамин В₆) участвует во многих функциях организма. Обязательный компонент для нервной системы и синтеза ДНК и РНК. Он также необходим для продукции соляной кислоты, всасывания жиров и белков.

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) важен для формирования и устойчивости клеток организма к негативному воздействию внешней среды, необходим для улучшения пищеварения, лучшего усвоения пищи, синтеза белков, профилактики анемии, помогает в синтезе жиров.

Фолиевая кислота необходима для образования эритроцитов и продукции ферментов. Она принимает участие в обмене белков, регулирует эмбриональное и зародышевое развитие нервных клеток. Относясь к пище для мозга, фолиевая кислота помогает при депрессиях и тревожных состояниях.

Витамин С вместе с **витамином Е** относятся к антиоксидантам. Эти витамины усиливают иммунитет, функцию надпочечников, восстанавливают ткани и обеспечивают нормальный рост зубов и здоровые десна. Они необходимы для образования коллагена, улучшения процессов заживления и продукции антистрессовых гормонов. Необходимы растущему организму!

Витамин D принимает участие в кальциево-фосфорном обмене, усвоении и утилизации. Необходим для нормального формирования костей и зубов. Другие функции этих микроэлементов включают усиление иммунитета и профилактику остеопороза.

Биотин поддерживает здоровье кожи, волос, сальных желез, усиливает гибкость и силу ногтей, помогает росту клеток, метаболизму углеводов, жиров, белков, предотвращает выпадение волос.

Таким образом, летний период не гарантирует полноценное обеспечение детского организма витаминами и даже осенью ребенку (школьнику) показан их дополнительный прием. В этой связи предпочтительно применение поливитаминных комплексов, позволяющих достичь адекватной компенсации имеющейся витаминной недостаточности и предупредить ее развитие в будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Masumoto K., Esumi G., Teshiba R. et al. Need for thiamine in peripheral parenteral nutrition after abdominal surgery in children // J. Parenter. Enteral. Nutr. — 2009. — V. 33, № 4. — P. 417–422.
2. Tezer H., Siklar Z., Dallar Y. et al. Early and severe presentation of vitamin D deficiency and nutritional rickets among hospitalized infants and the effective factors // Turk. J. Pediatr. — 2009. — V. 51, № 2. — P. 110–115.
3. Любарев А.Е. Витамины // Биология. — 1998. — № 23. — С. 2–9.
4. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П. и др. Микро-нутриенты в питании здорового и больного человека. — М., Колос, 2002. — 423 с.
5. Piktelite O., Aleinik S., Iakushina L. et al. The provision of vitamins to school children in rural regions of Lithuania // Vopr. Pitan. — 1992. — № 4. — P. 32–35.
6. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминный статус человека при хронических неинфекционных заболеваниях // Вопросы питания. — 2003. — Т. 72, № 4. — С. 3–8.
7. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Обмен витаминов и обеспеченность ими больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Вопросы питания. — 2005. — Т. 74, № 4. — С. 41–45.
8. Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., Бекетова Н.А. и др. Обеспеченность витаминами подростков-баскетболистов // Вопросы питания. — 2004. — Т. 73, № 2. — С. 22–24.
9. Cannell J., Vieth R., Umhau J. et al. Epidemic influenza and vitamin D // Epidemiol. Infect. — 2006. — V. 134, № 6. — P. 1129–1140.
10. Horn P., Brandslund I., Schmedes A. et al. Effect of healthy school meal on selection of blood parameters // Ugeskr Laeger. — 2009. — V. 171, № 26. — P. 2174–2179.

Е.П. Карпова, Е.Е. Вагина

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Ирригационная терапия в педиатрической ринологии

Контактная информация:

Карпова Елена Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской оториноларингологии Российской медицинской академии последипломного образования

Адрес: 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, тел.: (495) 490-89-79

Статья поступила: 08.09.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

Рассмотрены основные проблемы, связанные с развитием ринита у новорожденных и детей грудного возраста, преимуществами применения ирригационной терапии у детей указанной возрастной группы с целью восстановления носового дыхания и профилактики заболеваний носа и носоглотки. Перечислены этапы проведения ирригационной терапии, охарактеризованы средства, оптимальные для ежедневной гигиены полости носа, описаны способы их применения.

Ключевые слова: новорожденные, дети грудного возраста, ринит, гигиена полости носа, ирригационная терапия.

115

Наиболее актуальной проблемой в работе как врачей-педиатров, так и оториноларингологов являются заболевания верхнего отдела дыхательных путей. Они занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости у детей, и наблюдаются у них, по данным разных авторов, в 25–50% [1–4].

Загрязненность и загазованность воздушной среды, ее бактериальная обсемененность, увеличение числа респираторных бактериальных и вирусных инфекций приводят к снижению специфической и неспецифической резистентности детского организма. В последние годы частота распространения заболеваний носа и околоносовых пазух у детей составляет 35–37%, из них 50% переходит в хроническую форму. Ежегодно количество таких больных увеличивается на 1,5–2% [5].

В детском возрасте среди заболеваний ЛОР-органов наиболее часто отмечается наличие аденоидных вегетаций [2, 6–8]. Персистирующие в аденоидной ткани патогенные бактерии и вирусы способствуют развитию воспалительных процессов в полости носа и околоносовых пазухах, а также распространению инфекции на среднее ухо [9–12].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении этих заболеваний у детей и подростков, число

их неуклонно растет. Поэтому важной социально-экономической задачей является изучение причин возникновения, разработки методов диагностики, лечения и профилактики этой патологии у детей и подростков. В конце XX века знания об этиологии и патогенезе оториноларингологической патологии, а также технологические возможности фарминдустрии обеспечили появление на рынке большого количества препаратов местного действия для лечения оториноларингологической патологии, что особенно было важно в педиатрической практике.

Среди препаратов местного действия для эндоназального применения на первое место вышли α -адреномиметики и топические глюкокортикостероидные препараты, обеспечивающие противоотечное и противовоспалительное действие. В качестве топической этиотропной терапии стали использовать растворы антибиотиков и антисептиков. Однако без предварительного туалета полости носа эффект от применения препаратов местного действия крайне незначителен. С целью санации слизистой полости носа часто используют соляные растворы. Промывание полости носа приводит к многократному разбавлению действующих на слизистую оболочку факторов (бактерий, аллергенов, триггеров

Ye.P. Carpova, Ye.Ye. Vagina

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Irrigational therapy in pediatric rhynology

The article describes main problems related to the development of rhinitis in newborns and infants. Authors consider the advantages of irrigational therapy in children under this age for the purpose of nasal breathing recover and prophylaxis of diseases of nose and nasopharynx. The stages of its fulfillment, the medications, optimal for the daily hygiene of nasal cavity are described.

Key words: newborns, infants, rhinitis, hygiene of nasal cavity, irrigational therapy.



и др.) и механическому ее очищению, что получило название элиминационной терапии. Лечебный эффект самого соляного раствора дал возможность внедрения термина «иригационная терапия». В настоящее время она является неотъемлемой частью лечения ринологической патологии в педиатрии, что отражено в таких международных согласительных документах, как EPOS 2007 и ARIA 2008 [13, 14]. Применение иригационной терапии рекомендовано также при воспалительных заболеваниях уха и носоглотки.

Иригация полости носа один из самых древних методов лечения и профилактики простудных заболеваний. Впервые промывание носа стали проводить йоги в древней Индии около 3000 лет назад, где эта процедура получила название «Джала Нети». В качестве емкости использовался небольшой медный чайник — «Нети пот», а воду брали из реки Ганг. Надо отметить, что подобные процедуры применяются в Индии и в настоящее время. В античной Европе особое внимание уделялось действию морского воздуха при лечении патологии дыхательной системы, что было отмечено еще в трудах Гиппократ и Галена. История современной иригационной терапии началась в 30–40-х годах XX века с работ Альфреда Ласквича и Альберта Проетца. В отечественной оториноларингологии наиболее значимым в систематизации и разработке новых методов промывания носа являются труды А.И. Кюлева, который выделил следующие процедуры:

- носовое орошение;
- назальный душ;
- ретроназальный душ;
- назофарингеальные ванночки;
- назофарингеальное аспирационное промывание;
- промывание носа методом перемещения по Proetz.

С появлением на отечественном фармрынке современных готовых соляных растворов в устройствах, обеспечивающих мелкодисперсное распыление жидкости в носу, большинство из этих процедур стало историей. Однако широкое применение сохранил оригинальный метод носового душа, который был предложен А.И. Кюлевым с применением кружки Эсмарха. В.С. Козлов предложил промывание носа с использованием системы для внутривенных капельных вливаний с присоединенной оливой, конгруэнтной ноздре пациента.

Носовой душ позволяет механически удалить патологический секрет из полости носа и носоглотки. Кроме того, при промывании осуществляется массаж слизистой оболочки полости носа и ткани гипертрофированной глоточной миндалины. Методика очень проста и экономически доступна при лечении стационарных больных с ринологической патологией дошкольного и школьного возраста. Развитие и клиническое течение оториноларингологических заболеваний у новорожденных и грудных детей существенно отличается от течения патологии у детей других возрастных групп [3, 4, 11, 15, 16]. Размеры полости носа у новорожденных и грудных детей относительно небольшие. Вследствие недоразвития лицевого скелета полость носа у них короче, уже и расположена ниже, по сравнению с детьми других возрастных групп. Наряду с малыми размерами полости носа имеет значение сужение носовых ходов, закрытых хорошо развитыми носовыми раковинами. Нижние носовые раковины плотно прилегают ко дну полости носа. Вследствие этого нижние носовые ходы малопроеходимы для воздуха. Верхние и средние носовые ходы практически не выражены, дети вынуждены дышать через узкий общий носовой ход. В данной возрастной группе часто встречается выраженное затруднение носового дыхания, особенно при

скоплении слизистого секрета или корочек в полости носа [11, 17–19].

В результате несоответствия значительного объема носовых раковин узкой дыхательной области острый ринит у новорожденных и грудных детей протекает тяжело, с преобладанием общих симптомов и частым развитием осложнений. Слизистая оболочка полости носа у детей раннего возраста очень нежная, хорошо васкуляризована. Даже небольшое ее набухание (в узкой и маленькой полости носа) приводит к прекращению носового дыхания. Дети дышат часто и поверхностно. Сосание груди резко затруднено или невозможно, нарушается сон; ребенок беспокоен, масса тела снижается, возможно присоединение диспепсии и гипертермии. Дыхание через рот приводит к аэрофагии с метеоризмом, еще более затрудняющим дыхание и приводящим к нарушению общего состояния ребенка. При заложенности носа ребенок откидывает голову назад, чтобы было легче дышать (ложный опистотонус с напряжением родничка), возможны судороги [8, 9, 20, 21]. Для этой возрастной группы характерен так называемый задний насморк, обусловленный скоплением инфицированной слизи в задних отделах носа, связанный с затруднением отхождения секрета в носоглотку из-за особенности строения хоан [1, 3, 17].

Наиболее часто для аспирации назального секрета у новорожденных и грудных детей применяется резиновая спринцовка. Но при использовании данного аспиратора родители не сразу понимают как им пользоваться: сжимать или разжимать стенки для удаления слизи. Кроме того, процесс удаления выделений невозможно отследить из-за матовости (непрозрачности) стенок спринцовки. При использовании груши не всегда достигается ожидаемый эффект, аспиратор-груша обеспечивает однократное удаление, при этом сила удаления может быть как слишком сильной, так и недостаточной (слабой) для эффективной аспирации. Неконтролируемая интенсивность аспирации может привести к негативным последствиям. Вдувание воздуха в нос малыша, влечет за собой проталкивание выделений вглубь. Приспособление не обладает высокой степенью гигиены, так как требует тщательного промывания после каждого использования.

Системный подход к профилактике и лечению ринитов и заложенности носа предлагает линейка средств «Отривин Бэби». Комплекс разработан швейцарской фармацевтической компанией Новартис Консьюмер Хелс, обладающей обширным перечнем назальных препаратов для маленьких детей. «Отривин Бэби» специально предназначен для гигиены полости носа, облегчения дыхания и лечения ринита у новорожденных и детей до 2-х лет, и включает в себя капли для орошения полости носа (стерильный изотонический раствор хлорида натрия 0,74%, уровень pH которого близок к назальному секрету), 18 флаконов по 5 мл (3 блока по 6 штук), назальный аспиратор и сменные насадки к нему.

Капли для орошения полости носа «Отривин Бэби» применяются с целью:

- гигиены полости носа при острых и хронических простудных заболеваниях носа, при аллергическом рините;
- ежедневной гигиены — для сохранения защитных свойств слизистой оболочки в условиях повышенной сухости или загрязнения воздуха (в т.ч. при наличии кондиционера, отопления);
- профилактики инфекционных заболеваний носа и носоглотки, а также воспалительных процессов после оперативного вмешательства.

Способ применения аспиратора относительно прост и включает несколько этапов (см. рисунок):



Пользуясь идеями
самой природы,
поможем детским
носикам дышать.



www.otrivinbaby.ru

**Отривин
Бэби**

Наслаждаясь дыханием

Пока Ваш малыш совсем маленький, он не может сам высморкать свой носик. И тогда ему на помощь приходит природа.

Мы создали систему ухода за детскими носиками *Отривин Бэби*. Эта новая серия простых в применении продуктов специально разработана для очищения заложенного носика малыша.

Аспиратор *Отривин Бэби*, подобно хоботу слоненка, нежно устранил заложенность и освободит носик малыша. А для лучшего результата перед применением Аспиратора *Отривин Бэби* увлажните носик с помощью капель для орошения *Отривин Бэби* с пингвинчиками.

Теперь Ваш малыш и Вы снова сможете вздохнуть свободно.

РЕКЛАМА. Регистрационный номер - N-ФСЗ 2008/01133 от 17.03.2008



Рис. Устройство аспиратора «Отривин Бэби»



- 1) присоединить сменную насадку с фильтром к корпусу аспиратора.
- 2) вставить наконечник в один из носовых ходов ребенка.
- 3) осторожно втягивать воздух ртом через мундштук.

- 4) повторить процедуру для другого носового хода.
- 5) заменить использованную насадку во избежание повторного инфицирования.

Аспиратор имеет ряд преимуществ:

1. Легкость использования:
 - ввести насадку в носовой ход и осторожно втягивать воздух через мундштук для удаления выделений из носа;
 - результат процедуры хорошо виден за счет прозрачных стенок насадки.
2. Эффективность:
 - давление в насадке легко контролируется, что позволяет полностью удалить выделения из носовой полости ребенка.
3. Безопасность:
 - контролируемый мамой объем вдыхаемого воздуха делает процедуру аккуратной и легкой;
 - насадка не позволяет воздуху проникать внутрь носовой полости — только из нее.
4. Гигиеничность:
 - замена одноразовых насадок после каждого применения обеспечивают высокую степень чистоты процедуры.

Таким образом, комплекс «Отривин Бэби», имея ряд преимуществ по сравнению с известными ранее средствами, может быть рекомендован для широкого применения с целью гигиены полости носа, облегчения носового дыхания, лечения и профилактики инфекционных заболеваний носа и носоглотки, а также воспалительных процессов после оперативного вмешательства у новорожденных и детей до 2-х лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

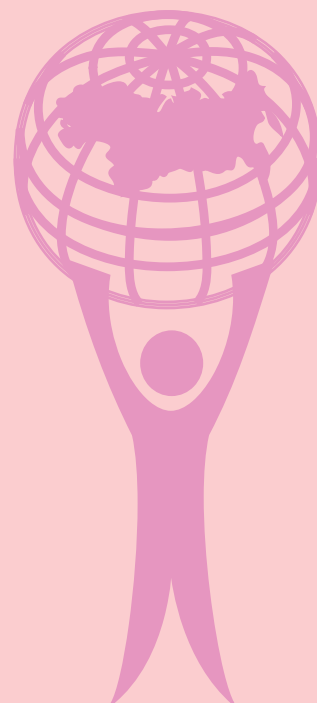
1. Карпова Е.П., Соколова М.В. Ирригационная терапия аллергического ринита у детей // Вестник отоларингологии. — 2007. — № 5. — С. 23–24.
2. Карпова Е.П., Божатова М.П. Лечебная тактика при обострении хронического аденоидита у детей // Вопросы практической педиатрии. — 2008. — Т. 3, № 1. — С. 85–88.
3. Карпова Е.П., Божатова М.П. Рациональные методы лечения ОРВИ у детей // Фарматека: медицинский журнал. — 2008. — № 19. — С. 89–92.
4. Bachmann G., Hommel G., Michel O. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. — 2000. — V. 257, № 10. — P. 537–541.
5. Лопатин А.С., Овчинников А.Ю., Свистушкин В.М. и соавт. Топические препараты для лечения острого и хронического ринита // Соп. Med. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 219–222.
6. Гаращенко М.В., Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И. Элиминационная терапия в профилактических программах сезонной профилактики гриппа и ОРВИ // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 1. — С. 52–56.
7. Friedman M., Vidyasagar R., Joseph N. A randomized, prospective, double-blind study on the efficacy of dead sea salt nasal irrigations // Laryngoscope. — 2006. — V. 116, № 6. — P. 878–82.
8. Garavello W., Di Berardino F., Romagnoli M. et al. Nasal rinsing with hypertonic solution: an adjunctive treatment for pediatric seasonal allergic rhinoconjunctivitis // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2005. — V. 137, № 4. — P. 310–314.
9. Лопатин А.С. Ирригационная терапия в ринологии // Рос. Ринол. — 2004. — № 3. — С. 25–31.
10. Baraniuk J.N., Ali M., Yuta A. et al. Hypertonic saline nasal provocation stimulates nociceptive nerves, substance P release, and glandular mucous exocytosis in normal humans // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1999. — V. 160. — P. 655–662.
11. Shoseyov D., Bibi H., Shai P. et al. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis // J. Allergy Clin. Immunol. — 1998. — V. 101, № 5. — P. 602–605.
12. Wolf G. Zur Regeneration des Zilienschlages humaner Flimmzellen // Laryngo-Rhino-Otologie. — 1991. — Bd. 70. — P. 552–555.
13. Thomas M., Yawn B.P., Price D. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps, 2007 — a summary // Prim Care Respir J. — 2008. — V. 17, № 2. — P. 79–89.
14. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2)LEN and AllerGen) // Allergy. — 2008. — Suppl. 63, № 86. — P. 8–160.
15. Keojampa B.K., Nguyen M.H., Ryan M.W. Effects of buffered saline solution on nasal mucociliary clearance and nasal airway patency // Otolaryngol Head Neck Surg. — 2004. — V. 131, № 5. — P. 679–682.
16. Tomooka L.T., Murphy C., Davidson T.M. Clinical study and literature review of nasal irrigation // Laryngoscope. — 2000. — V. 110, № 7. — P. 1189–1193.
17. Adam P., Stiffman M., Blake R.L. Jr. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with common cold or rhinosinusitis // Arch. Fam. Med. — 1998. — V. 7, № 1. — P. 39–43.
18. Cordray S., Harjo J.B., Miner L. Comparison of intranasal hypertonic dead sea salinespray and intranasal aqueous triamcinolone spray in seasonal allergic rhinitis // Ear Nose Throat J. — 2005. — V. 84, № 7. — P. 426–430.
19. Wabnitz D.A., Wormald P.J. A blind, randomized, controlled study on the effect of buffered 0.9% and 3% sodium chloride intranasal sprays on ciliary beat frequency // Laryngoscope. — 2005. — V. 115, № 5. — P. 803–805.
20. Ryttilä P.H., Lindqvist A.E., Laitinen L.A. Safety of sputum induction in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. — 2000. — V. 15. — P. 1116–1119.
21. Seppä M., Schweri T., Hausler R. Comparative randomized clinical study of tolerability and efficacy of Rhinomer Force 3 versus a reference product in post-operative care of the nasal fossae after endonasal surgery // J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. — 1996. — V. 58, № 2. — P. 87–92.



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»**

Торжественное заседание Ученого совета, посвященное празднованию 246-летия со дня основания Научного центра здоровья детей РАМН

25.09.2009 в Научном центре здоровья детей РАМН состоялось Торжественное заседание Ученого совета, посвященное празднованию 246-летия со дня основания учреждения.

120

Директор НЦЗД РАМН, академик РАМН А.А. Баранов поздравил коллектив и гостей с днем рождения Центра, отметив, что прошедший год ознаменовался многими важными событиями, и назвал одним из достижений выход отечественной педиатрии на новый уровень на международной арене.

Заседание началось актовой речью «Клиническая биохимия — педиатрической науке и практике (важнейшие итоги научно-практической деятельности лаборатории биохимии НЦЗД РАМН за последние 10 лет)», с которой выступил профессор Михаил Иванович Баканов, заведующий лабораторией клинической биохимии Центра.

Второй год подряд директор А.А. Баранов вручал учрежденные к 245-летию юбилею центра дипломы «Почетный профессор НЦЗД РАМН». Этой чести были удостоены академик Е.М. Лукьянова (Украина), профессор Л.В. Чистова, профессор Й. Эрих (Германия).

В ответной речи профессор Й. Эрих, хорошо знакомый большинству участников заседания по выступлениям на педиатрических конгрессах, поблагодарил за высокую оценку его усилий по сближению европейских и российских детских врачей и отметил новую историческую тенденцию — сотрудничество между Россией и Германией, бывшими противниками во Второй мировой войне. Отдельно профессор Эрих обратил внимание присутствующих на международное значение прошедшего в Москве в июле 2009 г. IV Европейского конгресса педиатров, давшего новые направления и перспективы развития европейской педиатрии, и высоко оценил вклад академика А.А. Баранова и сотрудников НЦЗД РАМН в успех этого мероприятия.

После столь эмоционального выступления собравшиеся, большинство из которых приняли активное участие в организации и проведении последнего Европейского конгресса педиатров, с удовольствием посмотрели документальный фильм, освеживший в памяти самые яркие моменты форума.

Заместитель директора Департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздравсоцразвития РФ О.В. Чумакова огласила Приказ о награждении за подготовку и успешное проведение IV Европейского конгресса педиатров Почетными грамотами Министерства здравоохранения и социального развития РФ Е.В. Антоновой, О.В. Комаровой, А.Г. Тимофеевой и вынесении благодарностей Л.М. Рошало и В.И. Смирнову.

В 2009 г. по предложению администрации Центра была учреждена еще одна награда — Диплом «Почетный сотрудник НЦЗД РАМН». По представлению профсоюзного комитета Научного центра здоровья детей РАМН им были награждены 4 сотрудника, отдавших работе в Центре более 40 лет — Ф.Х. Бургантинова — санитарка психоневрологического отделения; Б.З. Воронова — научный сотрудник НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков; Н.А. Морозова — главный врач Консультативно-диагностического центра НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения; Н.П. Ткачук — старшая медицинская сестра нефрологического отделения, а также С.Э. Шляхтина, проработавшая более 50 лет старшим научным сотрудником научно-организационного отдела.

Почетные грамоты Министерства здравоохранения и социального развития РФ за многолетний добросовестный труд вручены Т.А. Гавриловой и О.В. Кожевниковой. Приятной неожиданностью для членов Ученого Совета стало поздравление главного редактора журнала «Медицинский совет» С.В. Камзоловой в адрес победительницы ежегодного Конкурса работ молодых ученых, проводимого журналом. Ею стала председатель Совета молодых ученых НЦЗД РАМН, научный сотрудник отделения стационарозамещающих технологий и семейной реабилитации Института профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН Е.А. Вишнева, которой были вручены памятный диплом и сувенир.

ОРЕНСИЯ —

**время новых возможностей
терапии РА**



 **ОРЕНСИЯ**
(абатацепт)
Откройте новые возможности

День борьбы с артритом

12 октября во всем мире отмечается Всемирный день борьбы с артритом (World Arthritis Day). Этот праздник с грустным оттенком был утвержден Европейской противоревматической лигой (EULAR) еще в прошлом веке, но в нашей стране этот день отмечали лишь второй раз. В нашей стране насчитывается около 18 тыс. детей с этим заболеванием. Казалось бы, их не так много. Между тем, ювенильный ревматоидный артрит — одна из тех болезней, которая может привести малышей к пожизненной инвалидности. И чем младше заболевший ребенок, тем тяжелее протекает болезнь. Несмотря на весь прогресс медицинской науки, многие больные всю жизнь остаются инвалидами и нуждаются в постоянной помощи и поддержке.

Всемирный день борьбы с артритом — пожалуй, единственный шанс для этих людей заявить о себе, привлечь внимание к своим проблемам. Показать и рассказать, насколько им тяжело. Не дай Бог никому прожить хотя бы один день так, как живут эти дети. Но несмотря ни на что, эти несчастные ребятки не унывают и все равно остаются детьми: с мечтами, улыбками и верой в будущее. Маленькие художники рисуют лето, солнце, маму — так же, как их здоровые ровесники.

Прекрасным способом отвлечь их от болезней и, наоборот, привлечь внимание тех, кто может помочь, стал концерт, который состоялся перед Днем борьбы с артритом в Научном центре здоровья детей РАМН для маленьких пациентов ревматологического отделения. Сам концерт проходил под лозунгом «Я и моя будущая профессия». Для ребят с ограниченными возможностями выбор будущей специальности — задача намного более сложная, чем для обычных людей: им тяжело работать наравне со здоровыми. Поэтому среди лечащихся там детишек наиболее популярны творческие профессии: актеров, врачей, художников, музыкантов...

Открывали праздник (для больных детей день борьбы с их болезнью — самый настоящий, радостный и светлый праздник) профессор, заместитель директора НЦЗД РАМН по научной работе **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова** и заведующая ревматологическим отделением НЦЗД РАМН, профессор **Екатерина Иосифовна Алексеева**. Избегая длинных речей, они просто пожелали своим пациентам самого главного — исполнения желания быть здоровыми! Затем с экрана к ребятам обратились Сергей и Ирина Безруковы, они не смогли присутствовать и записали видеобращение. Ирина Безрукова, кстати, член Попечительского совета общественной организации «Возрождение», которая помогает больным детям, в частности — проведением подобных мероприятий.

Зато в гости к ребятам пришли известные и популярные артисты: Елизавета Арзамасова и Мирослава Карпович («Папины дочки»), Денис Косяков («Убойная лига» и «Убойной ночи» на ТНТ), Александра Негина («Универ»), лауреаты государственной премии «Овация» московский эстрадный балет «Viva Dance», солист мюзикла «Монте-Кристо» Вадим Мичман, чемпион мира по битбоксингу Вахтанг, лауреаты Всероссийского конкурса «Москва-транзит» группа «Невесты», чемпион России по черлидингу команда «Все звезды», клоун Борис, музыкальный квартет «Exclusive», группа «неСтрелки», певица Полина Гриффитс и популярный телеведущий Арчи. Они целый день занимали детишек музыкой, танцами и конкурсами... А где конкурсы, там и призы! Представляете, как приятно маленькому мальчику получить подарок из рук любимой актрисы, которую он буквально вчера видел по телевизору?

Так как Всемирный день борьбы с артритом в этом году проходит под лозунгом «Давайте работать вместе» («Let's work together»), большинство конкурсов было посвящено выбору будущих специальностей для пациентов. Детишкам выдали милицейские фуражки,



«Репка» в исполнении маленьких артистов



Выступает чемпион России по черлидингу команда «Все звезды»



строительные каски, шляпы охотников; подарили каждому по плюшевому бегемотику в «профессиональной одежде».

Раздав десятки автографов и сфотографировавшись со всеми желающими, дорогие гости уступили ребятам сцену. Маленькие актеры специально для них, а также для своих лечащих врачей поставили и сыграли спектакль по народной сказке «Репка». Тянем, потянем, вытянули! Даже такая маленькая сценка была очень трогательной: ведь вытянуть что-то большое действительно можно только вместе. Актеры, врачи и родители аплодировали со слезами на глазах.

Завершился праздник красочным фейерверком из бабочек — детишки в восторге ловили их по всему залу. Вот тут-то и пригодились фуражки, каски и остальные головные уборы: с их помощью вести «охоту» на бабочек было значительно интереснее. Родители только умилялись, глядя, как их сыновья и дочери, позабыв о боли и страдании, резвились на празднике. Они еще долго будут вспоминать о нем с теплотой, глядя на фотографии и подарки.

С этого года Россия — полноправный член всемирного общества не равнодушных к жизни больных ревматическими болезнями малышей. Благодаря совместной работе врачей, общественных организаций, органов власти, известных актеров и звезд шоу-бизнеса о проводимых у нас в стране акциях узнали дружественные организации мира, и флаг Российской Федерации теперь есть на официальном сайте Всемирного дня борьбы с артритом (www.worldarthritisdays.org).

О важности и необходимости подобных мероприятий можно говорить бесконечно, однако главное — действительно понимать, что наряду с медицинским



В гости к ребятам пришли звезды шоу-бизнеса и кино

аспектом проблем, связанных с детскими ревматическими болезнями, всех нас должны беспокоить психологическая и социальная составляющие. Ведь кто, если не мы — взрослые, должны прикладывать максимум усилий, чтобы сделать простые детские мечты ближе к реальности, помочь этим ребятам избавиться от боли и вернуть им радость жизни. Только наша совместная работа способна открыть для этих детей дорогу в будущее, где они обязательно выберут себе достойную профессию.

Антон Иванов

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

123

Из истории медицины

Начало на стр. 110.

В ноябре 1897 г. — избран заведующим кафедрой детских болезней ВМА и экстраординарным профессором. Н.П. Гундобина по праву считают основоположником русской научной педиатрии, ибо за первые 8 лет его руководства кафедрой детских болезней на ней выполнено более 100 докторских диссертаций, обобщенных Николаем Петровичем в капитальном труде «Особенности детского возраста» (480 страниц), опубликованном в Санкт-Петербурге в 1906 г. Эта книга сразу же вошла в золотой фонд русской и мировой педиатрии, издана в Берлине на немецком языке в 1912 году и являлась настольной не только для русских но и для европейских педиатров на протяжении десятилетий, фундаментом пропедевтики детских болезней, ибо в ней впервые в мире подробно изложены возрастные анатомические и принципиальные физиологические особенности детского возраста. М.С. Маслов (1936) писал: «Несмотря на уже значительное развитие клинической педиатрии, как у нас, так и за границей, до него всегда чувствовалась шаткость и неустойчивость из-за отсутствия научного фундамента. Отдельные робкие попытки изучения анатомо-физиологических особенностей, в частности желудочно-кишечного тракта, конечно были и раньше, но изучение всего детского организма в возрастном аспекте во всей полноте впервые представлено только Николаем Петровичем. Он не только поставил задачу, он в небывало короткий срок выполнил. В этом его громадная заслуга перед педиатрией. Своими трудами он вывел рус-

скую педиатрию на путь самостоятельности, а не просто подражания за границей. С его именем данные русской педиатрии вошли в мировую научную сокровищницу и послужили и еще долго будут служить источником для понимания патологии и для развития новых работ в этом направлении». Еще будучи приват-доцентом, Н.П. Гундобин издает в 1896 году капитальное руководство «Общая и частная терапия болезней детского возраста», переиздававшееся в 1900 и 1907 годах. Историк педиатрии В.С. Вайль замечает, что «Столь подробного пособия (308 стр. в первом издании) в этом плане не было в то время ни в русской литературе, ни в западно-европейской». Анализируя отличия от существовавших в то время руководств, В.С. Вайль обращает внимание не только на огромное внимание Н.П. Гундобина к возрастным анатомо-физиологическим особенностям, но и на целый ряд его оригинальных представлений по принципиальным вопросам педиатрии как раздела медицинской науки, профилактики и лечения больных детей.

В докладе «Детская смертность в России и меры борьбы с нею» на 1 Российском педологическом съезде в июне 1906 года, подчеркивая, что «громадная смертность младенцев в крупных городах находит свое объяснение в условиях социальных и санитарных», Н.П. Гундобин однако сказал, что «выждать пока России дадут все права, необходимые для ее нормального развития и в то же время оставлять в этом ожидании гибнуть детей без помощи — будет безжалостно и преступно» (В.С. Вайль).

Н.П. Гундобин в 1904–1905 гг. был председателем Общества детских врачей Петербурга, активно участвовал в создании Союза борьбы с детской смертностью (1904 г.), был председателем отделения гигиены воспитания и образования, а также школьной гигиены Русского общества охраны народного здоровья (1900 г.), издал первую книгу по школьной гигиене («Школьная гигиена», 3 лекции для преподавателей начальных школ; СПб. 1902, 87 стр.), а также пользовавшуюся широкой популярностью у матерей научно-популярную книгу «Воспитание и лечение ребенка до семилетнего возраста» (1907, 1909, 1913 гг.). Николай Петрович активно перестраивал процесс преподавания и научной работы на кафедре детских болезней ВМА. В 1904 г., выступая с докладом в Обществе детских врачей, Николай Петрович подчеркивает «три главные задачи, выполнение которых лежит на каждом профессоре. Во-первых, деятельность чисто преподавательская; во-вторых нравственное влияние на слушателей и, в-третьих, не только лечение больных, но и как в клинике, так и в лаборатории, разработка научных вопросов, имеющих непосредственное отношение к данной специальности».

Н.П. Гундобин, оставив, по словам М.С. Маслова (1936), значительный след в мировой педиатрии, с чем невозможно не согласиться, и что подчеркивали все его многочисленные соратники и ученики. Умер Николай Петрович Гундобин 15 сентября 1908 года в Петербурге, похоронен на Никольском кладбище Александро-Невской лавры.



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), содержащий копию текста. Рукопись должна 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 надстрочные и подстрочные, прописные (М) и строчные (м) буквы, сходные по написанию цифры и буквы (О буква и О 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. Табуня 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

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Аллергология и иммунология (серия «Клинические рекомендации для педиатров»)



Под общей редакцией: А.А. Баранова, Р.М. Хаитова

Издание содержит клинические рекомендации по аллергическим болезням, патологии иммунной системы, а также вакцинации. Рекомендации подготовлены ведущими специалистами Союза педиатров России и другими профессиональными ассоциациями врачей на основе принципов доказательной медицины. Рассмотрены вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения atopического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы, алгоритм действия врача при неотложных аллергических состояниях. Представлены диагностические критерии основных форм иммунодефицитов и принципы их лечения. Помимо общих вопросов вакцинации, авторы акцентируют внимание на иммунопрофилактике наиболее «проблемной» категории пациентов — детей с аллергической патологией и иммунодефицитными состояниями. Книга предназначена практикующим врачам: педиатрам, терапевтам, аллергологам, дерматологам, иммунологам; студентам медицинских вузов, а также научным сотрудникам. Обращает на себя внимание качество издания.

Книга отпечатана на пластиковой бумаге «Полилит», которая является синтетическим материалом на основе полипропилена, обладающим повышенной прочностью, устойчивостью к влаге, теплу, химическим агентам (по сравнению с традиционной бумагой).

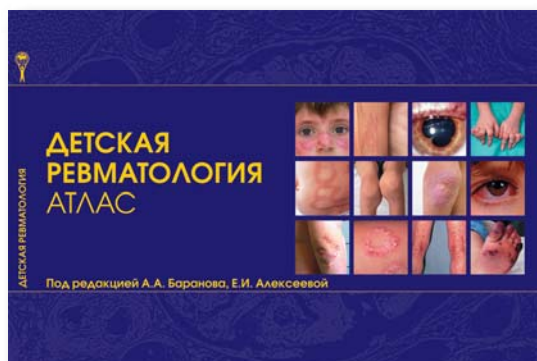
248 с., 2008 г.

Цена без учета доставки: 455 руб. (самовывоз)

Цена с учетом доставки, при заказе наложенным платежом: 592 руб.

Цена с учетом доставки, при заказе по предоплате: 546 руб.

Детская ревматология. Атлас



Под общей редакцией:

А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой

Атлас «Детская ревматология» посвящен одной из актуальных проблем педиатрии — ревматическим болезням у детей, распространенность которых неуклонно растет.

Атлас является первым в мире изданием по детской ревматологии. В нем представлено более 600 качественных цветных иллюстраций.

В атласе «Детская ревматология» представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении ревматических болезней у детей. Издание предназначено педиатрам, врачам общей

практики, терапевтам. Атлас также будет полезен преподавателям и слушателям системы послевузовского профессионального образования.

248 с., 2009 г.

Цена без учета доставки: 2600 руб. (самовывоз)

Цена с учетом доставки, при заказе наложенным платежом: 3380 руб.

Цена с учетом доставки, при заказе по предоплате: 3120 руб.



СКОРО В ПРОДАЖЕ!

Амбулаторная нефрология. Том 1 (серия «Амбулаторная педиатрия»)



Под общей редакцией: А.А. Баранова, Т.В. Сергеевой

Книга содержит основы этиологии, патогенеза, диагностики, дифференциального диагноза, клинических проявлений и лечения болезней органов мочевой системы у детей. Отдельная глава посвящена наиболее актуальному в настоящее время вопросу — вакцинации детей с патологией почек. Книга предназначена нефрологам, научным сотрудникам, участковым врачам-педиатрам, врачам общей практики; врачам-специалистам, оказывающим первичную медицинскую помощь детям; врачам дошкольных и общеобразовательных учреждений, студентам медицинских вузов, ординаторам и аспирантам педиатрических кафедр.

Аллергия у детей: от теории — к практике (серия «Современная педиатрия: от теории — к практике»)

Автор: Л.С. Намазова-Баранова

Монография посвящена наиболее распространенной форме нарушения иммунного реагирования детского организма — аллергии. Книга содержит сведения по истории вопроса, этиологии, патогенезу аллергии, а также описания наиболее распространенных клинических проявлений аллергических болезней, их диагностика, лечение, профилактика, реабилитация. Отдельно приведены современные представления о вакцинации детей с аллергией, подготовленные Союзом педиатров России и другими профессиональными ассоциациями врачей на основе принципов доказательной медицины. В монографии приведены также алгоритмы действия врача при неотложных аллергических состояниях.

Книга предназначена научным сотрудникам и практикующим врачам: педиатрам, терапевтам, аллергологам, дерматологам, иммунологам; студентам вузов и другим учащимся.

Для приобретения книг необходимо:

- Заполнить бланк заказа
 - Отправить заполненный бланк заказа удобным для Вас способом:
 - по факсу: (499) 132-72-04
 - по электронной почте: sales@nczd.ru
 - по почте: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, издательство Союза педиатров России
- Также можно сделать заказ по телефону: (499) 132-72-04

Бланк заказа

Убедительная просьба, заполнять бланк заказа печатными буквами.

Платательщик:	юридическое лицо ☐	физическое лицо ☐	
Выберите способ оплаты:	наложенный платеж ☐	предоплата ☐	наличными (курьером по Москве) ☐
ФИО/Полное название организации _____			
ФИО и должность руководителя для оформления договора (заполняется юр. лицами) _____			
ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____			
Почтовый адрес для доставки с индексом _____			
Телефон с кодом города _____ факс _____			
Адрес электронной почты _____			
Заказ (наименование книг и количество): _____			

Полную информацию о книгах и журналах Союза педиатров России Вы можете найти на сайтах: www.spr-journal.ru www.pediatr-russia.ru



ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ В ПЕДИАТРИИ

Официальное издание Союза педиатров России. Издаётся с 2009 г.

Периодичность выхода: 6 раз в год (1 раз в 2 месяца), объем 96 стр. **Тираж 5 000 экземпляров**

Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, **e-mail:** sales@nczd.ru



Главный редактор журнала –

доктор медицинских наук,
заведующий лабораторией
клинической иммунологии,
иммуногенетики и вирусологии
Научного центра здоровья
детей РАМН

Маянский Николай Андреевич



Целевая аудитория:

Практикующие педиатры всех специальностей, врачи функциональной и лучевой диагностики, сотрудники клинико-диагностических и научных лабораторий, преподаватели вузов, научные сотрудники.

Концепция журнала:

В журнале публикуются научно-практические работы, посвященные совершенствованию медицинской помощи детям в сфере инструментальной и лабораторной диагностики. Статьи ведущих специалистов отражают современные тенденции развития педиатрической медицины, которые направлены на повышение качества и технологичности диагностического процесса. В журнале приводятся современные алгоритмы диагностики болезней детского возраста с помощью лабораторных, лучевых и функциональных методов, описываются новые методы диагностики и их практическое применение, освещаются новые направления фундаментальных исследований в современной медико-биологической науке.

Журнал «Вопросы диагностики в педиатрии» призван стать ориентиром для специалистов, работающих в непрерывно обновляющемся поле диагностики детских заболеваний. Целью журнала является совершенствование существующих схем и стандартов инструментальной и лабораторной диагностики патологии у детей на основе принципов доказательной медицины.

Рубрики:

- Лабораторная диагностика в педиатрии
- Лучевая диагностика в педиатрии
- Функциональная диагностика в педиатрии
- Алгоритмы диагностики в педиатрии
- Фундаментальные исследования
- Опыт и мнения
- Лекции
- Обзоры
- Новости диагностики

Отдел рекламы: rek@nczd.ru; rek1@nczd.ru; **Телефон:** (499) 132-30-43

Льготная редакционная подписка



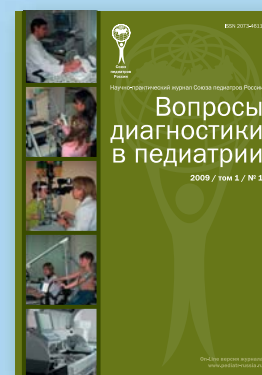
Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Периодичность выхода журналов 6 раз в год (1 раз в два месяца). Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Новый журнал Союза педиатров России. Издается с 2009 г.



Извещение	Форма №ПД-4	
	Общественная организация «Союз педиатров России» (наименование получателя платежа) 7704027058 (ИНН получателя платежа) № 40703810377020097001 (номер счета получателя платежа) В Международном промышленном банке (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810000000000748 БИК 044525748	
кассир	Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Вопросы диагностики в педиатрии ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа, нужно отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____	
	Форма №ПД-4	
	Общественная организация «Союз педиатров России» (наименование получателя платежа) 7704027058 (ИНН получателя платежа) № 40703810377020097001 (номер счета получателя платежа) В Международном промышленном банке (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810000000000748 БИК 044525748	
	Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Вопросы диагностики в педиатрии ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа, нужно отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____	
	Кассир	

Редакционная подписка это:

Подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера, на год или на полгода.

Удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость. Подтвердите оплату по факсу 8 (499) 132-72-04.

Гарантированная и своевременная доставка

Доставка журналов осуществляется по почте заказной бандеролью в течение 5 дней после выхода журнала.

Сервис обслуживания подписчиков

В случае возникновения вопросов, касающихся Вашей подписки, позвоните нам по телефону 8 (499) 132-72-04. Мы ответим на все Ваши вопросы.

Обратная связь с редакцией

Вы можете сообщить свои пожелания относительно тематического наполнения журнала. Мы обязательно учтем Ваши пожелания при подготовке будущих номеров.

Стоимость льготной подписки через редакцию:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 450 рублей;
год (6 номеров) — 900 рублей

Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 900 рублей;
год (6 номеров) — 1800 рублей

Доставка журналов включена в стоимость подписки.