

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Научные редакторы

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

Ответственный секретарь

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Секретариат редакции

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

Дизайн

Архутин А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

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

Адрес редакции

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

Издатель

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



Союз
педиатров
России

Редколлегия

Акоев Ю.С., д.м.н., проф.
Александров А.Е., д.м.н.
Баканов М.И., д.м.н., проф.
Балаболкин И.И., д.м.н., член-корр. РАМН
Балева Л.С., д.м.н., проф.
Боровик Т.Э., д.м.н., проф.
Ботвиньева В.В., д.м.н., проф.
Ваганов Н.Н., д.м.н., проф.
Волгина С.Я., д.м.н.
Гаращенко Т.И., д.м.н., проф.
Геппе Н.А., д.м.н., проф.
Горелов А.В., д.м.н., проф.
Горелова Ж.Ю., д.м.н.
Дворяковский И.В., д.м.н., проф.
Доскин В.А., д.м.н., проф.
Зоркин С.Н., д.м.н., проф.
Копова С.Р., д.м.н., проф.
Конь И.Я., д.м.н., проф.
Коровина Н.А., д.м.н., проф.
Короткий Н.Г., д.м.н., проф.
Корсунский А.А., д.м.н., проф.
Кучма В.Р., д.м.н., проф.
Лев Н.С., к.м.н.
Лильин Е.Т., д.м.н., проф.
Лукина О.Ф., д.м.н., проф.
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
Поталов А.С., д.м.н., проф.
Римарчук Г.В., д.м.н., проф.
Рошаль Л.М., д.м.н., проф.
Румянцев А.Г., д.м.н., проф.
Рюмина И.И., д.м.н., проф.
Самсыгина Г.А., д.м.н., проф.
Семикина Е.Л., д.м.н.
Смирнов И.Е., д.м.н., проф.
Сухарева Л.М., д.м.н., проф.
Талалаев А.Г., д.м.н.
Таточенко В.К., д.м.н., проф.
Тимофеева А.Г., к.м.н.
Учайкин В.Ф., д.м.н., проф., академик РАМН
Чичерин Л.П., д.м.н., проф.
Чумакова О.В., д.м.н., проф.
Шарапова О.В., д.м.н., проф.
Шахгильдян И.В., д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Шиляев Р.Р., д.м.н., проф.
Школьникова М.А., д.м.н., проф.
Щербakov П.Л., д.м.н., проф.
Эрдес С.И., д.м.н., проф.
Юрьев В.К., д.м.н., проф.
Яковлева Т.В., д.м.н.
Яцык Г.В., д.м.н., проф.

Редакционный совет

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

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

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. Суцевский 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**
- 7 В.К. Юрьев, М.Х. Сайфулин
ОЦЕНКА ДИНАМИКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ
- 12 О.В. Моисеева
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ ИЗ УДМУРТСКИХ СЕМЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ У НИХ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**
- 14 Е.А. Лигостаева
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ
- 20 С.М. Харит, Т.В. Черняева, Е.П. Начарова, Г.А. Васильева, А.А. Рулева
РЕВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 1,5 ЛЕТ ПРОТИВ ДИФТЕРИИ, КОКЛЮША, СТОЛБНЯКА, ПОЛИОМИЕЛИТА И ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ
- 26 П.И. Храмов, А.Н. Строкина, В.В. Молдованов, Е.Н. Сотникова
УЧЕНИЧЕСКАЯ МЕБЕЛЬ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАЗМЕРЫ
- 31 С.В. Николаева, А.В. Горелов
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ КАНДИДОЗНОГО ДИСБАКТЕРИОЗА
- 36 С.М. Харит, В.Ю. Родникова, Т.А. Дружинина, Е.Я. Фролова, О.К. Мамонтова
БЕЗОПАСНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ ВАКЦИН ПРОТИВ НВ-ИНФЕКЦИИ (ПО ДАННЫМ ПИЛОТНОГО ПРОЕКТА, ПРОВЕДЕННОГО В МУРМАНСКОЙ ОБЛАСТИ И ЯРОСЛАВЛЕ)
- ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**
- 42 Е.И. Алексеева, А.А. Григорьева, Р.В. Денисова
ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНГИБИТОРАМ ФНО α И ПУТИ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ
- 48 Н.И. Урсова
НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: ПРОБЛЕМА, АНАЛИЗ ОБОБЩЕННЫХ ДАННЫХ
- ЛЕКЦИИ**
- 55 П.Ф. Литвицкий
НАРУШЕНИЯ ТЕПЛОВОГО БАЛАНСА ОРГАНИЗМА. ЛИХОРАДКА
- 64 З.С. Алекберова
БОЛЕЗНЬ БЕХЧЕТА У ДЕТЕЙ
- 71 А.И. Хавкин
ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЗАПОРОВ У ДЕТЕЙ
- 77 О.А. Громова
РЕЦЕПТУРА ВИТАМИННЫХ КОМПЛЕКСОВ, ВОСПОЛНЯЮЩИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОТРЕБНОСТИ В ВИТАМИНАХ У ДЕТЕЙ
- ОБМЕН ОПЫТОМ**
- 85 С.И. Валиева, Е.И. Алексеева, Е.Ю. Гудкова, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова, А.О. Лисицин, Т.В. Слепцова, А.А. Григорьева
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПОВТОРНЫХ КУРСОВ РИТУКСИМАБА У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛЫМ РЕФРАКТЕРНЫМ СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА
- 92 М.С. Савенкова, А.А. Афанасьева, В.С. Минасян, С.И. Тюркина
ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ ТОПИЧЕСКИМИ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ЛИЗАТАМИ
- 97 Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова, Л.Ф. Ахмадиева
ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ БРОНХИТОВ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С ГРИБКОВОЙ И БАКТЕРИАЛЬНОЙ КОЛОНИЗАЦИЕЙ НОСОГЛОТКИ
- 101 А.С. Потапов, Н.Л. Пахомовская, Г.В. Волюнец
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ
- 106 А.А. Нижевич, П.Л. Щербатов, Э.Н. Ахмадиева, В.У. Сатаев, Р.Ш. Хасанов
КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РИФАКСИМИНА
- 109 Т.И. Гарашенко, В. Г. Володарская
СМЕСЬ ЛИЗАТОВ БАКТЕРИЙ ДЛЯ ТОПИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА У ДЕТЕЙ
- В ПОМОЩЬ ВРАЧУ**
- 113 М.Г. Галицкая
АНОГЕНИТАЛЬНЫЕ КОНДИЛОМЫ. ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА
- 117 А.В. Суржик
НОВЫЕ ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ ПРЕБИОТИКОВ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
- 121 И.Ю. Мельникова
СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА
- 126 Л.Н. Мазанкова, А.А. Чебуркин
ТАКТИКА И СТРАТЕГИЯ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОРВИ И ГРИППА У ДЕТЕЙ
- 131 М.П. Костинов, Д.В. Пахомов, О.О. Магаршак, М.В. Сухинин
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ КАК ОДНОЙ ИЗ ПРИЧИН ОСЛОЖНЕНИЙ И ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ГРИППЕ
- 135 Г.Г. Кетова
АНАЛЬГЕТИКИ — АНТИПИРЕТИКИ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА: ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА
- 139 О.В. Быкова, А.Н. Платонова, Н.В. Гольцова, Г.В. Кузнецова, Л.М. Кузенкова, А.Н. Бойко
РАННЯЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ДЛИТЕЛЬНАЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
- 146 А.А. Алексеева, Ю.Г. Левина, Е.А. Вишнева, С.К. Аршба
ПРИМЕНЕНИЕ ТОПИЧЕСКИХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ В СТАНДАРТНОЙ СХЕМЕ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ
- КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**
- 151 А.О. Лисицин, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Н.А. Карагулян, О.Л. Ломакина
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К ФНО α У БОЛЬНОЙ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С УВЕИТОМ
- ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ**
- 158 **НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ» КАЛУГА, 10–11 НОЯБРЯ 2009 Г.**

Диарея,

изжога,

вздутие?

Со СМЕКТОЙ

об этом

забудете!

смекта®
diosmectite



- Быстро очищает кишечник от токсинов
- Способствует восстановлению слизистой кишечника

IPSEN
Innovation for patient care

Ипсен Фарма

Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 19
Тел.: (495) 258 54 00. Факс: (495) 258 54 01

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;
Sergveyeva 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

Arkhutik 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

Nisieovich 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
Shakhguldyan I.V., PhD, professor, RAMS corresponding member
Shiliayev R.R., PhD, professor
Shkolnikova M.A., PhD, professor
Shcherbakov P.L., PhD, professor
Erdess S.I., PhD, professor
Yuryev V.K., PhD, professor
Yakovleva T.V., PhD
Yatsiyk G.V., PhD, professor

Drafting committee

Accerblum X. (Helsinki, Finland)
Aksienova V.A. (Moscow)
Balikin V.F. (Ivanovo)
Baranov K.N. (Moscow)
Beloborodova N.V. (Moscow)
Bogomyilsky M.R. (Moscow)
Bochkov N.P. (Moscow)
Botviniev O.K. (Moscow)
Bransky D. (Jerusalem, Israel)
Valiullina S.A. (Moscow)
Vetrov V.P. (Moscow)
Volkov A.I. (Nizhny 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)
Musalov 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

запор?

форлакс!

МАКРОГОЛ 4000



Форлакс® — научит кишечник работать правильно

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

 **IPSEN**
Innovation for patient care

109147, Россия, Москва, Таганская, 19,
Тел.: +7 [495] 258-5400
Факс: +7 [495] 258-5401



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ

CONTENT

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE	
	V.K. Yur'yev, M.H. Sayfulin
7	CHANGES IN QUALITY OF LIFE AS A CRITERION OF EFFECTIVENESS OF HOSPITAL TREATMENT
	O.V. Moiseyeva
12	QUALITY OF LIFE OF ADOLESCENTS FROM FAMILIES IN UDMURTIYA AT THE TIME OF CHEMOPROPHYLAXIS OF TUBERCULOSIS
ORIGINAL ARTICLES	
	Ye.A. Ligostayeva
14	CLINICAL SYMPTOMS OF JOINTS DISORDERS IN CHILDREN IN ROSTOV REGION
	S.M. Kharit, T.V. Chernyayeva, Ye.P. Nacharova, G.A. Vasil'yeva, A.A. Ruleva
20	RE-VACCINATION OF CHILDREN OVER 1,5 YEARS OLD AGAINST DIPHTHERIA, PERTUSSIS, TETANUS, POLIOMYELITIS AND HEMOPHILIC INFECTION
	Pl. Khramtsov, A.N. Strokina, V.V. Moldovanov, Ye.N. Sotnikova
26	SCHOOL FURNITURE: MODERN APPROACH TO THE FUNCTIONAL SIZES
	S.V. Nikolayeva, A.V. Gorelov
31	COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF DIFFERENT METHODS OF CANDIDAL DYSBACTERIOSIS THERAPY
	S.M. Kharit, V.Yu. Rodnikova, T.A. Druzhinina, Ye.Ya. Frolova, O.K. Mamontova
36	SAFETY OF COMBINED INJECTION OF VACCINES AGAINST HIB-INFECTION (THE DATA ON PILOT PROJECT FULFILLED IN MURMANSK REGION AND YAROSLAVL)
LITERATURE REVIEWS	
	Ye.I. Alekseyeva, A.A. Grigor'yeva, R.V. Denisova
42	THE REASONS OF RESISTANCE TO THE TNF α INHIBITORS AND WAYS OF ITS OVERCOMING
	N.I. Ursova
48	DISORDERS OF GASTROINTESTINAL TRACT FUNCTION IN INFANTS: THE PROBLEM AND THE ANALYSIS OF GENERALIZED DATA
LECTURES	
	P.F. Litvitskiy
55	ALTERATION OF THERMAL BALANCE. A FEVER
	Z.S. Alekberova
64	BEHCET'S DISEASE IN CHILDREN
	A.I. Khavkin
71	APPROACHES TO THE TREATMENT OF CONSTIPATIONS IN CHILDREN
	O.A. Gromova
77	FORMULATION OF VITAMIN COMPLEXES, SUPPLYING PHYSIOLOGICAL NEEDS IN VITAMINS IN CHILDREN
EXCHANGE OF EXPERIENCE	
	S.I. Valiyeva, Ye.I. Alekseyeva, Ye.Yu. Gudkova, T.M. Bzarova, K.B. Isayeva, R.V. Denisova, A.O. Lisitsyn, T.V. Slepsova, A.A. Grigor'yeva
85	EFFICACY OF RECURRENT TREATMENT WITH RITUXIMAB IN PATIENT WITH SEVERE REFRACTORY SYSTEMIC TYPE OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS
	M.S. Savenkova, A.A. Afanas'yeva, V.S. Minasyan, S.I. Tyurkina
92	PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES AND FREQUENTLY AILING CHILDREN WITH TOPICAL BACTERIAL LYSATES
	T.G. Malanicheva, N.V. Ziatdinova, L.F. Ahmadiyeva
97	PECULIARITIES OF TREATMENT OF RECURRENT BRONCHITIS IN FREQUENTLY AILING CHILDREN WITH FUNGAL AND BACTERIAL COLONIZATION OF NASOPHARYNX
	A.S. Potapov, N.L. Pakhomovskaya, G.V. Volynets
101	EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C IN CHILDREN
	A.A. Nizhevich, P.L. Szherbakov, E.N. Akhmadeyeva, V.U. Satayev, R.Sh. Khasanov
106	COMPLEX TREATMENT OF <i>HELICOBACTER PYLORI</i> INFECTION WITH RIFAXIMIN IN CHILDREN
	T.I. Garaszhenko, V.G. Volodarskaya
109	BACTERIAL LYSATES MIXTURE FOR THE TOPICAL ADMINISTRATION IN PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF CHRONIC TONSILLITIS IN CHILDREN
A DOCTOR'S AID	
	M.G. Galitskaya
113	THE ANOGENITAL CONDYLOMAS. ETIOLOGY, CLINICAL SYMPTOMS, TREATMENT, PROPHYLAXIS
	A.V. Surzhik
117	NEW DATA ON INFLUENCE OF PREBIOTICS ON MORBIDITY OF INFANTS
	I.Yu. Mel'nikova
121	MODERN PRINCIPLES OF FEEDING UP
	L.N. Mazankova, A.A. Cheburkin
126	TACTICS AND STRATEGY OF ETIOTROPIC TREATMENT OF ARVI AND INFLUENZA IN CHILDREN
	M.P. Kostinov, D.V. Pahomov, O.O. Magarshak, M.V. Sukhinin
131	VACCINE PROPHYLAXIS OF PNEUMOCOCCAL INFECTION AS ONE OF THE REASONS OF COMPLICATIONS AND MORTALITY IN PATIENTS WITH INFLUENZA
	G.G. Ketova
135	ANALGETICS-ANTIPYRETICS IN PEDIATRICIAN'S PRACTICE: THE POINT OF VIEW OF CLINICAL PHARMACOLOGIST
	O.V. Bykova, A.N. Platonova, N.V. Gol'tsova, G.V. Kuznetsova, L.M. Kuzenkova, A.N. Boyko
139	EARLY DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS AND PROLONGED IMMUNOMODULATORY THERAPY OF CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING DISEASES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN AND ADOLESCENTS
	A.A. Alekseyeva, Yu.G. Levina, Ye.A. Vishnyeva, S.K. Arshba
146	ADMINISTRATION OF TOPICAL CORTICOSTEROIDS IN STANDARD SCHEME OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN
CLINICAL OBSERVATION	
	A.O. Lisitsyn, Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, N.A. Karagulyan, O.L. Lomakina
151	EXPERIENCE OF ADMINISTRATION OF HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES TO TNF α IN PATIENT WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS WITH UVEITIS
INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA	
158	SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE «ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS» KALUGA, NOVEMBER, 10–11, 2009

В.К. Юрьев¹, М.Х. Сайфулин²

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

² Астраханский областной детский санаторий для лечения туберкулеза всех форм

Оценка динамики качества жизни детей как критерий эффективности стационарного лечения

Контактная информация:

Юрьев Вадим Кузьмич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 295-17-42

Статья поступила: 08.09.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

С помощью опросника PedsQL (версия 4.0) проведена оценка качества жизни 120 детей и подростков, больных различными формами туберкулеза, проходивших лечение в Областном детском санатории для лечения туберкулеза всех форм г. Астрахани. Исследовался исходный уровень качества жизни до начала стационарного лечения и сразу после его окончания. Проведен анализ динамики качества жизни детей различных возрастных групп, отдельно мальчиков и девочек, по субъективным оценкам родителей (опекунов, попечителей) и самих детей, а также по отдельным шкалам функционирования.

Ключевые слова: дети, туберкулез, качество жизни, стационарное лечение.

В международной практике изучение качества жизни является общепринятым, высокоинформативным, чувствительным и экономичным методом оценки состояния здоровья как населения в целом, так и его отдельных социальных групп. В настоящее время в России изучение качества жизни приобретает особую актуальность в свете реализации приоритетных национальных проектов. Качество жизни является важным, а в ряде случаев основным критерием определения эффективности лечения и, в соответствии с новой парадигмой медицины, главной либо дополнительной его целью [1]. Особое место в концепции исследования качества жизни занимает использование этого показателя

в педиатрии. Анализ качества жизни детей позволяет исследовать такие аспекты их жизни, как восприятие окружающего мира и самого себя, отношение к заболеванию и лечению, возникновение в семье психологических и социальных проблем при наличии у ребенка заболевания, состояние «оптимального здоровья» с точки зрения ребенка и его родителей и т.д. [2].

Нами была проведена оценка качества жизни 120 детей и подростков (47,5% девочки), больных различными формами туберкулезной инфекции, проходивших лечение в Областном детском санатории для лечения туберкулеза всех форм г. Астрахани. Лечение проводилось в соответствии с клиническим диагно-

V.K. Yur'yev¹, M.H. Sayfulin²

¹ St.-Petersburg State Pediatric Medical Academy

² Astrakhan Regional Children's Sanatorium for the Treatment of Patients with Tuberculosis

Changes in quality of life as a criterion of effectiveness of hospital treatment

The quality of life in 120 children and adolescents with different types of tuberculosis, treated in Astrakhan Regional Children's sanatorium for the Treatment of Patients with All Types of Tuberculosis was evaluated with PedsQL (value 4.0) questionnaire. Authors estimated an initial level of a quality of life before the beginning of hospital treatment and right after its finishing. They analyzed changes in quality of life in children of different age, boys and girls separately, and according to the subjective estimation of parents (tutors) and children themselves, and also according to the separated scales of functioning.

Key words: children, tuberculosis, quality of life, hospital treatment.

зом по стандартным схемам, определенным Приказами МЗ РФ № 33 от 02.02.1998 г. «Об утверждении стандартов (модели протоколов) лечения больных туберкулезом» и № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» с учетом современных рекомендаций ЦНИИ туберкулеза РАМН. Для оценки качества жизни использовался сертифицированный детский опросник PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), версия 4.0 [3]. Опросник содержит 23 вопроса. Ответы на каждый вопрос позволяют раскрыть такие проблемы для ребенка, как способность к самостоятельному передвижению и активным движениям, уровень самообслуживания, появление боли, переживание негативных эмоций (страха, грусти, злости, беспокойства о будущем), нарушения сна, трудности в общении со сверстниками, проблемы в обучении и др. На каждый вопрос было предложено 5 вариантов ответов: «нет», «почти никогда», «иногда», «часто» и «почти всегда», из которых нужно было выбрать только один, наиболее подходящий к ситуации. Ответы ребенка дублировались ответами родителей (родственников, опекунов, попечителей) по идентичной схеме. Варианты опросника, заполняемые родителями, имели такое же смысловое содержание, как и модули для детей, но несколько отличались по форме задаваемых вопросов. С учетом рекомендаций по оценке качества жизни с помощью опросника PedsQL [4] дети, включенные в исследование, были разделены на четыре возрастные группы: от 2 до 4 лет, от 5 до 7, от 8 до 12 и от 13 до 18 лет. Соответственно, в каждой из возрастных групп использовался соответствующий возрасту детей опросник. В каждую возрастную группу вошло по 30 детей, отобранных методом случайной выборки. Для детей и подростков в возрасте от 5 до 7 лет, от 8 до 12 лет и от 13 до 18 лет отдельно проводился опрос родителей (опекунов). У детей в возрасте от 2 до 4 лет опрашивались только родители. В анкете PedsQL для детей в возрасте 5–7 лет предлагались 3 варианта ответа в связи с возрастными особенностями этой группы детей. Для облегчения использовалась графическая схема ответов: символическое изображение лица с улыбкой, означающее «никогда», лица с нейтральным выражением, означающее «иногда» и лица с негативным выражением, означающее «часто». Ответы детей, выраженные цифрами, перекодировались и выражались в баллах. При анкетировании необходимо было наличие состояния адекватного восприятия окружающей действительности самим ребенком, в связи с чем в группу несовершеннолетних, у которых исследовалось качество жизни, были включены дети и подростки, не имеющие

психического заболевания (согласно диагнозам основного и сопутствующего заболеваний). Непосредственный опрос детей и их родителей, а также заполнение анкеты по оценке качества жизни PedsQL осуществлялись при поддержке и участии медицинского психолога.

В ходе исследования анализировался исходный уровень качества жизни (до начала курса лечения) и его изменение сразу после окончания курса санаторного лечения, в среднем через 137 дней (72 — в клиническом отделении, 64 — в санаторном отделении). Для оценки динамики качества жизни каждый несовершеннолетний был опрошен дважды — перед началом курса лечения и сразу после его окончания. Также два раза были опрошены родители (родственники, опекуны, попечители) детей. При оценке качества жизни все 23 критерия были объединены в 6 шкал: физическое функционирование (ФФ), эмоциональное функционирование (ЭФ), социальное функционирование (СФ), жизнь в саду/школе (ЖШ), психосоциальное функционирование (ПСФ) и суммарная шкала (СШ).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2003 и SPSS 13.0 (SPSS Inc., США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка. Проверка гипотез о равенстве средних проведена с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых групп. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Анализ динамики качества жизни детей различных возрастных групп показал (табл. 1), что в группе детей в возрасте 2–4 лет в процессе стационарного лечения отмечена значительная положительная динамика показателей физического функционирования за счет повышения физической активности, участия в играх, увеличения подвижности и длительных прогулок, уменьшения чувства утомляемости. Выявлено значительное улучшение способности к сосредоточению, повышение тяги к обучающим играм, более легкое усвоение учебно-игрового материала и проявления чувства удовлетворенности приобретенными знаниями (положительные изменения оценки «жизнь в саду/школе»), улучшились показатели психосоциального функционирования. Дети этой возрастной группы стали менее капризны и беспокойны, среди них снизилось число детей с пессимистичным и агрессивным поведением, они стали более послушны, усидчивы, уравновешенны, восприимчивы к советам родителей. Улучшился также и показатель социального функционирования, что с учетом других показателей отразилось и на суммарной оценке качества жизни, кото-

Таблица 1. Изменение качества жизни детей отдельных возрастных групп по различным шкалам оценки функционирования (в баллах)

Шкала	Возрастные группы, годы							
	2–4 (n = 30)		5–7 (n = 30)		8–12 (n = 30)		13–17 (n = 30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФФ	57,7 \pm 4,9	58,6 \pm 4,7	60,3 \pm 4,7	60,9 \pm 4,5	48,6 \pm 3,2	49,2 \pm 3,1	52,5 \pm 3,7	53,4 \pm 3,7
ЭФ	64,0 \pm 4,9	64,3 \pm 4,8	58,5 \pm 5,1	58,5 \pm 5,1	48,0 \pm 3,2	49,0 \pm 2,9	50,0 \pm 3,3	52,3 \pm 3,2
СФ	67,7 \pm 5,1	68,5 \pm 4,9	58,5 \pm 6,9	61,5 \pm 5,9	48,0 \pm 3,9	48,3 \pm 3,8	40,5 \pm 4,6	42,0 \pm 4,3
ЖШ	47,5 \pm 3,8	53,8 \pm 3,1	39,0 \pm 5,3	45,0 \pm 4,9	45,5 \pm 2,4	47,3 \pm 2,1	48,8 \pm 2,5	50,8 \pm 2,1
ПСФ	59,8 \pm 4,2	62,2 \pm 3,8	52,0 \pm 4,8	55,0 \pm 4,6	47,2 \pm 2,8	48,2 \pm 2,6	46,4 \pm 3,2	48,3 \pm 2,9
СШ	60,1 \pm 4,3	61,6 \pm 4,0	54,9 \pm 4,5	57,1 \pm 4,4	47,7 \pm 2,7	48,5 \pm 2,5	48,5 \pm 3,3	50,1 \pm 3,1

рая возросла с $60,1 \pm 4,3$ до $61,6 \pm 4,0$ балла. При этом данные после окончания курса лечения были статистически значимо ($p < 0,05$) выше по сравнению с исходной оценкой качества жизни детей этого возраста.

У детей в возрасте 5–7 лет в процессе стационарного лечения значительно улучшились показатели социального функционирования за счет улучшения показателей социальной и общественной активности, улучшения общительности, увеличения независимости от проводимого курса лечения, способности к самообслуживанию, повышения адаптационных возможностей и перспектив улучшения своего состояния и возвращения к обычному образу жизни в домашних условиях с родителями и друзьями (см. табл. 1). Отмечена положительная динамика показателей шкалы «жизнь в саду/школе», которая свидетельствует об улучшении показателей усвоения знаний, увлеченности при обучении и при обучающих играх, увеличении заинтересованности в приобретении знаний, усидчивости на занятиях и др. Благоприятная динамика показателей психосоциального функционирования отражала снижение чувства психологического дискомфорта, уровня непослушания, баловства, проявлении агрессивности и депрессии. Показатель физического функционирования изменился незначительно. При этом отмечено отсутствие выраженной динамики показателей эмоционального функционирования. Это, по-видимому, связано с длительным пребыванием детей вне дома, в новом окружении, без свободы общения и развития в общегородских условиях с доступными видами детских развлечений. Таким образом, в результате стационарного лечения у детей в возрасте 5–7 лет статистически значимо ($p < 0,05$) улучшалось большинство показателей качества жизни. Показатели суммарной шкалы оценки качества жизни также свидетельствовали об улучшении качества жизни детей в возрасте 5–7 лет на фоне стационарного лечения (см. табл. 1).

Данные физического, эмоционального, социального, психосоциального видов функционирования и жизнь в школе у несовершеннолетних в возрасте 8–12 лет на фоне курса стационарного лечения улучшались, причем различия показателей до начала и после окончания терапии были статистически значимы (см. табл. 1; $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об улучшении показателей, характеризующих жизнь в школе при возросшей мотивации к обучению, заинтересованности и желании осваивать учебные предметы, при улучшении учебной дисциплины, обучаемости, увеличении объема запоминаемой информации и скорости мышления. Отмечено улучшение показателей эмоционального и психосоциального функционирования за счет большего общения со сверстниками в процессе обучения, повышения объема информированности, приобретения знаний, оптимизма и уверенности в благоприятном исходе лечения. Суммарная оценка качества жизни, в итоге, возросла с $47,7 \pm 2,7$ до $48,5 \pm 2,5$ балла ($p < 0,05$).

Больные туберкулезом дети и подростки в возрасте 13–17 лет имели физические функциональные ограничения, выразившиеся в снижении числа и объема физических упражнений, ограничении участия в спортивных играх, необходимости в сдержанности при физических нагрузках, беге, длительной ходьбе и др. (см. табл. 1). В процессе стационарного лечения эти функциональные ограничения устранялись, а показатели физического функционирования улучшались. Поскольку этих детей и подростков можно отнести к пациентам, которые сознательно и с достаточным уровнем информированности относились к своей хронической патологии, то, как и следовало ожидать, в процессе лечения у них значительно

улучшались показатели эмоционального и психосоциального функционирования. У подростков оптимизировались субъективные оценки клинического состояния с чувством выздоровления, устранения симптомов и болезненных состояний, появилась возможность возвращения к социальной деятельности в привычных условиях, устранялись проявления депрессивно-тревожных состояний и страха, зависимости от своего заболевания и длительного приема лекарственных препаратов. Наблюдалось клиническое улучшение и восстановление основных функций организма, показателей качества жизни по шкале жизни в школе, позитивный настрой на процесс обучения, улучшение процессов обучаемости, адаптации к учебной нагрузке и др. Таким образом, показатели всех шкал опросника по оценке качества жизни на фоне прохождения курса стационарного лечения у детей и подростков в возрасте 13–17 лет оптимизировались ($p < 0,001$). Анализ динамики показателей суммарной шкалы качества жизни (до лечения — $48,5 \pm 3,3$, после лечения — $50,1 \pm 3,1$ балла) показал, что длительное проведение лечебно-оздоровительной деятельности и направленного противотуберкулезного лечения значительно повышали субъективные характеристики физической деятельности, психологической и социальной адаптации, социально-гигиенического функционирования и субъективных оценок своего здоровья.

Специальный этап исследования был посвящен сравнительному анализу динамики показателей качества жизни детей по субъективным оценкам их родителей (опекунов, попечителей) и самих детей. Оценку качества жизни проводили только для несовершеннолетних, самостоятельно участвовавших в опросе (дети и подростки в возрасте от 5 до 18 лет).

Полученные данные показали, что перед началом курса специфического лечения средние показатели качества жизни детей, выставленные их родителями, превышали средние показатели, указанные самими несовершеннолетними, по всем шкалам, за исключением данных шкалы «жизнь в саду/школе» (табл. 2). Результаты анализа по показателям «суммарной шкалы» качества жизни свидетельствовали также о более высокой и предпочтительной оценке родителями основных критериев качества жизни детей до начала курса лечения, по сравнению с субъективной оценкой самих детей ($p < 0,001$). Очевидно, это обусловлено большим уровнем медицинской информированности и убежденностью родителей в перспективах будущего эффективного лечения туберкулезной инфекции, надежды и доверия родителей к врачам специализированного медицинского учреждения. Для родителей, по-видимому, малозаметным и не настолько жизненно важным были изменения (ухудшения) показателей физического, эмоционального и социально-психологического функционирования их детей. Показатели жизненных перспектив по оценкам родителей были более высокими. Родители недооценивали степень физических функциональных ограничений у детей и их влияние на привычный образ жизни, на необходимость самовыражения и независимости от изменения режима и видов жизнедеятельности, от вынужденных ограничений из-за длительного лечения и приема лекарственных препаратов. Однако родители, по сравнению с детьми, в большей степени были озабочены вопросами обучения, воспитания детей, ограничения их участия в игровых и обучающих программах. Это выражается в более низких показателях по шкале «жизнь в школе», чем при оценке их детей до начала лечения.

Сравнительная оценка динамики качества жизни детей показала, что улучшение в результате стационарного лечения наблюдалось как по оценке родителей, так

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей качества жизни по субъективным оценкам детей и их родителей до и после окончания курса стационарного лечения (в баллах)

Шкала	По оценке детей/подростков (n = 90)		По оценке родителей (n = 90)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФФ	53,8 ± 2,3	54,5 ± 2,3	54,5 ± 2,1	55,9 ± 1,9
ЭФ	52,2 ± 2,3	53,3 ± 2,2	54,8 ± 2,1	55,9 ± 2,1
СФ	49,0 ± 3,2	50,6 ± 2,9	51,6 ± 2,8	52,2 ± 2,7
ЖШ	44,4 ± 2,1	47,7 ± 1,9	43,4 ± 1,7	46,5 ± 1,6
ПСФ	48,5 ± 2,1	50,5 ± 2,0	49,9 ± 1,9	51,5 ± 1,9
СШ	50,4 ± 2,1	51,9 ± 1,9	51,8 ± 1,9	53,3 ± 1,8

и по оценке самих детей. Однако показатели качества жизни по различным шкалам функционирования, выставленные родителями, были выше, чем выставленные самими несовершеннолетними ($p < 0,001$). Они были убеждены в положительном влиянии длительного курса специфического лечения на показатели шкалы «жизнь в школе», которые свидетельствовали о значительном улучшении способностей их детей. В то же время, при оценке показателя «жизнь в школе» сохранилось обратное соотношение оценок детей и их родителей.

При оценке качества жизни взрослых пациентов родственники и близкие обычно видят гипертрофированную картину общей дезадаптации личности, здоровьем которой они крайне обеспокоены. В данном случае срабатывает так называемый «синдром телохранителя», когда чрезмерно обострено ощущение опасности и родные дают более низкую субъективную оценку качества жизни, чем сам больной [5]. Как показало настоящее исследование, в педиатрии этого явления не наблюдается, и даже наоборот, родители дают более высокую оценку качества жизни по сравнению с самооценкой детей. В данном случае развивается так называемый «синдром благодетеля» [5].

Сравнительный анализ показателей качества жизни у детей различных возрастных групп по отдельным шкалам функционирования показал, что наиболее низкие показатели шкалы «физическое функционирование» наблюдались у детей в возрасте 8–12 лет (до лечения — 48,6 ± 3,2 балла; после лечения — 49,2 ± 3,1 балла), а наиболее высокие — у детей в возрасте 5–7 лет (до лечения — 60,3 ± 4,7 балла; после лечения — 60,9 ± 4,5 балла). Это свидетельствует о более высокой степени выраженности функциональных ограничений у детей в возрасте 5–7 лет, страдающих от туберкулеза.

Показатели эмоционального функционирования у детей и подростков в возрасте 8–12 и 13–17 лет были наиболее низкими по сравнению с детьми других возрастных групп. Это обусловлено более высокой степенью медицинской информированности детей, выраженности эмоционального неблагополучия при наличии болезни. Наилучшее изменение качества жизни по шкале «эмоциональное функционирование» отмечалось у детей 2–4 лет. Показатели этого компонента качества жизни у детей в возрасте 5–7 лет на фоне лечения не изменялись, что свидетельствует о недостаточном понимании детьми этого возраста проблематичности своего хронического заболевания и недооценке влияния жизненных и функциональных ограничений на перспективы их жизнедеятельности. У детей и подростков в возрасте 8–12 и 13–17 лет субъективные оценки клинического состояния и его влияния на все виды жизнедеятельности более песси-

мистичны и эмоционально ограничены. Это указывает на необходимость активного и качественного участия специалистов-психологов и психотерапевтов в процессе стационарного лечения старших детей и подростков.

Показатели социального функционирования оказались наилучшими у детей в возрасте 2–4 лет (до лечения — 67,8 ± 5,1; после лечения — 68,5 ± 4,9 балла), а самыми низкими — у детей и подростков в возрасте 13–17 лет (до лечения — 40,5 ± 4,6; после лечения — 42,0 ± 4,3 балла). Это связано с тем, что у детей 2–4-летнего возраста более выражены способности социальной и психологической адаптации к новым условиям пребывания в лечебном учреждении. У них менее выражены чувства социальной зависимости, неопределенности, незащищенности. У старших детей и подростков проявления социального функционирования значительно ухудшаются в процессе ограничения их свободы общения со сверстниками, зависимости от лечения, от клинического состояния и т.д.

У детей в возрасте 5–7 лет значения показателей шкалы «жизнь в саду/школе» перед началом и по окончании курса противотуберкулезной терапии было ниже, чем у детей других возрастных групп. Наиболее высокие показатели по этой шкале отмечались у детей и подростков в возрасте 2–4 и 13–17 лет. Критерии шкалы «жизнь в саду/школе» явились чувствительным измерителем социально-психологических проблем у заболевших детей 5–7-летнего возраста. Именно на этот период жизни приходится начало обучения в школе со сменой режима, круга общения, информационной нагрузки и др., что само по себе является стрессовым фактором жизнедеятельности. У обследуемых детей к тому же прибавились события, связанные с диагностированием серьезного хронического заболевания, необходимости в серьезном, длительном специфическом лечении, которое значительно ограничивает все виды жизнедеятельности. Все это отразилось на низких показателях функционирования «Жизнь в школе». Вместе с тем, показатели именно этой шкалы имеют наиболее выраженную динамику, что свидетельствует о высоких психологических адаптационных способностях детей в возрасте 5–7 лет. На формирование этих показателей качества жизни у заболевших детей данной возрастной группы может оказать влияние система воспитания и обучения. Полученные данные указывают на необходимость совершенствования системы и способов активизации обучения и подготовки детей в возрасте 5–7 лет к обучению в школе с подключением педагогов-психологов.

Показатели психосоциального функционирования были наилучшими у детей 2–4 лет (до лечения — 59,8 ± 4,2; после лечения — 62,2 ± 3,8 балла) по сравнению с деть-

Таблица 3. Динамика показателей качества жизни мальчиков и девочек по различным шкалам оценки функционирования (в баллах)

Шкала	Мальчики (n = 63)		Девочки (n = 57)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФФ	48,4 ± 3,0	49,4 ± 2,9	59,2 ± 3,2	59,7 ± 3,2
ЭФ	50,3 ± 3,5	51,8 ± 3,4	54,0 ± 3,1	54,7 ± 2,9
СФ	45,3 ± 4,6	47,3 ± 4,2	52,7 ± 4,3	53,8 ± 4,0
ЖШ	41,8 ± 3,4	45,3 ± 3,0	47,0 ± 2,6	50,0 ± 2,3
ПСФ	45,8 ± 3,2	48,2 ± 3,0	51,2 ± 2,7	52,8 ± 2,7
СШ	46,7 ± 2,9	48,6 ± 2,8	53,9 ± 2,7	55,2 ± 2,7

ми других возрастных групп перед началом и по окончании курса противотуберкулезной терапии. Данные психосоциального функционирования у детей и подростков в возрасте 8–12 и 13–17 лет были близки по значению и существенно улучшались в процессе клинического обследования и лечения, оказывали выраженное благоприятное действие на все виды функционирования и субъективные оценки качества жизни.

Таким образом, несмотря на то, что возрастные различия оказались статистически значимыми не по всем исследуемым показателям качества жизни, выявленные закономерности свидетельствуют о необходимости проведения лечебно-оздоровительных, медико-социальных, клинико-реабилитационных мероприятий и психосоциальной коррекции с учетом возрастных особенностей детей, их субъективного состояния и функционирования в специфических условиях стационара.

Сравнительный анализ динамики качества жизни на фоне прохождения стационарного лечения отдельно у мальчиков и девочек показал значительное улучшение основных видов функционирования у обоих полов (табл. 3). После окончания курса лечения практически все показатели функционирования и качества жизни в целом были достоверно выше, чем исходные ($p < 0,001$). В то же время, в обеих точках исследования все показатели качества жизни у девочек были выше, чем у мальчиков. Величина оценок при основных видах функционирования у девочек составляла $55,2 \pm 2,7$ балла, в то время как у мальчиков — всего $48,6 \pm 2,8$ балла. Выявлена более высокая степень социальной и психологической адаптации девочек к специфическим условиям пребывания в лечебно-оздоровительном учреждении. Уровни жизнеспособности, жизнерадостности, общительности, способности к самообслуживанию у девочек были выше. Повышенные требования к себе у мальчиков при физических нагрузках, при участии в активных играх и спортивных мероприятиях выразились в более низких показателях субъективных оценок физического функционирования. Общие физические, функциональные, социальные и психологические ограничения в большей мере

воздействуют на показатели функционирования и суммарную оценочную шкалу качества жизни у мальчиков. Особенно выраженными у мальчиков и девочек были различия показателей социального функционирования. В условиях стационарного лечения качество жизни мальчиков улучшилось в большей степени, чем девочек ($p < 0,05$). Динамика изменений показателя социального функционирования у девочек составила 1,1 балла, в то время как у мальчиков — 2,0 балла, что отражает более высокую степень социальной и психологической адаптации, быстроты возвращения к активной социальной деятельности, общительности, независимости мальчиков при улучшении клинического состояния и функциональных возможностей после курса лечения. У девочек выявлены более устойчивые показатели социального функционирования, эмоционального функционирования и психоэмоционального функционирования. Это обусловлено выраженностью у девочек чувства неудовлетворенности социальными ограничениями в условиях специфического коллектива, субъективной эмоциональной чувствительности, внутренней неудовлетворенности своим клиническим состоянием, влияющим на внешний вид, возможность самореализации и выполнения привычных видов жизнедеятельности.

Таким образом, в исследовании выявлены неблагоприятные характеристики качества жизни детей больных туберкулезом до начала лечения в специализированном противотуберкулезном медицинском учреждении, особенно по показателям физического, эмоционального и психо-социального функционирования и субъективных оценок своего клинического состояния. На фоне курса противотуберкулезной терапии в стационаре качество жизни и обследуемых детей значительно улучшилось. У детей различных возрастных групп существенно улучшились показатели физической активности, социальной и психологической адаптированности к наличию болезни, к специфическим условиям лечения и содержания. У девочек и детей дошкольного возраста показатели качества жизни по основным видам функционирования более благоприятны на всех этапах специфического лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. — М.: ОЛМА, 2007. — 320 с.
- Maddocks A., Eiser C., Barnes P. Barnes Development of a measure of the health-related quality of life of children in public care // Child Care Health Dev. — 2005. — V. 31, № 4. — P. 409–415.
- Varni J.W., Seid M., Knight T.S. The PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales: Sensitivity, responsiveness, and impact on clinical

- decision-making // J. Behav. Med. — 2002. — № 25. — P. 175–193.
- Varni J.W., Sherman S.A., Burwinkle T.M. The PedsQL™ Family impact model: Preliminary reliability and validity // Health Qual. Life Outcomes. — 2004. — № 2. — P. 55.
- Медик В.А., Юрьев В.К. Курс лекций по общественному здоровью и здравоохранению. — М.: Медицина, 2003. — С. 245–258.

О.В. Моисеева

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

Качество жизни подростков из удмуртских семей при проведении у них химиопрофилактики туберкулеза

Контактная информация:

Моисеева Ольга Валерьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиатрии Ижевской государственной медицинской академии

Адрес: 426063, Ижевск, ул. Воровского 156-104, тел.: (3412) 44-34-31

Статья поступила: 18.03.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

Представлены результаты исследования, направленного на изучение качества жизни подростков из удмуртских семей, проходивших химиопрофилактику туберкулеза. Для исследования использовали опросник PedsQL 4.0. Опрошены 50 подростков и столько же родителей. Установлено, что химиопрофилактику туберкулеза проходили подростки из семей с низким уровнем образования родителей и материального достатка. Они имеют статистически значимо более низкие показатели качества жизни по сравнению с условно-здоровыми детьми.

Ключевые слова: подростки, туберкулез, химиопрофилактика, качество жизни.

12

В течение последнего десятилетия существенно возрос интерес к изучению качества жизни, как одного из важнейших показателей эффективности реформ здравоохранения [1, 2]. Состояние здоровья населения традиционно оценивается по исходам заболеваний, уровню смертности и летальности, средней продолжительности предстоящей жизни. Однако эмоциональные, социальные и функциональные последствия медицинского вмешательства с точки зрения самого больного и причины его обращения за медицинской помощью часто не учитываются, что приводит к несоответствию в оценке здоровья и эффективности лечения врачом и пациентом [3]. С 70-х годов прошлого века для мониторинга здоровья стали применять специальные индикаторы его оценки, к основным из которых относят: социально-демографические показатели, частоту возникновения и распространенности заболеваний, психическое здоровье, потребление алкоголя, физическую активность, обращаемость за лечебно-диагностической помощью, потребление медикаментов, обращаемость за профилактической помощью и качество жизни [4].

Рост распространенности и заболеваемости туберкулезом в детском возрасте носит не только медицинский, но и социальный характер, приводя к нарушению социальной адаптации детей и подростков, ухудшая качество жизни подростков и их родителей и нанося ощутимый экономический ущерб. Существующие реабилитационные программы, в том числе для подростков, проходящих химиопрофилактику туберкулеза, позволяют улучшить результаты лечения, обеспечить контроль над заболеванием, но не отражают количественно динамику изменения всех сфер жизнедеятельности ребенка [5]. Целью настоящего исследования явилось изучение качества жизни подростков из удмуртских семей, проходящих химиопрофилактику туберкулеза. В педиатрической практике для исследования качества жизни хорошо зарекомендовал себя общий опросник Pediatric Quality of Life Inventory — PedsQL (Varni J.W., 1999). Опросник PedsQL 4.0. включает 23 вопроса, объединенные в 4 шкалы: ФФ — физическое функционирование; ЭФ — эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование; ЖШ — жизнь

O.V. Moiseyeva

Izhev State Medical Academy

Quality of life of adolescents from families in Udmurtiya at the time of chemoprophylaxis of tuberculosis

The article presents the analysis of quality of life of adolescents from Udmurtiya, undergoing prophylaxis of tuberculosis. Author used PedsQL 4.0 questionnaire. 50 adolescents and equal quantity of parents took part in the study. It was shown that the prophylaxis of tuberculosis was performed in adolescents from families with low education level and with low earnings of parents. They have statistically significantly low level of quality of life compared to healthy children.

Key words: adolescents, tuberculosis, chemoprophylaxis, quality of life.

в детском саду/школе. Суммарные шкалы опросника: ПСФ — психосоциальное функционирование; СШ — суммарная общая шкала.

В рамках исследования были опрошены 50 человек. Основную группу составили подростки, проходящие химиопрофилактику туберкулеза, контрольную группу — 50 подростков того же возраста (имевших I или II группу здоровья), не проходивших химиопрофилактики туберкулеза. В исследовании приняли участие 50 родителей. Все респонденты заполняли информированное согласие на участие в данном исследовании.

Обработка результатов исследования проводилась при участии лаборатории проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения Научного центра здоровья детей РАМН (г. Москва). Статистический анализ выполнен с помощью статистического модуля программы Microsoft Excel 2003. Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения. Сравнение средних в независимых группах проводилась с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Амбулаторно химиопрофилактику проходили в условиях детского стационарного отделения Республиканской клинической туберкулезной больницы г. Ижевска по 25 человек. При этом 50% исследуемых лиц проживали в городе, а другая половина в сельской местности. В структуре исследуемых к I группе здоровья относились 5%, ко II — 90%, к III–IV группам — 5% подростков. Доля часто болеющих подростков составила 89%.

Показатели качества жизни подростков контрольной группы и подростков, проходящих химиопрофилактику туберкулеза, по результатам заполнения подростковой формы опросника PedsQL (13–18) представлены на рис. 1. Отмечено, что показатели качества жизни у подростков основной группы были значительно ниже, чем в контрольной группе по всем шкалам ($p < 0,001$). Выявлено, что подростки, проходящие химиопрофилактику туберкулеза, достоверно чаще, по сравнению с подростками контрольной группы испытывают затруднения при выполнении заданий в школьных учреждениях, пропускают занятия из-за плохого самочувствия или необходимости посещения врача. Все это связано, вероятно, со снижением адаптационных возможностей вследствие эмоциональных, психологических и физических перегрузок у этой категории подростков.

Показатели качества жизни подростков в анализируемых группах по результатам заполнения родительской формы опросника PedsQL (13–18) представлены на рис. 2. Как следует из рис. 2, оценка родителей подростков, проходящих химиопрофилактику туберкулеза, практически такая же, как и родителей подростков контрольной группы. Возможно, это связано с недооценкой качества жизни своего ребенка, вследствие недостаточного внимания к его здоровью. Необходимо отметить, что 57% родителей подростков, проходящих химиопрофилактику туберкулеза, имели более двух детей, курили более одной пачки сигарет в день или страдали от хронического алкоголизма — 90%; имели низкий уровень образования и материального достатка 48 и 91% родителей соот-

Рис. 1. Показатели качества жизни подростков контрольной группы и проходящих химиопрофилактику туберкулеза (результаты заполнения подростковой формы опросника PedsQL)



Примечание.

Здесь и в рис. 2:

ФФ — физическое функционирование; ЭФ — эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование; ЖШ — жизнь в школе; ПСФ — психосоциальное функционирование; СШ — суммарная шкала.

Рис. 2. Показатели качества жизни подростков контрольной группы и проходящих химиопрофилактику туберкулеза (результаты заполнения родительской формы опросника PedsQL)



ветственно. Кроме того, у 59% подростков был установлен туберкулезный контакт, в 62% случаев источниками инфекции были лица мужского пола, в 75% — лица трудоспособного возраста.

Таким образом, химиопрофилактику туберкулеза проходили подростки из семей с низким уровнем образования родителей и материального достатка. Они имели статистически значимые более низкие показатели качества жизни по сравнению со здоровыми детьми.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Альбицкий В. Ю., Винярская И. В. Возможности использования критериев качества жизни для оценки состояния здоровья // Российский педиатрический журнал. — 2007. — № 5. — С. 54–56.
- Каримова И. П. Некоторые аспекты исследования качества жизни детей 2–7 лет при респираторной патологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2006. — 23 с.

- Белевский А. С. Исследование качества жизни больных бронхиальной астмой в России // Клиническая медицина. — 2004. — № 3. — С. 72–75.
- Захарова Т. Ю. Оценка качества жизни в клинике внутренних болезней // Советская медицина. — 1991. — № 6. — С. 34–38.
- Стрелков Н. С., Молчанова Л. Ф., Кудрина Е. А. и др. Качество жизни отдельных возрастно-половых, социальных и профессиональных групп населения. — Ижевск, 2008. — 240 с.

Е.А. Лигостаева

Областная детская больница, Ростов-на-Дону

Особенности клинической картины заболеваний суставов у детей Ростовской области

Контактная информация:

Лигостаева Елена Алексеевна, врач-педиатр педиатрического отделения Областной детской больницы г. Ростова-на-Дону

Адрес: 344015, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой дивизии, д. 14, **тел.:** (863) 219-04-17**Статья поступила:** 14.09.2009 г., **принята к печати:** 07.12.2009 г.

Гетерогенность ювенильных артритов обуславливает трудности в оценке их истинной распространенности среди детей и, соответственно, социальной значимости болезни, сопровождающейся ранней инвалидизацией пациентов. В работе анализируются возрастные, демографические и клинические особенности ювенильного ревматоидного артрита у детей и подростков ($n = 117$), проживающих в Ростовской области. Установлено, что в Ростове-на-Дону и других городах Ростовской области у детей преобладает II степень активности заболевания, I и II анатомический класс, II функциональный класс, медленно прогрессирующее течение болезни. В сельских районах Ростовской области преобладают пациенты с III степенью активности заболевания (67%), чаще встречается III–IV анатомический класс (56%), выше степень инвалидизации пациентов. Течение болезни в 79% имеет медленно-прогрессирующий характер. Активность заболевания, анатомический класс и инвалидизация у девочек выше, чем у мальчиков. У девочек превалирует болевой суставной синдром, у мальчиков — припухлость суставов. С возрастом активность суставного синдрома у детей повышается.

Ключевые слова: дети, подростки, ювенильный ревматоидный артрит, распространенность, клинические особенности.

Научно-практическая значимость изучения ревматических болезней определяется увеличением их распространенности в общей популяции, быстрым развитием инвалидности и трудностями ранней диагностики [1]. Во всем мире, в том числе и в России, отмечается постоянный рост заболеваемости детей ревматическими

болезнями. Благодаря усилиям правительств большинства европейских стран и США, а также 700 общественных международных организаций при поддержке ООН и ВОЗ, период с 2000 по 2010 гг. объявлен «Декадой борьбы с заболеваниями костей и суставов» (The Bone and Joint Decade 2000–2010) [2].

Ye.A. Ligostayeva

Regional Children's Hospital, Rostov-na-Donu

Clinical symptoms of joints disorders in children in Rostov region

Heterogeneity of juvenile arthritis conditions the difficulties in estimation of its veritable prevalence among children and in social significance of the disease, leading to early arising of patients' disability. The work analyzes age, demographic and clinical peculiarities of juvenile rheumatoid arthritis in children and adolescents ($n = 117$), living in Rostov region. It was shown that in Rostov-na-Donu and other cities of Rostov region children had II grade of activity of disease, I and II anatomic grade, II functional class, slowly progressing flow of disease. In rural areas of Rostov region the patients with III grade of activity (67%) were prevalent, and III–IV anatomic class was seen frequently (56%), the degree of disability developing was higher. The clinical course of a disease has slowly progressing character in 79% of patients. The activity of disease, anatomic class and degree of disability in girls are higher than in boys. The articular syndrome is more common in girls and swelling of joints — in boys. The activity of articular syndrome increases in older patients.

Key words: children, adolescents, rheumatoid juvenile arthritis, prevalence, clinical peculiarities.

Ювенильные артриты — гетерогенная группа хронических воспалительных заболеваний суставов, большинство из которых характеризуются тяжелой клинической картиной и приводят к выраженному ухудшению качества жизни, инвалидизации больного, значительным экономическим затратам государств [3, 4]. Исключительное многообразие клинических форм, вариабельность проявлений заболеваний этой группы, описанных в зарубежной и отечественной литературе, отсутствие единых подходов к классификации ювенильных артритов, недостаточная чувствительность предложенных критериев в дифференциации различных клинических вариантов ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) создают большие трудности в оценке истинной распространенности этого заболевания у детей. В России проведены единичные эпидемиологические исследования на основании современных квалификационных подходов [5]. Именно эти аспекты придают актуальность и социальную значимость изучению особенностей клинической картины заболеваний суставов у детей, проживающих в различных регионах России.

Целью настоящего исследования явилось выявление возрастных, демографических и клинических особенностей ЮРА у детей и подростков городов и сельских районов Ростовской области.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 117 детей с ЮРА из городов и сел Ростовской области, находившихся на лечении в Областной детской больнице г. Ростова-на-Дону. Все пациенты клинической группы были классифицированы в соответствии с МКБ-10 (табл. 1).

Для диагностики юношеского анкилозирующего спондилита использовались диагностические критерии, разработанные Европейской группой по изучению спондилоартропатий [6]. При определении функционального класса (ФК) использована классификация по Штейнброкеру. Для оценки активности ЮРА использовались интегративные индексы DAS (шкала активности болезни), рекомендованные Европейской лигой против ревматизма для клинических исследований у больных ревматоидным артритом. При этом учитывали следующие показатели: индекс Ричи, Томпсона–Кирвана, Лансбури, число опухших суставов, число суставов с активным артритом, число суставов с нарушенными функциями, СОЭ, общую оценку состояния здоровья по адаптированному к детскому возрасту опроснику CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire). Способность больного к самообслуживанию оценивали с помощью функционального теста Ли, содержащего 17 вопросов и три варианта ответов на них:

отсутствие затруднения — 0 баллов, наличие затруднения — 1 балл, невозможность выполнения — 2 балла (максимальное число баллов — 34). Всем больным проводили рентгенологическое исследование грудной клетки и пораженных суставов. Оценку боли проводили с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) длиной 100 мм, разделенной на 10 уровней по 10 мм, где 0 — нет боли, а 100 мм — боль максимальная. Состояние гуморального звена иммунитета оценивалось по уровню сывороточных иммуноглобулинов М и G с использованием метода радиальной иммунодиффузии по Манчини. Определение концентрации С-реактивного белка проводили с помощью иммуноферментного анализа (реактивы «СРБ-ИФА-Бест», Россия)

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). В работе исследованные величины были представлены в виде выборочного среднего значения \pm стандартное отклонение. Достоверность различий средних величин оценивали с помощью t -критерия Стьюдента, поскольку распределение величин соответствовало нормальному. Проверку на нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическое сравнение долей с оценкой достоверности различий выполняли с использованием критерия Пирсона χ^2 с учетом поправки Йейтса на непрерывность. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение клинических особенностей ЮРА среди детей Ростовской области показало, что активность заболевания I степени была выявлена у 2 (2%) детей, II степени — у 61 (52%), III степени — у 54 (46%). Прогрессирующее течение заболевания наблюдалось у 24 (21%), медленно прогрессирующее — у 93 (79%) детей. У 85 (73%) больных выявлялись типичные анатомические изменения в костях и суставах: выраженный остеопороз, сужение суставных щелей, костно-хрящевые эрозии, подвывихи в суставах (2–3-й анатомический класс), у 4 (3%) больных — анкилозирование (4-й анатомический класс). Менее выраженные изменения (эпифизарный остеопороз, единичные эрозии, умеренное сужение межсуставных щелей, соответствующие 1-му анатомическому классу), обнаружены у 28 (24%) детей. У больных, включенных в исследование, отмечалась различная степень инвалидизации. У 84 (72%) пациентов функциональные ограничения суставов не сопровождалась ограничением способности к самообслуживанию (I–II ФК). Выраженное

Таблица 1. Структура заболеваний суставов в группе обследованных детей

Клинический вариант артрита	Класс МКБ-10	Частота, абс. (%)
Юношеский ревматоидный артрит:	М 08.0	94 (80)
• пауциартикулярный юношеский артрит	М 08.4	46 (39)
• юношеский полиартрит (серонегативный)	М 08.3	32 (27)
• юношеский артрит с системным началом	М 08.2	16 (14)
Юношеский анкилозирующий спондилит	М 08.1	18 (15)
Другие юношеские артриты	М 08.8	5 (4)
Всего		117 (100)

ограничение самообслуживания наблюдалась у 31 (27%) ребенка; без посторонней помощи не могли передвигаться 2 (2%) детей.

Особенности клинической характеристики мальчиков и девочек с ЮРА отражены в табл. 2. Средний возраст девочек составил $10,9 \pm 4,8$ лет, мальчиков — $10,0 \pm 5,2$ лет ($p > 0,05$). Вторая степень активности заболевания чаще встречалась у мальчиков, чем у девочек ($p < 0,05$), а III степень, напротив, чаще наблюдалась у девочек ($p < 0,05$). Инвалидизация девочек была более

выраженной (табл. 2). Так, если III ФК у девочек встречался в 33% случаев, то среди мальчиков наблюдался реже — 14%. У мальчиков преобладала II степень активности заболевания (69%), а у девочек — III (56%). У мальчиков также чаще наблюдался II ФК заболевания (81%), в то время как III класс установлен у 14% пациентов, I класс — только в 5% случаев. У девочек частота II ФК была ниже за счет увеличения числа случаев III класса. Возрастные особенности клинической характеристики больных ЮРА представлены в табл. 3. II степень актив-

Таблица 2. Особенности клинического течения ЮРА у мальчиков и девочек

Показатели	Мальчики, n = 42	Девочки, n = 75
Активность, абс. (%)		
I степень	1 (2)	1 (1)
II степень	29 (69)	32 (43)*
III степень	12 (29)	42 (56)*
Функциональный класс, абс. (%)		
I	2 (5)	1 (1)
II	34 (81)	47 (63)*
III	6 (14)	25 (33)*
IV	–	2 (3)
Течение болезни, абс. (%)		
Быстро прогрессирующее	7 (17)	17 (23)
Медленно прогрессирующее	35 (83)	58 (77)

Примечание.

* $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе мальчиков.

Таблица 3. Возрастные особенности клинического течения ЮРА

Показатели	Возрастные группы	
	0–14 лет (n = 78)	15–17 лет (n = 39)
Активность, абс. (%)		
I степень	2 (3)	0
II степень	46 (59)	15 (38)*
III степень	30 (38)	24 (62)*
Функциональный класс, абс. (%)		
I	2 (3)	1 (3)
II	65 (83)	16 (41)*
III	11 (14)	20 (51)*
IV	–	2 (5)
Течение болезни, абс. (%)		
Быстро прогрессирующее	15 (19)	9 (23)
Медленно прогрессирующее	63 (81)	30 (77)

Примечание.

* $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе детей в возрасте 0–14 лет.

ности заболевания чаще встречалась у детей в возрасте 0–14 лет, чем в 15–17 лет ($p < 0,05$). III степень активности ЮРА, напротив, преобладала в более старшем возрасте, чем в младшей возрастной группе ($p < 0,05$). Ограничение самостоятельности в передвижении и инвалидизация среди детей 15–17 лет была более выраженной. Так, если III ФК в группе детей 15–17 лет встречался у половины пациентов, то в 0–14 лет — только в 14% случаев (табл. 3). У детей 0–14 лет преобладала II степень активности, а в возрасте 15–17 лет — III степень. В младшей возрастной группе чаще наблюдались случаи II ФК (83%), в то время как III ФК был установлен у 14% пациентов и I — только в 3% случаев. В возрасте 15–17 лет частота встречаемости II ФК была ниже за счет увеличения числа случаев III класса. Таким образом, у девочек, а также в возрасте 15–17 лет наблюдалось повышение активности заболевания с усугублением инвалидизации детей.

Сравнительный анализ клинических характеристик детей с ЮРА в зависимости от территориальной принадлежности показал, что в Ростове-на-Дону и других городах Ростовской области у детей чаще встречалась II степень активности заболевания: в Ростове-на-Дону — 64 против 31% ($p < 0,05$), в городах Ростовской области — 63 и 37% ($p < 0,05$). В сельских районах, напротив, наиболее распространена была III степень (67%). В городской местности I и II анатомические классы встречались чаще, чем в сельской местности, а III — реже. Так, в Ростове-на-Дону частота встречаемости I–II анатомического класса составила 78%, а III — 22%, в других городах Ростовской области, соответственно — 60 и 40%. Среди сельских жителей I и II анатомические классы наблюдались у 44%, а III–IV — у 56% детей.

Инвалидизация детей была выше среди больных, проживающих в селах Ростовской области. Так, III ФК, сопровождающийся ограничениями в самообслуживании, встречался у 33% сельских детей с ЮРА; среди больных, живущих в Ростове-на-Дону — у 17%; в других городах Ростовской области — у 29%. IV ФК с анкилозированием суставов был выявлен у 2 детей, проживавших в сельских районах области. Течение болезни, независимо от территориальной принадлежности больных, имело сходные характеристики: быстро прогрессирующее течение заболевания во всех 3 подгруппах установлено в каждом пятом случае.

У 111 (95%) больных ЮРА наблюдалась гипохромная анемия (снижение эритроцитов и гемоглобина ниже соответствующей возрастной нормы, цветового показателя $< 0,8$). В целом по группе уровень эритроцитов в крови составил $4,3 \pm 2,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобина — $105 \pm 61 г/л$, цветового показателя — $0,73 \pm 0,54$. У 61 (52%) пациента наблюдали умеренный лейкоцитоз и повышение уровня IgM и IgG в сыворотке крови. В среднем, уровень лейкоцитов в крови составил $10,9 \pm 1,8 \times 10^9/л$, содержание IgM — $153,7 \pm 23,1 мг%$, IgG — $1429 \pm 89 мг%$. Нейтрофилез наблюдался у 29 (25%) больных. Ускоренная СОЭ ($> 12 мм/ч$ для детей до 12 лет и $> 15 мм/ч$ для детей старше 12 лет) была обнаружена у 48 (41%) детей; среднее значение показателя составило $37 \pm 7 мм/ч$. Повышенный уровень С-реактивного белка ($> 10 мг/л$) выявлен у 79 (68%) пациентов.

Тяжесть и выраженность суставных проявлений заболевания (экссудативных, болевых, пролиферативных процессов) оценивались по показателям соответствующих шкал. Количество болезненных суставов варьировало от 1 до 14, в среднем составив $6,5 \pm 2,3$. Болезненность суставов при пальпации фиксировали в ответ на стандартное по силе надавливание (побеление фаланги I паль-

ца руки исследователя) на каждый сустав в области его суставной щели. В труднодоступных для пальпации суставах (тазобедренных, шейном отделе позвоночника, таранно-пяточных и предплюсневых) болезненность оценивали посредством активных и пассивных движений. Поражение одного сустава (моноартрит) наблюдалось у 8 (7%) больных, 2–3 суставов (олигоартрит) — у 19 (16%), полиартрит — у 90 (77%) пациентов. Чаще всего определялось поражение коленных суставов — у 89 (76%) детей, значительно реже — других: голеностопных — у 35 (30%), лучезапястных — у 31 (27%), межфаланговых суставов кистей рук — у 27 (23%), локтевых — у 9 (8%), тазобедренных — у 15 (13%), пястно-фаланговых суставов кисти — у 10 (9%), межфаланговых суставов пальцев стопы — у 6 (5%). Число опухших суставов, в среднем, в группе обследованных составило $5,6 \pm 2,6$, суставов с активным артритом — $7,3 \pm 3,2$. Нарушение функций суставов наблюдалось у всех больных, число суставов с нарушенными функциями составило $7,3 \pm 2,8$. У 15 (13%) больных индекс DAS4 был $> 3,7$, что соответствует высокой активности заболевания, у 91 (78%) выявлена умеренная активность: $2,4 < DAS4 \leq 3,7$ и у 11 (9%) — низкая: $DAS4 < 2,4$. По индексу DAS28: у 27 (23%) больных активность заболевания расценивалась как высокая ($DAS28 > 5,1$), у 88 (75%) — как умеренная ($3,2 < DAS28 \leq 5,1$) и у 2 (2%) — как низкая ($DAS28 \leq 3,2$).

У больных детей, живущих на селе, активность суставного синдрома оказалась выше. Так, число болезненных суставов, в среднем, у них было равно $8,6 \pm 1,3$ (в Ростове-на-Дону — $4,9 \pm 1,7$, в других городах области — $5,3 \pm 1,4$). Число опухших суставов составило $7,4 \pm 1,1$ (и соответственно, $4,7 \pm 1,6$ и $5,0 \pm 1,8$), суставов с активным артритом — соответственно, $9,3 \pm 1,2$; $5,2 \pm 1,3$ и $5,7 \pm 1,5$. Число суставов с нарушенными функциями было также наибольшим среди больных, проживающих в сельской местности — $9,6 \pm 1,1$ (в Ростове-на-Дону — $5,5 \pm 1,4$), в других городах Ростовской области — $5,8 \pm 1,3$. Индексированные значения боли, экссудации, суставные индексы Ричи, Томпсона–Кирвана и Лансбурри, индексы активности DAS4 и DAS28 были выше ($p < 0,05$) в подгруппе детей из сельской местности, чем у больных — городских жителей.

Оценка боли по ВАШ, в среднем, составила $5,3 \pm 1,4$ балла, что соответствовало выраженному болевому синдрому (4–7 баллов). Субъективная оценка активности болезни также составила $6,2 \pm 1,5$ балла. Способность больных к самообслуживанию ($22,7 \pm 5,9$ баллов) и индекс качества жизни по CHAQ ($1,9 \pm 0,5$) были низкими. Неожиданным при анализе результатов обследования по ВАШ боли и активности заболевания оказался тот факт, что при отсутствии различий в субъективной оценке боли активность заболевания была оценена выше пациентами, проживающими в Ростове-на-Дону ($7,2 \pm 0,5$ балла); в селах Ростовской области она оказалась ниже — $6,1 \pm 0,4$ балла ($p < 0,05$). Таким образом, между группами пациентов из Ростова-на-Дону и сел Ростовской области установлено статистически значимое различие ($p < 0,05$) в субъективной оценке активности заболевания. Между тем, у пациентов из городов Ростовской области по сравнению с сельскими районами способность к самообслуживанию и качество жизни были выше ($p < 0,05$). Так, способность к самообслуживанию и индекс качества жизни CHAQ пациентов из Ростова-на-Дону составили $15,8 \pm 2,7$ и $1,6 \pm 0,2$ баллов, соответственно. В сельских районах способность к самообслуживанию выражалась, в среднем, величиной $25,6 \pm 2,3$ баллов, а индекс качества жизни CHAQ соответствовал $2,3 \pm 0,95$ баллов.

Низкая субъективная оценка активности болезни у детей из сельских районов при более активном течении заболевания свидетельствовала о недостаточно серьезном отношении к проявлениям болезни и требовала дальнейшего анализа. Для объяснения этого факта была оценена реакция родителей при дебюте заболевания у детей, поскольку эффективность терапии ЮРА у них тесно связана с тщательностью выполнения родителями квалифицированных врачебных рекомендаций. Недостаточная осведомленность родителей об основных этиологических факторах, лежащих в основе развития и обострений артрита, а также о современных методах лечения приводила к тому, что многие из них игнорировали назначения врачей, самостоятельно прекращали лечение или пользовались услугами неспециалистов. Реакция родителей на первые проявления ЮРА у ребенка была разной. Так, в сельских районах в 28 (65%) случаях они обратились к участковому педиатру, в 4 (9%) — к врачам-консультантам в специализированных ревматологических отделениях, а в 11 (26%) — занимались самолечением. В городах Ростовской области количество семей, которые обратились к врачам-педиатрам, было сходным ($n = 49$; 66%), к врачам-специалистам — гораздо выше ($n = 19$; 26%), чем в селах, и только в единичных случаях родители занимались самолечением ($n = 6$; 8%).

В сельских районах более половины детей ($n = 25$; 58%) при первых симптомах болезни поступили в стационар. В дальнейшем все пациенты лечились стационарно, но только в 37% случаев ($n = 16$) — по инициативе родителей, а в остальных 21% ($n = 9$) — по настоятельной рекомендации врачей на догоспитальном этапе. В городах Ростовской области в преобладающем большинстве случаев дети при первых появлениях симптомов ЮРА были госпитализированы ($n = 67$, что составило 91%), причем, в 84% ($n = 62$) — по инициативе родителей.

Интересным представляется тот факт, что родители 18 (42%) детей из сельской местности по собственной инициативе обращались к представителям неофициальной медицины (экстрасенсы, травники и т. д.). Достигнутый при этом эффект родители считали положительным в 11 (61%) случаях, временно положительным — в 4 (22%), ухудшение наступило в 3 (17%) случаях. Однако положительный эффект лечения можно подвергнуть сомнению, так как у всех в последующем возникло обострение, и родители не стали больше прибегать к неофициальной медицине, а госпитализировали детей в Областную детскую больницу Ростова-на-Дону. Родители детей, проживающих в городах Ростовской области, гораздо реже обращались

к представителям нетрадиционной медицины ($n = 7$, 9%). Не доверяли лечению у врачей чаще в сельских районах ($n = 16$; 37%; $p < 0,05$). В 61 (82%) семье в городах Ростовской области врачебные рекомендации выполняли после первого обращения, но в 6 (8%) семьях не выполняли; в селах эти показатели составили 21 (49%) и 14 (33%), соответственно. Невыполнение рекомендаций родители объясняли семейными сложностями, загруженностью по работе, отсутствием денег на приобретение лекарств, затруднениями в их приобретении, либо не считали нужным выполнять эти рекомендации.

В сельской местности здоровье ребенка родители рассматривали как неудовлетворительное только в 11 (26%) случаях, как удовлетворительное — в 25 (58%), хорошее — в 7 (16%). Оценка большинством родителей здоровья своих детей как удовлетворительное и хорошее была неадекватной, и это настораживает, поскольку зачастую является результатом низкой информированности родителей об опасности заболевания. В городах как «хорошее» оценили здоровье своего ребенка лишь в одной семье (1%), в 56 (76%) семьях оно было оценено как удовлетворительное и в 17 (23%) — как неудовлетворительное.

Таким образом, от заинтересованности родителей в лечении больных детей и их внимания к первым проявлениям заболевания зависит отношение и самих детей к заболеванию ЮРА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Ростове-на-Дону и других городах Ростовской области у детей чаще встречаются II степень активности ЮРА, I и II анатомический класс, II ФК, медленно прогрессирующее течение болезни; в сельских районах области доминирует III степень активности заболевания, III–IV анатомический класс, выше инвалидизация пациентов. Течение болезни в четырех из пяти случаев медленно прогрессирующее. Активность заболевания, анатомический класс и инвалидизация среди девочек с ЮРА выше, чем среди мальчиков. У девочек доминирует болевой суставной синдром, у мальчиков — припухлость суставов. С возрастом активность суставного синдрома у больных детей повышается. Заинтересованность родителей в лечении больных детей при дебюте ЮРА в сельских районах области, несмотря на активное течение болезни, оказалась ниже, чем в городе. Дети в сельских районах, больные ювенильным ревматоидным артритом, должны находиться под тщательным наблюдением и контролем областной детской ревматологической службы, при частом контакте родителей с педиатрами по месту проживания ребенка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Научные и практические проблемы российской педиатрии на современном этапе // Педиатрия. — 2005. — № 3. — С. 4–7.
2. Насонова В.А., Эрдес Ш.Ф. О Всемирной декаде костно-суставных заболеваний 2000–2010 // Научно-практическая ревматология. — 2000. — № 4. — С. 14–16.
3. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Критерии агрессивного течения ревматоидного артрита у детей // Тер. архив. — 1998. — Т. 78, № 5. — С. 37–41.
4. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Клинические рекомендации по ведению больных, страдающих ювенильным ревматоидным

артритом // Российский педиатрический журнал. — 2005. — № 5. — С. 36–40.

5. Малиевский В.А. Ювенильные артриты: эпидемиология, медико-социальные и экономические последствия, качество жизни: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2006. — 38 с.

6. Dongados M., van der Linden S., Juhlin R. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy // Arthritis Rheum. — 1991. — V. 34, № 10. — P. 1218–1227.



www.ecobiotic.ru

ЭКОБИОТИКИ®

АНТИБИОТИКИ,
НЕ ВЫЗЫВАЮЩИЕ ДИСБАКТЕРИОЗ

Применение Экобиотиков® для лечения и профилактики инфекционных заболеваний дает возможность предотвратить развитие дисбактериоза, кандидоза и вторичной инфекции

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Наименование
(штамп)
учреждения

Код формы по ОТ Куз. ЗПКУ535
Медицинская документация
ФОРМА №143/У-88
Утверждена Минздравом России
1997 г.

Серия 1.145 кг №12345 г.

РЕЦЕПТ

За полную стоимость	Бесплатно	Оплата	50 %
1	2		3

Ф., И., О., больного (полностью) _____

Возраст _____ ИОВ Дети Прочие

Адрес или № медицинской карты амбулаторного больного _____

Ф., И., О., Врача (полностью) _____

Руб. Коп. Rp.

~~АНТИБИОТИК~~

ЭКОБИОТИК
НОВЫЙ СТАНДАРТ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Европатент №200700357

подпись и личная печать врача

Рецепт действителен в течении 10 дней, 2 месяцев
(ненужное зачеркнуть)

СЕРГЕЙ ИВАНОВИЧ
Врач

- **ЭКОБИОТИК®** содержит в составе стандартную дозировку соответствующего антибиотика и пребиотик в инновационной форме
- **ЭКОБИОТИКИ®** биоэквивалентны традиционным антибиотикам по противомикробной активности
- **ЭКОБИОТИКИ®** сохраняют и поддерживают нормальную микрофлору кишечника в процессе лечения
- **ЭКОБИОТИКИ®** обладают лучшей терапевтической переносимостью, чем традиционные антибиотики

С.М. Харит, Т.В. Черняева, Е.П. Начарова, Г.А. Васильева, А.А. Рулева

НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург

Ревакцинация детей в возрасте старше 1,5 лет против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции

Контактная информация:

Харит Сусанна Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела иммунопрофилактики НИИ детских инфекций

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

Статья поступила: 14.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

20

Представлены результаты наблюдения за 200 детьми в возрасте 18–42 мес (64 здоровых и 136 с аллергическими заболеваниями, резидуальным поражением ЦНС, часто болеющими, а также имеющими в анамнезе реакции на предшествующую вакцинацию), ревакцинированными вакциной «Пентаксим». У 77% детей отмечалось бессимптомное течение поствакцинального периода. Только в 1,5% случаев наблюдались сильные реакции с температурой > 38,6°C. Местные реакции (размером не более 3–5 см) развились у 25,5% детей с аллергией, поражением ЦНС и часто болеющих, что было существенно чаще, чем у здоровых (7,8%). Ни в одном случае не было поствакцинальных осложнений. Оценка реактогенности вакцины свидетельствует о ее безопасности и подтверждает целесообразность применения в качестве первой ревакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и однократной вакцинации против *Haemophilus influenzae* тип b детей старше года с различным состоянием здоровья.

Ключевые слова: дети, вакцинация, Пентаксим, поствакцинальный период, безопасность.

Наиболее важными принципами современной вакцинопрофилактики является использование безопасных и эффективных вакцин, снижение антигенной нагрузки и числа инъекций при проведении прививок. Этим требованиям отвечают комбинированные вакцины

на основе бесклеточного коклюшного компонента, которые уже много лет используются в Европе, США, Канаде и других странах.

Широкий переход на бесклеточные коклюшные вакцины в мире обусловлен значительно более низкой их реак-

S.M. Kharit, T.V. Chernyayeva, Ye.P. Nacharova, G.A. Vasil'yeva, A.A. Ruleva

Scientific Center of Children's Infections, St.-Petersburg

Re-vaccination of children over 1,5 years old against diphtheria, pertussis, tetanus, poliomyelitis and hemophilic infection

The article presents the results of the observation of 200 children under the age 18–42 months (64 healthy children and 136 patients with allergic symptoms, residual lesions of CNS, frequently ailing children, and having reactions of previous vaccination in medical history) who were re-vaccinated with vaccine Pentaxim. It was shown that 77% of children had asymptomatic post-vaccinal period. Only 1,5% of patients showed severe reactions with fever > 38,6°C. Local reactions (not over 3–5 cm) developed in 25,5% of children with allergy, lesions of CNS and frequently ailing children, their rate was significantly higher than in healthy children (7,8%). No one had post-vaccinal complications. An estimation of reactivity of vaccine proved its safety and suitability of administration as first re-vaccination against pertussis, diphtheria, tetanus, poliomyelitis and one-time vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in children after 1 year old in different state of health.

Key words: children, vaccinations, Pentaxim, post-vaccinal period, safety.

тогенностью по сравнению с цельноклеточными. Вопрос о реактогенности таких коклюшных вакцин, способных вызывать сильные аллергические и неврологические (пронзительный крик, острая энцефалопатия) реакции, дискутируется в литературе с 60-х годов прошлого века [1–8]. В России в рамках Национального календаря прививок применяется цельноклеточная коклюшная вакцина. Многолетние наблюдения доказали эпидемиологическую эффективность массовой иммунизации этим препаратом. Однако до 10% детей первого года жизни имеют противопоказания к ее введению, и 5–15% не заканчивают полный курс прививок из-за развивающихся сильных общих реакций и осложнений. АКДС по частоте регистрируемых в России поствакцинальных осложнений является второй после БЦЖ [9]. В последние годы зарегистрированные в России бесклеточные вакцины «Инфанрикс» и «Пентаксим» (2008) имеют лучшие показатели безопасности, чем цельноклеточная вакцина [10], и могут быть использованы не только для массового применения, но и для вакцинации детей с противопоказаниями к АКДС.

Вакцина «Пентаксим» представляет собой комбинированный препарат и содержит 2 компонента ацеллюлярной коклюшной вакцины (коклюшный анатоксин и филаментозный гемагглютинин), дифтерийный и столбнячный анатоксины, инактивированную полиомиелитную вакцину, вакцину против инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b. Эффективность и безопасность указанной вакцины доказана практическим применением и исследованиями в ряде стран мира [11–13]. Вместе с тем, отсутствуют отечественные данные о безопасности вакцины, в том числе и у детей, имеющих ограничения для проведения вакцинации.

Целью настоящего исследования явилось изучение реактогенности вакцины «Пентаксим» при возрастной ревакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, ревакцинации или вакцинации против *H. influenzae* тип b детей в возрасте 18 мес и старше.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С января по июнь 2009 г. на базе отдела профилактики инфекционных заболеваний НИИ детских инфекций ФМБА России, совместно с врачами детских поликлиник СПб №№ 1, 5, 11, 12, 24, 39, 43, 44 (Г. А. Сивакс, О. А. Зуевой, Л. В. Смирновой, А. В. Шуляком, И. С. Прохоровой, Э. К. Микая, Н. Г. Шишкиной) проведено клиническое наблюдение за 200 детьми (99 девочек и 101 мальчик), ревакцинированными вакциной «Пентаксим» (коммерческая серия Д 2214), предоставленной спонсором (Санofi Авентис, Франция). Отбор на вакцинацию проводили на основании критериев включения/исключения.

Критериями включения в исследование служили:

1. Наличие подписанного родителями информированного согласия на исследование.
2. Мотивация на заполнение дневника и участие в исследовании родителей.
3. Отсутствие острых заболеваний у ребенка в течение месяца перед прививкой.
4. Отсутствие медицинских противопоказаний к проведению прививки, указанных в наставлении к вакцине, а именно:
 - прогрессирующей энцефалопатии, сопровождающейся судорогами или без таковых; энцефалопатии,

наблюдавшейся в течение 7 дней после введения любой вакцины, содержащей антигена *Bordetella pertussis*;

- развившегося в течение 48 ч после предыдущей вакцинации (вакциной, содержащей коклюшный компонент) синдрома длительного необычного плача, фебрильных или афебрильных судорог, гипотоническо-гипореактивного синдрома;
- аллергической реакции после предыдущего введения вакцины для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и вакцины для профилактики инфекции, вызываемой *H. influenzae* тип b;
- подтвержденной системной реакции гиперчувствительности к любому ингредиенту вакцины, а также глютаральдегиду, неомицину, стрептомицину и полимиксину В;
- заболеваний, сопровождающихся повышением температуры тела, острыми проявлениями инфекционного заболевания или обострением хронического заболевания.

По состоянию здоровья привитые были разделены на группу здоровых ($n = 64$) и детей с отягощенным анамнезом ($n = 136$), из которых, в зависимости от преобладающей патологии, сформированы 4 подгруппы:

- с аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, острые аллергические реакции в анамнезе) — подгруппа 1 ($n = 49$);
- с резидуальными поражениями ЦНС — подгруппа 2 ($n = 46$);
- часто болеющие дети (более 4 раз перенесли острое респираторное заболевание, в том числе осложненное, и/или кишечные инфекции в анамнезе) — подгруппа 3 ($n = 26$);
- дети с сочетанной патологией — подгруппа 4 ($n = 15$).

Перед проведением прививок всех детей осматривал педиатр. Вакцинацию проводили внутримышечно в верхнюю треть переднелатеральной поверхности бедра, в объеме 0,5 мл вакцины. Врачебный осмотр в поствакцинальном периоде осуществляли ежедневно первые три дня, далее на 7-й и 30-й день после иммунизации, когда оценивали клинические проявления по дневнику, в котором родители ежедневно в течение месяца после прививки отмечали наличие местных и общих реакций, а также развитие любых заболеваний. На основании дневников наблюдения и врачебных осмотров течение поствакцинального периода оценивали как «гладкое» или «осложненное». Под «осложненным» понимали присоединение интеркуррентных заболеваний в течение 4-х недель после иммунизации. «Гладким» считали отсутствие интеркуррентных заболеваний. При «гладком» течении общие вакцинальные реакции, развивающиеся в первые 3 дня после прививки классифицировали как:

- слабые (развитие субфебрильной температуры до 37,5°C при отсутствии симптомов интоксикации);
- средней силы (подъем температуры от 37,6°C до 38,5°C, кратковременные симптомы интоксикации (недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита));
- сильные (лихорадка выше 38,6°C, выраженные проявления интоксикации).

При отсутствии температуры и признаков интоксикации вакцинальный период считали бессимптомным. Местные вакцинальные реакции рассматривали как нормальные, если отек и гиперемия в месте введения вакцины не пре-

вышали 80 мм в диаметре. В качестве местной вакцинальной реакции регистрировали также болезненность, оцениваемую по субъективным ощущениям как отсутствие (0 баллов), слабую (1 балл), средней степени выраженности (2 балла) и выраженную (3 балла).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистического модуля программы Microsoft Excel 2003. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка. Гипотезу о равенстве средних проверяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Дискретные признаки представлены в виде частот (в%), гипотезу об их равенстве проверяли с помощью критерия Пирсона χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст ревакцинированных детей — 18–42 мес, в среднем, $19,6 \pm 0,1$ мес. До ревакцинации 128 из них были трехкратно вакцинированы АКДС + «Имовакс Полио», а 72 ребенка — «Инфанрикс» + «Имовакс Полио». 190 детей (95%) перенесли прививки без клинических проявлений, у 7 отмечались общие реакции на АКДС (у 4 — сильные с температурой $39,6\text{--}40,0^\circ\text{C}$; у 3 — реак-

ции средней силы и слабые), у 3 — слабые реакции на «Инфанрикс».

Анализ клинических проявлений поствакцинального периода показал, что у 77% привитых имело место бессимптомное течение поствакцинального периода. Обычные общие вакцинальные реакции в виде лихорадки и умеренных симптомов интоксикации (беспокойство или сонливость, снижение аппетита) развились у 46 (23%) детей, местные реакции (гиперемия, уплотнение, болезненность) — у 51 (26%). При этом обычные общие, а также вакцинальные реакции, чаще развивались у детей с отягощенным анамнезом по сравнению со здоровыми (табл. 1). В подгруппах детей с отягощенным анамнезом частота лихорадочных реакций и сопутствующих им жалоб (раздражительность, сонливость, снижение аппетита) не различалась. Сильные обычные вакцинальные реакции с температурой выше $38,6^\circ\text{C}$ развились у 3 (1,5%) детей (двое из группы часто болеющих и один ребенок с поражением ЦНС), средней силы реакции с температурой $37,6\text{--}38,5^\circ\text{C}$ зафиксированы у 23 (12%) детей и слабые реакции — у 21 (11%) ребенка. Максимальная выраженность общих реакций отмечалась в первые сутки (табл. 2), к 4 дню наблюдения жалобы и лихорадка исчезали (см. рис.). На 5-й и в последующие

Таблица 1. Частота общих и местных обычных поствакцинальных реакций у детей разных групп

Группа детей	Вакцинальные реакции, абс. (%)	
	местные	общие
Здоровые дети ($n = 64$)	5 (8)	8 (13)
С отягощенным анамнезом ($n = 136$)	46 (34)*	38 (28)*
• подгруппа 1 ($n = 49$)	20 (41)*	12 (25)
• подгруппа 2 ($n = 46$)	16 (35)*	15 (33)
• подгруппа 3 ($n = 26$)	7 (27)*	6 (24)
• подгруппа 4 ($n = 15$)	3 (20)	5 (33)

Примечание.

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

Таблица 2. Выраженность общих и местных реакций в течение первых суток после введения вакцины

Группы	Температура, $^\circ\text{C}$	Раздражительность, баллы	Гиперемия, мм	Припухлость, мм
Здоровые дети ($n = 64$)	$37,6 \pm 0,23$	$1,2 \pm 0,5$	$19,6 \pm 2,5$	$28,75 \pm 3,6$
С отягощенным анамнезом ($n = 136$)	$37,6 \pm 0,03$	$1,4 \pm 0,04$	$27,0 \pm 3,6$	$28,9 \pm 3,5$
• подгруппа 1 ($n = 49$)	$37,3 \pm 0,04$	$1,4 \pm 0,09$	$24,9 \pm 3,3$	$18,9 \pm 2,8$
• подгруппа 2 ($n = 46$)	$37,7 \pm 0,06$	$1,3 \pm 0,12$	$35,2 \pm 3,8^*$	$32,2 \pm 2,9$
• подгруппа 3 ($n = 26$)	$37,8 \pm 0,15$	$1,2 \pm 0,09$	$34,0 \pm 4,6$	$31,7 \pm 4,4$
• подгруппа 4 ($n = 15$)	$37,7 \pm 0,27$	$2,0 \pm 0,6$	$21,3 \pm 3,9$	$33,3 \pm 3,9$

Примечание.

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

ПЕНТАКСИМ™

Вакцина против коклюша (бесклеточная), дифтерии, столбняка, полиомиелита (инактивированная) и гемофильной инфекции типа b

**НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА ОТ 5 ИНФЕКЦИЙ
В ОДНОЙ ВАКЦИНЕ**



- Пентаксим демонстрирует высокую и стойкую иммуногенность против 5 инфекций
- Пентаксим обладает безопасностью и хорошей переносимостью

- Пентаксим разработан с учётом требований современного Календаря прививок

- Пентаксим – удобная схема вакцинации в 3 – 4,5 – 6 и 18 месяцев



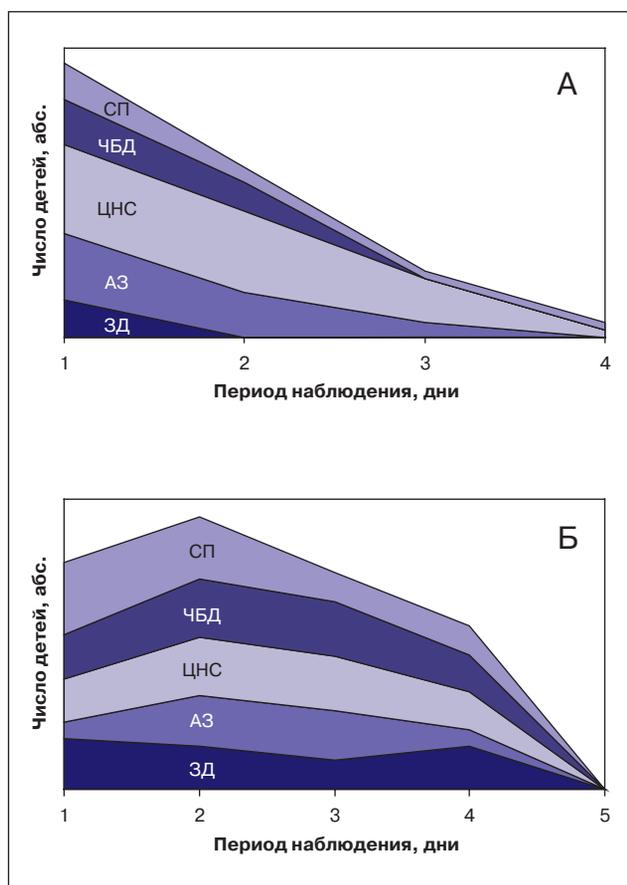
www.privivka.ru

горячая линия (495) 937-7007

Для получения дополнительной информации обращайтесь по адресу:
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2

Тел.: (495) 721-14-00, 935-86-90/91/92/93/94/95 Факс: (495) 721-14-11, 935-86-96

Рис. Динамика общих (А) и местных (Б) поствакцинальных симптомов у детей после ревакцинации



Примечание.

ЗД — здоровые дети, а также дети с аллергическими заболеваниями, резидуальным поражением ЦНС, часто болеющие дети (ЧБД), дети с сочетанной патологией (СП).

дни субфебрильная температура отмечалась только у тех, кто заболел интеркуррентными инфекциями.

Местные реакции в виде гиперемии, отека, болезненности в месте введения вакцины сохранялись в течение 1–4 дней (оценивались местные реакции, превышающие размер 5 мм в диаметре). У здоровых детей выражен-

ность местных проявлений была меньшей, чем у детей других групп, но ни в одной группе они не достигали размеров 5–8 см, т.е. величины, характеризующей сильные местные реакции. Динамика местных реакций у детей с фоновой патологией отличалась от здоровых (нарастание ко 2 дню), у всех детей местные реакции проходили к 5–7 дню после вакцинации (см. рис.).

В поствакцинальном периоде (1 мес) различные инфекционные и соматические заболевания отмечены у 28 детей: у 4 из группы здоровых и у 24 — с отягощенным анамнезом (табл. 3). В структуре интеркуррентных заболеваний были диагностированы 17 случаев острых респираторных инфекций, 5 — кишечных инфекций, 1 — паротита. У одного ребенка был зафиксирован перелом плеча. Частота интеркуррентных заболеваний у здоровых детей была ниже, чем у детей с отягощенным анамнезом. Из числа последних наибольшая частота их отмечена в группе часто болеющих детей. Это закономерно, т.к. склонность к частым заболеваниям в раннем возрасте может быть связана с перенесенными внутриутробными инфекциями, которые подавляют клеточный иммунитет и одновременно вызывают поражение ЦНС, подавление же клеточного иммунитета, в свою очередь, предрасполагает к аллергии.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой безопасности вакцины «Пентаксим». Несмотря на преобладание среди привитых детей с отягощенным анамнезом, относящихся к так называемой «группе риска по возможности развития поствакцинальных осложнений», а также детей, ранее уже имевших вакцинальные реакции на введение других вакцин, у большинства не было отмечено ни общих (77%), ни местных проявлений вакцинального процесса (75%). Частота сильных общих реакций составила 1,5%. Выраженных местных реакций, так же как и поствакцинальных осложнений, не наблюдалось. Имевшие место средние и слабые общие вакцинальные реакции были непродолжительными. Они завершались к 4 суткам после прививки и не требовали лечения. Наслоение интеркуррентных инфекций возникало не чаще, чем это было отмечено в ранее проведенных исследованиях НИИ детских инфекций [15]. Проведенное наблюдение, подтвердившее высокую безопасность вакцины «Пентаксим», позволяет рекомендовать ее для массового применения у детей с различным состоянием здоровья.

Таблица 3. Частота интеркуррентных заболеваний в поствакцинальном периоде у детей после ревакцинации

Группы	Период наблюдения, дни					Всего, абс. (%)
	1	2	3	4	5–30	
Здоровые дети (n = 64)	–	–	–	–	4 (6,3)	4 (6,3)
С отягощенным анамнезом (n = 136)	2 (1,5)	2 (1,5)	1 (0,7)	1 (0,7)	18 (13,3)	24 (17,6)*
• подгруппа 1 (n = 49)	1 (2,0)	–	1 (2,0)	–	4 (8,2)	6 (12,2)
• подгруппа 2 (n = 46)	–	–	–	1 (2,2)	6 (13,0)	7 (15,2)
• подгруппа 3 (n = 26)	1 (3,9)	2 (7,7)	–	–	5 (19,2)	8 (30,8)*
• подгруппа 4 (n = 15)	–	–	–	–	3 (20)	3 (20)

Примечание.

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

Использование вакцины для ревакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита детей в возрасте старше 1,5 лет позволяет решить несколько важных проблем. Во-первых, снизить частоту сильных и аллергических реакций, частота появления которых увеличивается при повторном введении АКДС. Во-вторых, уменьшить число ревакцинаций против полиомиелита на втором году жизни (однократное введение инактивированной полиомиелитной вакцины вместо двух ревакцинаций живой оральной), следовательно, снизить циркуляцию живого вирусного полиомиелита в регионе и возможность развития вакциноассоциированного полиомиелита у лиц, контактных с привитыми детьми, а также вероятность образования вакцинородственных штаммов. В-третьих, введение в календарь однократной иммунизации детей против *H. influenzae* тип b в возрасте 18 мес позволит предупредить около 70% Hib-менингитов и пневмоний [16]. В-четвертых, применение комбинированной вакцины позволяет уменьшить число инъекций, по сравнению с введением монопрепаратов, а также количество дополнительных веществ (адьювантов, консервантов), содержащихся в каждой из них. Важно отметить, что в вакцине «Пентаксим» в отличие от АКДС отсутствует ртутьсодержащий консервант мертиолят (тиомерсал).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wendelboe A.M., Njamkepo E., Bourillon A. et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2007. — V. 26, № 4. — P. 293–299.
2. Surridge J., Segedin E.R., Grant C.C. Pertussis requiring intensive care // *Arch. Dis. Child.* — 2007. — V. 92. — P. 970–975.
3. Wirsing von Konig C.H., Campins-Matti M., Guiso N. et al. Pertussis immunization in Global Pertussis Initiative European Region: recommended strategies and implementation considerations // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — V. 24. — P. 87–92.
4. Murphy T.V., Slade B.A., Broder K.R. et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // *MMWR Recomm. Rep.* — 2008. — V. 57 (RR-4). — P. 1–51.
5. Kulenkampff M., Schwartzman J.S., Wilson J. Neurological Complications of Pertussis Inoculation // *Arch. Dis. Child.* — 1974. — V. 49. — P. 46–49.
6. Torch W.C. Diphtheria-pertussis-tetanus (DPT) immunization: a potential cause of the sudden infant death syndrome (SIDS) // *Neurology.* — 1982. — V. 32. — P. 169–170.
7. Miller D., Madge N., Diamond J. et al. Pertussis immunization and serious acute neurological illnesses in children // *Br. Med. J.* — 1993. — V. 307. — P. 1171–1176.
8. Николаенко В.Н. Сдвиги в системе иммунокомпетентных клеток у людей, иммунизированных различными вакцинами препаратами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990. — 22 с.
9. О регистрации поствакцинальных осложнений в Российской Федерации в 2008 году. Письмо Федеральной Службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека N 01/14263–9-32 от 25 сентября 2009 г. Доступно на: <http://www.rospotrebnadzor.ru>.
10. Таточенко В.К., Намазова Л.С., Аликова О.А. Реактогенность и безопасность адсорбированных вакцин против коклюша, дифтерии и столбняка: результаты наблюдательного многоцентрового исследования // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 32–38.
11. Edwards K.M., Decker M.D., Saunders W.B. Pertussis vaccine/Plotkin S.A., Orienstein W.A. (eds.). *Vaccine* 4th ed. — Philadelphia, 2004. — P. 471–528.
12. Carlsson R.M., Claesson B.A., Selsam U. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio vaccine-Haemophilus influenzae type b vaccine administered at 2–4–6–13 or 3–5–12 months of age // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1998. — V. 17. — P. 1026–1033.
13. Halperin S.A., Scheifele D., Mills E. Nature, evolution and appraisal of adverse events and antibody response associated with the fifth consecutive dose of a five-component acellular pertussis-based combination vaccine // *Vaccine.* — 2003. — V. 21. — P. 2298–2306.
14. Включение вакцины против *Haemophilus influenzae* тип b в программы иммунизации. Общее руководство, включая информацию для работников здравоохранения и родителей. — Женева: ВОЗ, 2001. — 37 с. Доступно на: www.who.int/vaccines.
15. Харит С.М., Черняева Т.В., Лакоткина Е.А. Вакцинация детей с проблемами в состоянии здоровья. В помощь практическим врачам. — СПб.: Феникс, 2007. — 120 с.
16. Obonyo C.O., Lau J. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b vaccination of children: a meta-analysis // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2006. — V. 25. — P. 90–97.
17. Баранов А.А., Горелов А.В., Задорожная В.И. и др. Комбинированные вакцины в национальных календарях профилактических прививок для детей в Беларуси, Казахстане, России и Украине // *Педиатрическая фармакология.* — 2007. — Т. 4, № 1. — С. 4–17.

Указанные преимущества комбинированных вакцин отмечаются и другими отечественными авторами [17]. Применение их имеет и организационные плюсы — уменьшение числа посещений ребенком прививочного кабинета, что снижает риск интеркуррентных инфекций в поствакцинальном периоде, помогает увеличить своевременный охват прививками и облегчает введение в график вакцинации при его нарушении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование подтвердило, что вакцина «Пентаксим» имеет хороший профиль безопасности у большинства детей, в том числе с отягощенным анамнезом и уже имевших ранее вакцинальные реакции. Не выявлено тяжелых общих реакций и поствакцинальных осложнений. Общие обычные реакции у каждого четвертого вакцинированного в виде повышения температуры, раздражительности, снижения аппетита, сонливости в первые 3 дня после прививки были кратковременными и не требовали медикаментозной терапии. Местные реакции чаще наблюдались у детей с аллергическими заболеваниями и у часто болеющих, но ни в одной группе они не превышали размер 5 см в диаметре. Вакцина «Пентаксим» может быть рекомендована к массовому применению для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, инфекции *H. influenzae* тип b у детей в возрасте старше 1,5 лет.

П.И. Храмцов¹, А.Н. Строкина², В.В. Молдованов³, Е.Н. Сотникова⁴

¹ НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН, Москва

² НИИ антропологии и музей МГУ, Москва

³ Центр гигиены и эпидемиологии, Москва

⁴ Центр образования «Школа здоровья» № 1998 «Лукоморье», Москва

Ученическая мебель: современный взгляд на функциональные размеры

Контактная информация:

Храмцов Петр Иванович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией новых технологий НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 103064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5, тел.: (495) 916-12-85

Статья поступила: 22.09.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

Функциональные размеры ученической мебели устанавливаются на основании анализа результатов антропометрических исследований и регламентируются государственными стандартами. В статье представлены результаты антропометрических обследований 923 современных младших школьников 1–4-х классов. Регистрировались 6 показателей, определяющих функциональные размеры ученической мебели: высота подколенной ямки, высота локтя над сиденьем, высота плечевого ската над сиденьем, расстояние от спинки до подколенного угла, наибольшая ширина таза, длина тела. Установлены изменения пропорций тела современных младших школьников — увеличение длины верхних и нижних конечностей и уменьшение длины туловища, что обосновывает необходимость пересмотра нормативных значений функциональных размеров ученической мебели и правил ее подбора для организации оптимального рабочего места учащихся младшего школьного возраста.

Ключевые слова: младшие школьники, ученическая мебель, антропометрические показатели, функциональные размеры.

Функциональные размеры ученической мебели определяют условия организации рабочего места учащихся, которые оказывают существенное влияние на работоспособность и функциональное состояние организма в процессе учебной деятельности. В связи с повышен-

ной чувствительностью детского организма к влиянию социально-экономических, экологических и других факторов нормативные требования к функциональным размерам ученической мебели должны пересматриваться не реже одного раза в 10–15 лет.

P.I. Khrantsov¹, A.N. Strokinina², V.V. Moldovanov³, Ye.N. Sotnikova⁴

¹ Scientific Institute of Hygiene and Health Care of Children and Adolescents, Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Scientific Institute of Anthropology and Museum of Moscow State University, Moscow

³ Center of Hygiene and Epidemiology, Moscow

⁴ Center of Education «School of Health» № 1998 «Lukomor'ye», Moscow

School furniture: modern approach to the functional sizes

Functional sizes of school furniture are established on the basis of the analysis of results of anthropometric studies and are regulated by State standards. The article presents the results of anthropometric measures of 923 schoolchildren from 1–4 forms. 6 indices, which determinate functional sizes of school furniture: height of popliteal space, height of elbow above the sitting, height of shoulder above the sitting, a distance between back and popliteal angle, the most width of pelvis, length of a body were measured. Changes of body's proportions in modern younger schoolchildren were proved: increasing of the length of upper and lower extremities, decreasing of body length. These facts lead to the need of reconsideration of normative sizes of school furniture and rules on its choice for the organization of optimal place of work of younger schoolchild.

Key words: younger schoolchildren, school furniture, anthropometric indices, functional sizes.

Проведенные в 70-х годах XX в. антропометрические обследования детей и подростков позволили обосновать ростовые группы и установить функциональные размеры ученической мебели [1], нормативные значения которых законодательно регламентированы государственными стандартами. За последние 40 лет произошли существенные изменения в физическом развитии детей и подростков [2], что требует проведения исследований для выявления особенностей роста и развития современных детей и обоснования функциональных размеров ученической мебели.

Известно, что основным критерием, определяющим при подборе ученической мебели организацию оптимального рабочего места учащихся, является длина их тела. Вместе с тем, при одной и той же длине тела его пропорции (длина туловища, верхних и нижних конечностей) могут быть разными. В последнее время некоторые исследователи в качестве критерия соответствия антропометрических показателей учащихся функциональным размерам ученической мебели при оборудовании классных помещений рекомендуют использовать не длину тела, а высоту подколенной ямки [3].

Собственные хронометражные наблюдения за посадкой младших школьников на уроках и анализ результатов анкетирования детей позволили установить, что учащиеся часто отмечают неудобство стула из-за недостаточной высоты сиденья, хотя рабочее место было оборудовано мебелью в соответствии с требованиями ГОСТ и СанПиН [4].

В связи с этим, цель исследования состояла в установлении особенностей физического развития современных младших школьников, определяющих функциональные размеры ученической мебели, на основе сравнительной оценки значений антропометрических показателей с данными их сверстников 70-х годов прошлого века.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 923 учащихся 1–4-х классов. Исследования включали регистрацию и анализ следующих антропометрических показателей:

- длины тела;
- высоты плечевого ската над сиденьем (определяет значение длины туловища);
- высоты локтя над сиденьем (определяет значение длины туловища и верхних конечностей);
- высоты подколенной ямки (определяет значение длины голени);
- расстояния «спинка стула — подколенный угол» (определяет значение длины бедра);
- наибольшую ширину таза.

Данные показатели соответствовали функциональным размерам ученической мебели:

- значение суммарного показателя высоты локтя над сиденьем и высоты подколенной ямки соответствовало высоте рабочей поверхности ученического стола;
- значение размаха рук, согнутых в локтях, соответствовало длине одноместного ученического стола;
- значение высоты подколенной ямки соответствовало высоте поверхности сиденья ученического стула.

Измерение антропометрических показателей проводилось с помощью антропометра Мартина.

Проводился также сравнительный анализ полученных значений антропометрических показателей с результатами обследований 1135 младших школьников 70-х годов XX в. [1] в соответствии с их распределением по ростовым группам № 2, № 3 и № 4.

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью программы SPSS 11.5. Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение. Проверка гипотез о равенстве средних проведена с помощью *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено распределение обследованных детей по ростовым группам (табл. 1).

В соответствии с полученными данными, большинство обследованных младших школьников составили ростовые группы № 2 и 3. Результаты антропометрических обследований позволили также определить распределение учащихся по ростовым группам в зависимости от учебного класса. Эти данные могут быть использованы для определения необходимого количества учебных комплектов при оборудовании классных помещений начальной школы (табл. 2). Поскольку дети ростовой группы № 1 составляли всего 1,1%, дальнейший анализ результатов обследования этих детей не проводился.

Сравнение полученных данных о распределении учащихся 1–4-х классов по ростовым группам с аналогичными данными детей 70-х годов прошлого века [5] свидетельствует о том, что современные младшие школьники чаще имеют большее значение длины тела, чем их сверстники 70-х годов (табл. 3). Наиболее выраженные различия выявлены у учащихся второй и третьей ростовых групп во 2-м и 3-м классах, а также у учащихся 4-й ростовой группы в 4-м классе. Если в 70-е годы во 2-м классе учащиеся 2-й ростовой группы составляли 70%, 3-й — 30%, то в настоящее время распределение детей по ростовым группам № 2 и № 3 составило, соответственно, 37,9 и 59,9%. Аналогичная закономерность установлена для учащихся 3-го и 4-го классов.

Сравнительная оценка значений исследуемых антропометрических показателей у современных детей и их сверстников 70-х годов XX в. позволила оценить изменения пропорций тела у младших школьников, имеющих определяющее значение для обоснования функциональных размеров ученической мебели. Установлено, что средние значения показателя «Высота плечевого

Таблица 1. Распределение обследованных учащихся по ростовым группам

Ростовые группы (длина тела, мм)	Частота, абс. (%)
№ 1 (1000–1150)	10 (1,1)
№ 2 (1151–1300)	350 (37,9)
№ 3 (1301–1450)	463 (50,2)
№ 4 (1451–1600)	100 (10,8)

Таблица 2. Распределение учащихся 1–4-х классов по ростовым группам (в %)

Класс	Ростовые группы (длина тела, мм)			
	№ 1 (1000–1150)	№ 2 (1150–1300)	№ 3 (1300–1450)	№ 4 (1450–1600)
1 класс	2,4	75,5	22,1	–
2 класс	0,5	37,9	59,9	1,7
3 класс	–	15,1	75,0	9,9
4 класс	–	1,3	66,2	32,5

Таблица 3. Сравнительное распределение младших школьников по ростовым группам в динамике многолетних наблюдений (в %)

Классы	Годы сравнения	Ростовые группы (длина тела, мм)			
		№ 1 (1000–1150)	№ 2 (1151–1300)	№ 3 (1301–1450)	№ 4 (1451–1600)
1 класс	70-е годы XX в.	–	80,0	20,0	–
	2007 г.	2,4	75,5	22,1	–
2 класс	70-е годы XX в.	–	70,0	30,0	–
	2007 г.	0,5	37,9	59,9	1,7
3 класс	70-е годы XX в.	–	37,9	60,0	–
	2007 г.	–	15,1	75,0	9,9
4 класс	70-е годы XX в.	–	–	80,0	20,0
	2007 г.	–	1,3	66,2	32,5

Таблица 4. Сравнительная характеристика значений антропометрических показателей младших школьников 70-х годов XX в. и современных младших школьников разных ростовых групп

Антропометрические показатели	Ростовая группа № 2		Ростовая группа № 3		Ростовая группа № 4	
	70-е гг. XX в. n = 370	2007 г. n = 350	70-е гг. XX в. n = 365	2007 г. n = 463	70-е гг. XX в. n = 400	2007 г. n = 100
Высота плечевого ската над сиденьем, мм	419,9 ± 25,0	422,1 ± 20,6	468,7 ± 24,8	461,0 ± 23,7*	527,6 ± 28,0	503,0 ± 29,0*
Высота локтя над сиденьем, мм	168,0 ± 15,4	165,8 ± 18,7*	184,4 ± 17,2	180,2 ± 21,5*	202,4 ± 22,0	196,9 ± 24,0*
Высота подколенной ямки, мм	314,2 ± 17,3	328,1 ± 15,7*	357,5 ± 17,2	361,2 ± 19,4*	399,8 ± 18,0	395,9 ± 16,0*
Спинка сиденья — подколенный угол, мм	320,9 ± 21,1	366,6 ± 16,8*	357,6 ± 21,0	395,1 ± 17,2*	416,5 ± 32,0	428,3 ± 23,0*
Наибольшая ширина таза, мм	245,7 ± 9,6	249,5 ± 18,1*	275,4 ± 22,9	276,4 ± 25,8	327,0 ± 20,0	301,3 ± 29,0*

Примечание.

* $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе школьников, обследованных в 70-х гг. прошлого века.



ДЕТСКИЙ ОФИС KETTLER



Уважаемые Врачи!

Приглашаем Вас к **ВЗАИМОВЫГОДНОМУ** сотрудничеству. Мы обеспечим Вас наглядным материалом, каталогами, плакатами. Предлагаем интересные условия сотрудничества. Наш совместный труд будет направлен на благо и здоровье детей!

Команда KETTLER



Высота стола и стула для ребенка

Рост ребенка, см	Высота стола, см	Высота сиденья, см
93–116	46	26
108–121	53	31
119–142	59	35
133–159	64	38
146–177	71	43
159–188	76	46
174–207	78	51

ООО "ВАШ ВЫБОР"

121609 Москва, Рублевское шоссе, 48/1 офис 308

+7 (495) 502-3612 +7 (495) 502-3613

www.kettler-original.ru

ската над сиденьем», соответствующего длине туловища и определяющего высоту рабочей поверхности учебного стола, меньше у современных школьников по сравнению с учащимися 70-х годов прошлого века (табл. 4).

У современных младших школьников всех ростовых групп отмечено также уменьшение средних значений показателя «Высота локтя над сиденьем», что свидетельствует об уменьшении длины туловища и увеличении длины верхних конечностей.

Для оценки антропометрических показателей, определяющих функциональные размеры ученического стула, проводился сравнительный анализ значений показателя «Высота подколенной ямки» и «Спинка стула — подколенный угол». Установлено увеличение средних значений показателя «Высота подколенной ямки», определяющего высоту сиденья ученического стула, у современных учащихся начальной школы 2-й и 3-й ростовых групп по сравнению с их сверстниками 70-х годов XX века.

В 4-й же ростовой группе отмечено снижение данного показателя.

У современных детей по сравнению с детьми 70-х годов во всех ростовых группах отмечено увеличение значения показателя «Спинка сиденья — подколенный угол», соответствующего длине бедра и определяющего глубину сиденья стула.

Сравнительный анализ антропометрического показателя «Наибольшая ширина таза», определяющего ширину сиденья ученического стула, у современных детей и их сверстников 70-х годов прошлого века позволил установить следующую закономерность. Если во 2-й ростовой группе у современных детей наибольшая ширина таза превышала значения данного показателя у детей 70-х годов, то в 3-й ростовой группе значения были равными, а в 4-й ростовой группе у современных детей значения существенно уменьшились.

Соответствие функциональных размеров ученической мебели росту-возрастным особенностям современных детей является важным условием обеспечения оптимальной рабочей позы учащихся как во время учебного

процесса в школе, так и во время подготовки домашних заданий. Причем продолжительность занятий в домашних условиях практически сопоставима с продолжительностью учебных занятий в школе. В связи с этим, требования к домашней детской мебели должны быть не менее жесткими, чем требования к ученической мебели. Современная ученическая и детская мебель, как правило, позволяет обеспечивать оптимальную организацию ученического рабочего места за счет регулировки высоты рабочей поверхности стола и стула в соответствии с длиной тела ребенка. Особого внимания заслуживает детская мебель компании «Kettler» — столы-трансформеры, кресла и стулья. Высота рабочей поверхности стола регулируется в диапазоне от 510 до 780 мм, стула (кресла) — от 360 до 520 мм. Угол наклона столешницы изменяется от 0° до 28°, передний край сиденья стула имеет закругление книзу, препятствующее давлению на бедро. К дополнительным приспособлениям, обеспечивающим оптимальные условия учебной деятельности ребенка, следует отнести подушки на стулья с оригинальными креплениями к поверхности сиденья.

Таким образом, на основании сравнительного анализа результатов антропометрических обследований детей, проведенных в 70-х годах прошлого века и в настоящее время, установлено, что физическое развитие современных младших школьников характеризуется уменьшением длины туловища и увеличением длины нижних конечностей, определяющих функциональные размеры ученических столов и стульев. Выявленные особенности физического развития современных детей младшего школьного возраста обосновывают необходимость пересмотра действующих государственных стандартов, регламентирующих функциональные размеры ученической мебели. Использование эргономичной ученической и детской мебели, в том числе компании «Kettler», позволяет предупредить нарушения и деформации костно-мышечной системы у детей и сохранить их работоспособность в процессе занятий в школе и дома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михайлова Л. В. Гигиеническое нормирование функциональных размеров школьной мебели: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1974.
2. Ямпольская Ю. А., Година Е. З. Состояние, тенденции и прогноз физического развития детей и подростков России // Российский педиатрический журнал. — 2005. — № 2. — С. 30–39.
3. Molenbroek J. F., Kroon-Ramaekers Y. M., Snijders C. J. Revision of the design of a standard for the dimensions of

school furniture // Ergonomics. — 2003. — V. 46, № 7. — P. 681–694.

4. Храмов П. И., Молдованов В. В., Сотникова Е. Н. Школьная мебель и вариативные подходы к ее использованию / Здоровье, обучение, воспитание детей и молодежи в XXI веке: Материалы международного конгресса. — М., 2004. — С. 281–282.

5. Об использовании школьной мебели. Методические рекомендации № 2177-80 от 02.06.80. — М., 1980.

С.В. Николаева, А.В. Горелов

Центральный НИИ эпидемиологии, Москва

Сравнительная эффективность различных методов терапии кандидозного дисбактериоза

Контактная информация:

Николаева Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а, тел.: (499) 182-11-47

Статья поступила: 03.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

Представлены результаты исследования эффективности различных методов коррекции микробиологических нарушений у детей в возрасте старше 3 лет с кандидозным дисбактериозом. В исследовании были использованы пробиотический кисломолочный продукт («Актимель») и кисломолочные продукты, не обогащенные пробиотическими штаммами («Растишка» и традиционный кефир). Показано, что включение пробиотического кисломолочного продукта в диетотерапию детей с кандидозным дисбактериозом приводит к нормализации уровня лакто- и бифидобактерий и уменьшению количества грибов рода *Candida*.

Ключевые слова: дети, кандидозный дисбактериоз, пробиотики.

Согласно современным представлениям, микробиоценоз представляет собой сложную ассоциацию микроорганизмов, влияющих на жизнедеятельность друг друга и находящихся в постоянной связи с макроорганизмом. Соотношение различных популяций микробов поддерживает иммунологическое, метаболическое,

биохимическое равновесие, необходимое для сохранения здоровья человека.

Микробиоценоз кишечника является динамичной саморегулирующейся системой, однако огромное число внешних и внутренних факторов способны вывести ее из равновесия, провоцируя формирование дисбак-

S.V. Nikolayeva, A.V. Gorelov

Central Scientific Institute of Epidemiology, Moscow

Comparative effectiveness of different methods of candidal dysbacteriosis therapy

The study of effectiveness of different methods of microbiological disorders correction in children after 3 years old with candidal dysbacteriosis are presented in this article. The study compared probiotical sour milk-made stuff («Actimel») and sour milk-made stuff, not fortified with probiotical cultures («Rastishka» and traditional kefir). It was shown that an inclusion of probiotical sour milk-made stuff in diet of children with candidal dysbacteriosis results in normalization of lacto- and bifidobacteria level and decreasing of *Candida* level.

Key words: children, candidal dysbacteriosis, probiotics.

териоза. Одной из наиболее частых причин формирования дисбиотических нарушений, особенно у детей, являются острые кишечные инфекции (ОКИ). Инфекционный процесс, оказывая существенное влияние на микробиоценоз кишечника, способствует возникновению существенных нарушений микрофлоры кишечника, которые у подавляющего числа больных детей выявляются с первых дней болезни. Многочисленными исследованиями показано, что уже в остром периоде ОКИ у 90–95% больных обнаруживаются нарушения микробиоценоза кишечника различной степени выраженности [1].

Дисбиоз характеризуется устойчивым уменьшением количества «полезных» бактерий слизистых оболочек и кожи человека, вслед за чем, как правило, возникает колонизация оппортунистической микрофлорой. В кишечнике этот процесс нередко представлен появлением аутохтонных микроорганизмов, в частности, грибов рода *Candida*, вследствие чего развивается один из самых частых вариантов дисбиоза кишечника — кандидозный. По данным литературы, доля кандидозного дисбиоза в структуре некоторых заболеваний может достигать 31% [2].

Оптимальным в настоящее время является комплексное лечение, включающее в себя не только диетотерапию, но и назначение биотерапевтических средств, прежде всего, пробиотиков — живых микроорганизмов из родов, входящих в состав нормобиоты кишечника человека (например, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Escherichia coli* штамм Nissle, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus thermophilus*). В качестве одной из перспективных форм пробиотиков, разработанных в последние годы, являются пробиотические продукты. Основой их являются традиционные кисломолочные продукты, обогащенные штаммами пробиотических микроорганизмов (преимущественно лактобактерий и бифидобактерий). На протяжении многих лет кисломолочные продукты широко используются в питании как здоровых людей, так и для диетотерапии различных заболеваний [3]. В то же время изучение сравнительной эффективности различных кисломолочных продуктов в отношении грибов рода *Candida* до настоящего времени не проводилось.

Целью настоящего исследования явилось исследование эффективности различных кисломолочных и пробиотических продуктов в коррекции микробиологических нарушений у детей с кандидозным дисбактериозом, развившимся на фоне ОКИ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование на дисбактериоз 77 детей с ОКИ в возрасте от 3 до 8 лет, находившихся на стационарном лечении в Детской инфекционной больнице № 5 г. Москвы. Распределение по полу было равномерным: мальчиков — 37, девочек — 40. Для определения клинических форм и характеристики инфекционного процесса использовали классификацию острых кишечных инфекций, предложенную А. В. Гореловым, Л. Н. Милутиной (2005). Причина ОКИ установлена у 36% пациентов. Среди известных причин ОКИ преобладали заболевания, вызываемые

условно-патогенной флорой и ротавирусной инфекцией — 13 и 23%, соответственно. Заболевание у обследованных детей протекало в легкой (61%) и средней тяжести форме (39%) (оценка тяжести состояния осуществлялась согласно методическим рекомендациям, утвержденным МЗ РФ в 1999 г.). Все дети были госпитализированы в стационар в первые 3-е сут от начала заболевания.

Всех пациентов лечили по стандартной схеме — диета, энтеросорбенты, пероральная регидратация, ферментные препараты. В дополнение к этому больные получали по 100 мл кисломолочного продукта во время завтрака с первых дней заболевания и на протяжении двух–трех недель.

Все больные ОКИ дети были разделены на 3 группы. В группу 1 включены 29 человек (15 мальчиков, 14 девочек), которые получали кисломолочный продукт «Актимель» (Данон, Россия) — монокомпонентный пробиотический продукт питания с *Lactobacillus casei* DN-114001 в концентрации > 10⁸ КОЕ/г. В группу 2 вошло 28 детей (13 мальчиков, 15 девочек), которые получали традиционный кисломолочный продукт — кефир. В группу 3 были включены 20 детей (9 мальчиков и 11 девочек), которые получали кисломолочный продукт — йогурт «Растишка» (Данон, Россия), созданный на основе йогуртной закваски и не содержащий штамм пробиотических микроорганизмов.

Лабораторные исследования включали рутинное обследование (клинический анализ крови и мочи, копрологические исследования с измерением pH кала, биохимический анализ крови, определение кислотно-основного состава крови). Лабораторная диагностика проводилась на базе лабораторий стационара. С целью выявления причин ОКИ в первые сутки с момента поступления в стационар проводился одно-трехкратный посев фекалий и по показаниям — промывных вод желудка. Для обнаружения антигена ротавируса использовали метод иммуноферментного анализа («Рота-анализ», Биоиммуноген, Москва). Обнаружение ДНК бактериальных и РНК вирусных возбудителей ОКИ — сальмонелл, кампилобактера, шигелл и энтероинвазивных эшерихий, рота-, калици-, адено- и астровирусов, проводилось с помощью полимеразной цепной реакции. При неэффективности микробиологической диагностики на второй неделе болезни проводили серологическое исследование крови в РПГА (реакция пассивной гемагглютинации) с антигенами сальмонелл, шигелл и иерсиний.

Для оценки влияния пробиотических продуктов питания на микробиоценоз кишечника у всех детей выполнены исследования микрофлоры толстой кишки. Посев испражнений, подсчет числа выросших колоний, идентификацию микроорганизмов проводили по методике Р. В. Эпштейн-Литвак и Ф. Л. Вильшанской (1977) в динамике — в первый и 15–21 дни от начала заболевания. Статистическая анализ полученных данных осуществлялся с использованием статистического модуля программы Microsoft Excel 2003 и программы Biostat. Для оценки достоверности различий дискретных признаков в группах сравнения использовали критерии Пирсона χ^2

**СИЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ
ВАЖЕН ОСОБЕННО
СЕЙЧАС**



АСТИМЕЛ - ДОКАЗАННАЯ ЕЖЕДНЕВНАЯ ПОМОЩЬ ИММУНИТЕТУ

*ФГУН Центральный Научно-Исследовательский Институт
Эпидемиологии Роспотребнадзора

Таблица 1. Динамика выраженности дисбиотических нарушений у детей с кандидозным дисбактериозом на фоне лечения

Группа	Период исследования	Степень дисбиотических нарушений, абс. (%)			
		Отсутствуют	I	II	III
1 (n = 29)	До лечения	0	0	12 (41)	18 (59)
	После лечения	9 (31)*	6 (21)*	8 (28)	6 (21)*
2 (n = 28)	До лечения	0	0	7 (25)	21 (75)
	После лечения	0**	0**	8 (29)	20 (72)**
3 (n = 20)	До лечения	0	0	9 (45)	11 (55)
	После лечения	1 (5)**	3 (15)*	8 (40)	8 (40)

Примечание.

* $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе до лечения;

** $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в 1-й группе.

Таблица 2. Изменение состава микрофлоры кишечника у детей с кандидозным дисбактериозом (в %)

Микроорганизмы	Количество микроорганизмов, КОЕ/г	1-я группа, (n = 29)		2-я группа, (n = 28)		3-я группа, (n = 20)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Lactobacillus</i>	$< 10^6$ (↓)	17	0*	50	50 ¹	60	40* ¹
<i>Bifidobacterium</i>	$< 10^8$ (↓)	17	7	0	50* ¹	15	10
<i>E. coli</i> (лактозонегативная)	$> 10^5$ (↑)	17	7	25	0*	10	5
<i>Staphylococcus</i>	$> 10^3$ (↑)	45	0*	29	50 ¹	0 ^{1, 2}	60 ¹
<i>Candida</i>	$> 10^4$ (↑)	100	17*	100	70 ¹	100	65 ¹
<i>Clostridium</i>	$> 10^5$ (↑)	48	38	32	54	60 ²	45
Энтерококк	$> 25\%$	0	0	0	0	0	0
Условно-патогенная флора (<i>Proteus, Citrobacter, Enterobacter</i> и др.)	$> 10^4$ (↑)	48	24*	29	25	35	55 ²

Примечание.

* $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе до лечения;

¹ $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в 1-й группе;

² $p < 0,05$ — по сравнению с показателем во 2-й группе.

(для независимых групп) и Мак-Нимар (для парных сравнений). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке состояния микрофлоры кишечника установлено, что исходно у всех обследованных детей имелись выраженные изменения микробиоты. У значительного числа пациентов обнаружен дисбиоз III степени, который характеризовался снижением уровня лактобактерий, бифидобактерий, а также увеличением количества грибов рода *Candida* $> 10^4$ КОЕ/г (табл. 1, 2).

Общее количество кишечной палочки соответствовало норме у 64% обследованных больных, умеренно повышенным (до $1,3 \times 10^{10}$ КОЕ/г) оно было у 19%, снижен-

ным — у 17% пациентов. Уменьшение содержания нормальной кишечной палочки отмечали при ее количестве $< 10^6$ КОЕ/г. Обнаруживали также кишечные палочки с измененными ферментативными свойствами (лактозонегативные). Наряду с количественными и качественными отклонениями в составе флоры, отмечался рост условно-патогенных микроорганизмов: гемолитических кишечных палочек, энтеробактера, цитробактера, клебсиелл, фекальных стрептококков, золотистых стафилококков.

Влияние кисломолочных продуктов на условно патогенные микроорганизмы проанализировано отдельно для всех продуктов. При оценке структуры дисбиотических нарушений по степени выраженности (в соответствии с отраслевым стандартом «Протокол ведения

больных. Дисбактериоз кишечника», утвержденным приказом № 231 Минздрава РФ от 09.06.2003) установлено, что после курса лечения в 1 группе улучшение бактериологических показателей наблюдалось у 38% детей. Нормализация дисбиотических нарушений отмечена у 31% детей, I степень — у 21%, II степень — у 28% детей. После 2 нед употребления данного продукта III степень дисбактериоза была выявлена лишь в каждом пятом случае (см. табл. 1). Кроме того, после приема пробиотического продукта было отмечено восстановление состава микрофлоры кишечника: снизилась частота выделения грибов рода *Candida* (у 83% детей) и другой условно-патогенной микрофлоры, отмечено повышение уровня бифидо- и лактобактерий (см. табл. 2).

После завершения лечения во 2-й группе не выявлено выраженных положительных изменений в структуре дисбактериоза — дисбиоз III степени сохранялся у 72% больных. Включение кефира в диетотерапию не способствовало нормализации дисбиотических нарушений — уровень лактобактерий, грибов рода *Candida* не изменился, в то время как уровень бифидобактерий снизился у 50% больных. При этом у 54% детей отмечался повышенный уровень клостридий (см. табл. 2).

При анализе структуры дисбиотических изменений по степени их выраженности установлено, что после 14-дневного приема пробиотического продукта в 3 группе не выявлено значительных изменений структуры дисбактериоза — лишь у 5% детей выявлен эубиоз и у 15% детей — I степень дисбиоза (см. табл. 1). В то же время II степень дисбактериоза отмечалась у 40% детей

и у такого же числа детей — дисбактериоз III степени. В этой группе к концу лечения уровень бифидобактерий существенно не изменился. Отмечено незначительное повышение уровня лактобактерий и нормальной кишечной палочки. У 65% детей снизилось количество грибов рода *Candida* в кале. В то же время выявлено некоторое увеличение количества условно патогенной флоры (см. табл. 2).

Таким образом, результаты исследования по изучению эффективности использования кисломолочных продуктов, в том числе обогащенных пробиотическими микроорганизмами, показали их различную эффективность в комплексной терапии кандидозного дисбактериоза кишечника у детей. На фоне включения пробиотического кисломолочного продукта «Актимель» в диетотерапию группы детей с кандидозным дисбактериозом отмечено улучшение состава микрофлоры в виде нормализации уровня лакто- и бифидобактерий и уменьшения количества грибов рода *Candida*. Добавление кефира в рацион питания детей в возрасте старше 3 лет с кандидозным дисбактериозом не оказало заметного влияния на состояние микрофлоры кишечника и не приводило к снижению количества грибов рода *Candida* у этих больных. При включении в диетотерапию продукта «Растишка» отмечены незначительные изменения уровня лакто- и бифидобактерий, а также некоторое снижение количества грибов рода *Candida*. Кисломолочные продукты, обогащенные пробиотическими штаммами *L. casei* DN-114001, можно рекомендовать к более широкому включению в комплексную терапию кандидозного дисбактериоза у детей разного возраста.

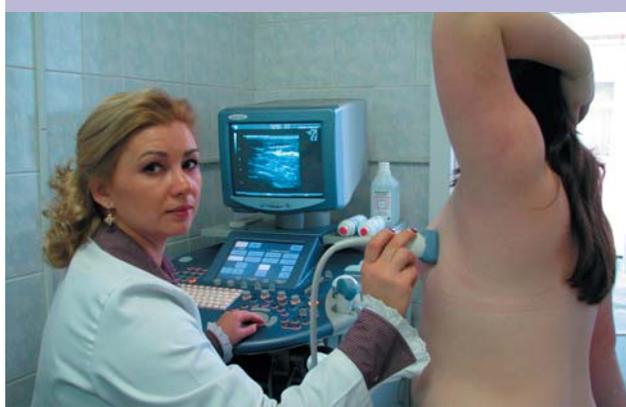
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Веселов А.Я. Современные представления о нормальной микрофлоре пищеварительного тракта взрослого человека и изменениях ее в норме и при некоторых заболеваниях органов пищеварения // Лабораторное дело. — 1988. — № 4. — С. 3–11.
2. Шевяков М.А., Колб З.К., Савельева О.Г., Борзова Ю.В. Интестинальный дисбиоз у пациентов с синдромом раздражен-

ного кишечника // Материалы II Всероссийского конгресса по медицинской микологии. — М.: НАМ, 2004. — С. 95–96.

3. Конь И.Я. Кисломолочные продукты в питании детей // Материалы Международной конференции «Пробиотики и пробиотические продукты в профилактике и лечении наиболее распространенных заболеваний человека». — М., 1999. — С. 22.

Информация для педиатров



Маммология для подростков и их родителей

- Коррекция развития молочных желез в пубертатном возрасте.
- Профилактическое лечение девушек и женщин из групп риска по наследственной предрасположенности к заболеваниям молочной железы.
- Осмотр молочных желез у беременных и подготовка к лактации.
- Контроль молочных желез во время лактации и прекращение кормления.

Женщинам в репродуктивном возрасте рекомендуется посещение врача сразу же по окончании менструации.

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

С.М. Харит¹, В.Ю. Родникова², Т.А. Дружинина³, Е.Я. Фролова⁴, О.К. Мамонтова⁵

¹ НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург

² Детская поликлиника № 2, Мурманск

³ УФС Роспотребнадзора по Ярославской области

⁴ Фонд Вишневской-Ростроповича, Санкт-Петербург

⁵ Детская поликлиника № 5, Ярославль

Безопасность сочетанного введения вакцин против Нib-инфекции (по данным пилотного проекта, проведенного в Мурманской области и Ярославле)

36

Контактная информация:

Харит Сусанна Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела иммунопрофилактики НИИ детских инфекций

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

Статья поступила: 14.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

Анализируются результаты наблюдения за 288 детьми в возрасте 3–20 мес (46 здоровых и 142 с аллергическими заболеваниями, резидуальными поражениями ЦНС, часто болеющими и другой патологией), вакцинированными и ревакцинированными препаратами Хиберикс и Инфанрикс в одном шприце. Выявлена высокая безопасность такого метода введения, позволяющая уменьшить инъекционную нагрузку при вакцинации против гемофильной инфекции типа b детям первого года жизни. Общая реакция средней степени выраженности отмечена лишь у одного ребенка (0,5%). Местные реакции зарегистрированы у 5,0% вакцинированных детей.

Ключевые слова: дети, гемофильная инфекция, вакцинация, поствакцинальный период, безопасность.

S.M. Kharit¹, V.Yu. Rodnikova², T.A. Druzhinina³, Ye.Ya. Frolova⁴, O.K. Mamontova⁵

¹ Scientific Institute of Children's Infections, St.-Petersburg

² Children's Outpatient Clinic № 2, Murmansk

³ UFS Rosпотребнадзор of Yaroslavl Region, Yaroslavl

⁴ Foundation of Vishnevskaya-Rostropovich, St.-Petersburg

⁵ Children's Outpatient Clinic № 5, Yaroslavl

Safety of combined injection of vaccines against Hib-infection (the data on pilot project fulfilled in Murmansk region and Yaroslavl)

The results of an observation of 288 children under the age 3–20 months old (46 healthy infants and 142 patients with allergic diseases, residual lesions of CNS, frequently ailing ones and infants with other pathologies), vaccinated and re-vaccinated with Hiberix and Infanrix in one syringe were analyzed. High safety of such method of injection allowed decreasing of injection load during the vaccination against hemophilic infection type b in infants. Common moderate reaction was detected in only one child (0,5%). Topical reactions were registered in 5,0% of vaccinated patients.

Key words: children, hemophilic infection, vaccination, post-vaccinal period, safety.

В настоящее время в России в структуре инфекционных заболеваний на долю «управляемых» приходится менее 1%. В связи с этим, на первый план выходит задача предупреждения бактериальных инфекций. По данным ВОЗ, две бактериальные инфекции являются ведущими причинами заболеваемости и смертности детей первых пяти лет жизни — пневмококковая и гемофильная типа b. Обе могут быть успешно предупреждены с помощью вакцинации [1, 2].

С *Haemophilus influenzae* тип b (Hib) связаны как бессимптомное носительство, так и развитие отита, бронхита, синусита, а также инвазивных форм инфекции, при которых возбудитель обнаруживается в стерильных жидкостях и тканях организма (пневмония, септицемия, эпиглоттит, септический артрит, остеомиелит, перикардит и эндокардит, целлюлит). В начале 1990-х годов было показано, что Hib-менингит занимал ведущее место в структуре бактериальных менингитов у детей в Австралии, Канаде, США, ряде стран Европы. Важно, что в 10–25% случаев заболевание завершалось летальным исходом, а у 15–35% пациентов — инвалидностью. Hib-менингит, по данным многочисленных исследований, составляет 50–60% от всех случаев инвазивной гемофильной инфекции, хотя в развивающихся странах причиной летального исхода чаще является пневмония [3–7]. Болеют преимущественно дети в возрасте 6–18 мес, реже — в старшем возрасте и новорожденные. До введения вакцинации заболеваемость Hib-менингитами среди детей от 0 до 4-х лет (на 100 тыс. населения этого возраста) составляла в Европе 23, в США от 19 до 69, в Южной Америке, Азии, Океании, Израиле, ОАЭ и Малайзии — 20–50, в Индии — 50–66, на Филиппинах — 95 случаев [8, 9].

В странах, где эпидемиологический надзор за инфекцией не был налажен, проведение вакцинации показало, что «...уровень заболеваемости Hib-менингитом был выше того, который был измерен». Так, в Гамбии ежегодная заболеваемость менингитом снизилась за 12 мес с более чем 200 до 21 случая на 100 тыс. человек [10]. После повторно проведенных расчетов было показано, что заболеваемость всеми формами Hib-инфекции для детей в возрасте до 5 лет составляет примерно 200 и более случаев на 100 тыс. в странах Африки, до 100–200 — в Центральной и Южной Америке, Средиземноморье, Среднем Востоке и на Индостанском полуострове.

Для профилактики Hib-инфекции применяют конъюгированные вакцины, как в виде моно-, так и в составе комбинированных препаратов, включающих также антигены дифтерии, столбняка, коклюша, инактивированные штаммы вируса полиомиелита, антиген гепатита В [11–13]. Вакцинация входит в национальные календари 62% стран — членов ВОЗ [14]. Монопрепарат может быть использован одновременно с другими вакцинами, включенными в календарь прививок. Кроме того, для вакцины Хиберикс допускается введение в одном шприце с вакциной Инфанрикс, содержащей бесклеточную коклюшную вакцину, дифтерийный и столбнячный анатоксины. Иммунный ответ на моно- и комбинированные вакцины существенно не различается [15, 16]. Высокий уровень антител к Hib сохраняется в течение 8–10 лет [17]. Вакцинация индуцирует синтез специфических секреторных IgA антител. Конъюгированные Hib-вакцины относятся к числу слабо реактогенных. С 1987 г. в мире использовано более 100 млн доз таких вакцин и привито более 25 млн детей. Локальные реакции в виде отека до 2 см и общие реакции в виде лихорадки до 38°C отмечены менее, чем у 2% привитых. За весь период не зарегистрировано нежелательных явлений [18].

После введения Hib-вакцины в календарь прививок в большинстве стран было достигнуто 90–99% снижение заболеваемости генерализованными (инвазивными) формами инфекции [19, 20]. Исследования в ряде развивающихся стран показали, что среди вакцинированных детей на 95% сокращается заболеваемость менингитом, и на 20–30% — рентгенологически подтвержденной пневмонией [21, 22].

В России учет случаев заболевания гемофильной инфекцией ведется с 2006 г. по Форме 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». За 2 года (2006–2007 гг.) зарегистрирован 191 случай заболевания гемофильной инфекцией и 11 случаев смерти от нее. Согласно отчетным формам, собираемым Российским центром по эпидемиологическому надзору за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами, в России в 2006 г. было выявлено 70 случаев Hib-менингита [23]. Вероятно, это сильно заниженные цифры, поскольку, во-первых, отчетные формы поступили только из 47 регионов и, во-вторых, лабораторно расшифровано менее 35% случаев (из 1048 больных) гнойных бактериальных менингитов неменингококковой этиологии, о которых поступили сообщения.

По данным наблюдения А.Е. Платонова и соавт., при применении современных методов диагностики и системы активного эпидемиологического надзора в Москве в 2000–2001 гг. среди детей в возрасте до 5 лет было выявлено 209 случаев гнойного бактериального менингита, что соответствовало уровню заболеваемости, равному 30,4 случая на 100 тыс. детей этого возраста в год. Лабораторно было расшифровано 87% случаев заболевания, из числа которых Hib-менингит был установлен в каждом пятом (22%) случае. Показатель летальности при Hib-менингите в Москве в 2000–2001 гг. равнялся 10%. В рамках пилотных проектов (2001–2008 гг.) по аналогичной методике были проведены исследования в некоторых других городах России (Мурманске, Туле, Нижнем Новгороде, Новосибирске, Ярославле, Иркутске, Улан-Удэ, Якутске и Владивостоке, Казани, Краснодаре, Екатеринбурге и Тюмени). Доля Hib-менингитов в этих регионах в общей структуре случаев гнойного бактериального менингита составляла 10–55%, заболеваемость варьировала от 1,6 случая (в Якутске) до 20 случаев (в Туле) на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет в год. В Мурманске, Туле, Владивостоке, Улан-Удэ, Ярославле заболеваемость Hib-менингитом превышала 10 случаев на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет в год. Можно предполагать, что истинная заболеваемость, с учетом других форм гемофильной инфекции, по меньшей мере, в два раза выше, т.е. сопоставима с таковой в других странах мира до введения там иммунизации [24, 25]. Учитывая полученные эпидемиологические результаты, в Мурманской и Ярославской областях осуществлялся пилотный проект по массовой иммунизации детей против Hib, одобренный Роспотребнадзором России. В нашей стране зарегистрированы два монопрепарата (Хиберикс, «Акт-ХИБ») и один комбинированный препарат (Пентаксим) для иммунизации против Hib.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пилотный проект осуществлялся в 2007–2009 гг. при поддержке благотворительного Фонда Вишневецкой-Ростроповича. В 2007 г. курс вакцинации предусматривал три прививки в возрасте 3, 4,5 и 6 мес, с ревакцинацией на втором году жизни. В связи с введением инактивированной полиовакцины в календарь прививок в 2008–2009 гг. для уменьшения числа инъекций

в один день была использована схема с вакцинацией в 7 и 8,5 мес с ревакцинацией на втором году жизни. Охват детей до года первичным курсом иммунизации приближался к 100%.

Прививки проводили конъюгированной вакциной Хиберикс (GlaxoSmithKline Biologicals, Бельгия), зарегистрированной и разрешенной к применению в России одновременно с АКДС (инъекции в разные участки тела), а позднее с бесклеточной коклюшной вакциной Инфанрикс (того же производителя), содержащей также дифтерийный и столбнячный анатоксины (в одном шприце). В рамках проекта оценивалась реактогенность, безопасность и клиническая эффективность сочетанного применения вакцин Инфанрикс и Хиберикс. Вакцинация проводилась в сроки, предусмотренные национальным календарем прививок для введения вакцины АКДС. Перед вакцинацией всем детям проводили врачебный осмотр и термометрию, в поствакцинальном периоде осуществляли патронаж в первые 3 дня после каждой прививки. Вакцинальный процесс оценивали по общепринятым критериям как гладкий или осложненный. Общие проявления при гладком вакцинальном процессе в зависимости от высоты температуры отмечали как слабые, средней силы и сильные вакцинальные реакции. В качестве местных реакций фиксировали гиперемию и отек любого диаметра, у детей в возрасте старше 1 года — жалобы на болезненность в месте инъекции.

Для оценки реактогенности и безопасности сочетанного применения вакцин Хиберикс и Инфанрикс в одном шприце проведен анализ течения поствакцинального периода у детей в возрасте от 3 мес до 3 лет. Методом случайной выборки проанализированы клинические данные 180 детей, привитых в Мурманской области и 108 детей, привитых в г. Ярославле.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического модуля программы Microsoft Excel 2003. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка. Гипотезу о равенстве средних проверяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Дискретные признаки представлены в виде частот (в%), гипотезу об их равенстве проверяли с помощью критерия Пирсона χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки реактогенности и безопасности сочетанного введения в одном шприце вакцин Хиберикс и Инфанрикс проанализированы истории развития 108 детей из г. Ярославля и 180 — из Мурманской области.

Первая вакцинация Инфанрикс проводилась в возрасте $3,25 \pm 0,05$ мес, вторая — в $5,23 \pm 0,36$ мес, третья — в $7,67 \pm 0,13$, и ревакцинация — в $18,29 \pm 0,18$ мес. По состоянию здоровья дети, включенные в анализ в обеих территориях методом случайной выборки, практически не различались. Как видно из табл. 1, вакцинация проводилась детям с различным состоянием здоровья. Группы были сформированы по преобладающему симптому. В группе с поражением ЦНС основным проявлением были перинатальная энцефалопатия и ее последствия, в группе с аллергическими заболеваниями преобладали аллергические проявления в виде дерматита и в единичных случаях обструктивного синдрома. При отсутствии признаков преобладания поражения ЦНС или аллергии пациенты включались в группу с сочетанной патологией. В группу «другая патология» вошли дети с дисбактериозом, гипотрофией, поражением почек (пиелонефрит), контактом по гепатиту С и др. Кроме того, у 46 (25,6%) детей, проживающих в Мурманской области, был диагностирован рахит, у 21 (11,7%) — анемия. Среди детей, проживающих в Ярославле, указанные заболевания регистрировались значительно реже — у 13 (12,1) и 2 (1,9%) детей, соответственно (в обоих случаях по сравнению с показателями в группе детей, проживающих в Мурманской области, $p < 0,05$). Существенные различия связаны, по-видимому, с климатическими особенностями проживания детей (средняя полоса и Заполярье), длительностью летнего периода, особенностями питания — меньшим количеством фруктов и овощей, получаемых детьми Мурманской области. В целом, в выборках из обоих регионов преобладали дети с различными заболеваниями, однако ни одно из описанных состояний не являлось противопоказанием к вакцинации.

Наблюдение в поствакцинальном периоде проводилось в течение 3 дней после каждой прививки, и далее — в день последующей вакцинации, уточнялось состояние здоровья, перенесенные заболевания или обострение основной патологии в течение прошедших 1,5–2 или более месяцев между прививками.

Анализ общих вакцинальных реакций показал, что в Мурманской области у одного ребенка (0,5%) из группы с аллергической патологией отмечалась общая реакция средней силы в виде однократного подъема температуры до $38,0^\circ\text{C}$ на второе введение вакцин. В дальнейшем этот ребенок прививался и ревакцинировался также сочетанными вакцинами и реакции у него не наблюдались. У 9 (5,0%) привитых в Мурманской области отмечались местные реакции в виде гиперемии размерами $37,5 \pm 6,3$ мм, у 2 детей в сочетании с отеком

Таблица 1. Характеристика состояния здоровья детей, привитых сочетанно вакцинами Хиберикс и Инфанрикс

Состояние здоровья детей	Ярославль, $n = 108$	Мурманская область, $n = 180$	Всего, $n = 288$
Патология ЦНС, абс. (%)	11 (10,2)	63 (35,0)	74 (25,7)
Аллергические заболевания, абс. (%)	23 (21,3)	47 (26,1)	70 (24,3)
Часто болеющие, абс. (%)	12 (11,1)	–	12 (4,2)
Другая патология, абс. (%)	27 (25,0)	6 (3,3)	33 (11,5)
Сочетанная патология, абс. (%)	14 (13,0)	39 (21,7)	53 (18,4)
Здоровые, абс. (%)	21 (19,4)	25 (13,9)	46 (16,0)

Если бы ребенок мог выбирать - он выбрал бы Инфанрикс

- **Детям первого и второго года жизни для АКДС-вакцинации и ревакцинации¹**
- **Оптимальное соотношение: высокая эффективность, доказанная безопасность^{2,3,4}**
- **По Календарю прививок в 3, 4.5, 6, 18 месяцев жизни, внутримышечно, 0.5 мл, шприц-доза⁵**



ГлаксoСмитКляйн

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

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


Инфанрикс®
Защита, не вызывающая сомнений

www.glaxosmithkline.ru

ИНСТРУКЦИЯ

по применению вакцины ИНФАНРИКС® (вакцина дифтерийно-столбнячная трехкомпонентная бесклеточная коклюшная адсорбированная жидкая)

(в сокращении)

Регистрационный номер: П № 016083/01

Инфанрикс® соответствует требованиям ВОЗ в отношении производства субстанций биологического происхождения и вакцин против дифтерии, столбняка и коклюша.

Назначение

- Первая вакцинация против дифтерии, столбняка и коклюша детей с 3 мес.
- Ревакцинация детей, которые ранее были иммунизированы тремя дозами бесклеточной коклюшно-дифтерийно-столбнячной или цельноклеточной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины.

Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к любому компоненту настоящей вакцины, а также в случае, если у пациента возникли симптомы гиперчувствительности после предыдущего введения Инфанрикс®.
- Сильная реакция (температура выше 40 °С, гиперемия или отек более 8 см в диаметре) или осложненное (коллапс или шокподобное состояние, развившиеся в течение 48 ч после введения вакцины; судороги, сопровождаемые или не сопровождаемые лихорадочным состоянием, возникшие в течение 3 суток после вакцинации) на предыдущее введение вакцины Инфанрикс®.
- Энцефалопатия, развившаяся в течение 7 дней после предыдущего введения вакцины, содержащей коклюшный компонент. В этом случае курс вакцинации следует продолжать дифтерийно-столбнячной вакциной.

Способ применения и дозы

Разовая доза вакцины составляет 0,5 мл. Курс первичной вакцинации состоит из 3 доз вакцины, вводимых согласно Национальному календарю профилактических прививок России в 3, 4,5 и 6 мес. жизни; ревакцинацию проводят в 18 мес.

Побочные реакции

Клинические исследования:

Профиль безопасности, представленный ниже, основывается на данных, полученных у более чем 11400 пациентов. При введении вакцины Инфанрикс® наблюдалось учащение возникновения местных реакций и лихорадки при введении ревакцинирующей дозы после прохождения первичного курса вакцинации.

Частота возникновения нежелательных реакций определяется следующим образом:

очень часто: $\geq 10\%$;
часто: $\geq 1\%$ и $< 10\%$;
иногда: $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$;
редко: $\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$;
очень редко: $< 0,01\%$.

Со стороны лимфатической системы и кровообращения: очень редко - лимфаденопатия. Со стороны обмена веществ: часто - потеря аппетита. Со стороны нервной системы и психики: очень часто - раздражительность, сонливость; часто беспокойство; необычный плач; иногда - головная боль. Со стороны дыхательной системы: иногда - фарингит, бронхит, ринит, фарингит. Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - гастроинтестинальные расстройства, такие как диарея и рвота. Со стороны кожи и ее придатков: часто - зуд; иногда - сыпь; редко - крапивница, дерматит. Общие и местные реакции: очень часто - покраснение, отек в месте инъекции (< 50 мм), лихорадка ≥ 38 °С; часто - болезненность; отек в месте инъекции (≥ 50 мм); иногда - уплотнение в месте инъекции, чувство усталости; лихорадка $\geq 39,1$ °С; диффузный отек в месте инъекции, в некоторых случаях - включая близлежащие ткани.

* Только при введении ревакцинирующей дозы.

У детей, прошедших курс первичной вакцинации бесклеточной коклюшной вакциной, наблюдается большая вероятность развития отека в месте инъекции после введения ревакцинирующей дозы по сравнению с детьми, прошедшими курс первичной вакцинации цельноклеточной вакциной. Эти реакции разрешаются самостоятельно в течение 4 дней.

Взаимодействие с другими препаратами.

В соответствии с правилами, принятыми в России, Инфанрикс® можно вводить одновременно (в один день) с другими вакцинами Национального календаря профилактических прививок и инaktivированными

вакцинами календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. При этом другие вакцины следует вводить в другие участки тела.

Допускается смешивать Инфанрикс® с вакциной Хиберикс® (вакцина против Haemophilus influenzae тип b). При этом разводить, прилагаемый к вакцине Хиберикс®, следует заменить вакциной Инфанрикс®.

Особые указания

Перед вакцинацией следует изучить анамнез ребенка. Введение вакцины следует отложить при наличии у ребенка острого заболевания, сопровождающегося повышением температуры. При инфекционном заболевании в легкой форме вакцинацию можно проводить после нормализации температуры. Как и при введении любых других вакцин, следует иметь наготове все необходимое для купирования возможной анафилактической реакции на Инфанрикс®, Инфанрикс® следует применять с осторожностью у пациентов с тромбоцитопенией или с нарушениями системы свертывания крови. ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к вакцинации. При введении вакцины пациентам, проходящим курс иммуносупрессивной терапии, или пациентам с иммунодефицитными состояниями адекватный иммунный ответ может быть не достигнут. Наличие фебрильных судорог в анамнезе, а также судорог в семейном анамнезе, не является противопоказанием, но требует особого внимания. Необходимо учитывать потенциальный риск апноэ и необходимости мониторинга дыхательной функции в течение 48-72 часов при проведении курса первичной вакцинации детей, родившихся преждевременно (< 28 недель гестации) и, особенно, детей с респираторным дистресс-синдромом. Ввиду необходимости вакцинации детей данной группы, вакцинацию нельзя откладывать или отказываться от ее проведения.

Форма выпуска

По 0,5 мл (1 доза) в шприце нейтрального стекла типа I (ЕФ) вместимостью 1 мл с 2 иглами.

Носик шприца укупорен пробкой из бумиластика.

По 1 шприцу с 2 иглами в блистере в комплекте с инструкцией по применению в картонной коробке.

Срок годности - 3 года.

Препарат с истекшим сроком годности применять не подлежит.

Хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

Не замораживать.

Производитель

Вакцина производится компанией «ГлаксoСмитКляйн Байодиагналз с.а.», Бельгия.

Таблица 2. Частота местных реакций у детей, проживающих в Мурманской области, привитых сочетанно (в одном шприце) вакцинами Инфанрикс и Хиберикс

Состояние здоровья детей	Число детей в группе	Местные реакции, абс. (%)
Патология ЦНС	63	4 (6,3)
Аллергические заболевания	47	1 (2,1)
Другая патология	6	–
Сочетанная патология	39	3 (7,7)
Здоровые	25	1 (4,0)
Всего	180	9 (5,0)

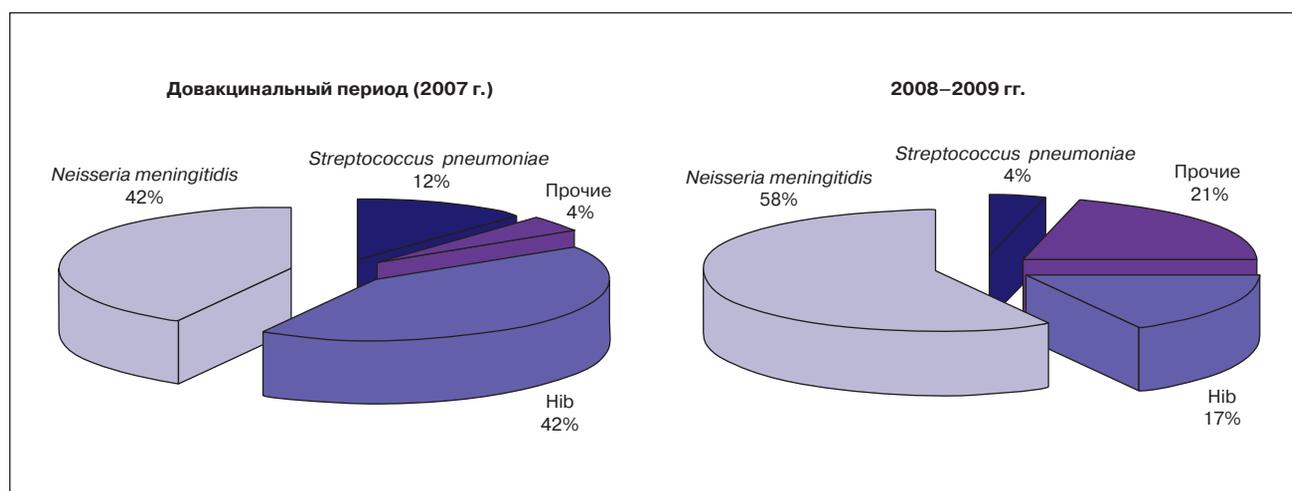
55,0 ± 13,4 мм в месте введения (табл. 2). У 7 из 9 детей реакции возникли на третью и четвертую дозы вакцин, а у 3 — на вторую. Как общая, так и местные реакции не требовали лечебных мероприятий. В ходе вакцинации детей в г. Ярославле ни в одном из 108 случаев не было зафиксировано общих или местных реакций. Ни у одного из привитых в обоих регионах не было поствакцинальных осложнений. В целом, сочетанное введение в одном шприце вакцин Хиберикс и Инфанрикс продемонстрировало высокую безопасность и подтвердило результаты наблюдения, проводившиеся в других странах [11–13, 15]. Оценка реактогенности обеих вакцин показала, что частота местных и общих реакций была ниже уровня, допустимого при применении АКДС.

Изучение иммуногенности вакцинации не проводилось. Оценка эффективности вакцинации на основании слежения за инвазивными формами Hib-инфекции и заболеваемостью респираторными и бронхолегочными инфекциями показала, что ни у одного из привитых в обоих регионах не отмечалось инвазивных форм, а частота острых респираторных инфекций, бронхитов, поражений ЛОР-органов у привитых уменьшилась в 1,5–2 раза. Это может быть обусловлено способ-

ностью указанных вакцин предотвращать колонизацию носоглотки Hib.

При эпидемиологическом надзоре за случаями гнойного бактериального менингита в Ярославской области установлено, что после проведения массовой вакцинации против гемофильной инфекции изменилась и этиологическая структура заболевания у детей в возрасте до 5 лет, отмечено уменьшение удельного веса Hib-инфекции. Так, вакцинация против гемофильной инфекции была начата в г. Ярославле у детей первого и второго года жизни в августе 2007 года. В структуре случаев гнойного бактериального менингита у детей в возрасте до 5 лет в 2007 г. гемофильная инфекция составляла в Ярославской области по данным Центрального института эпидемиологии 42%. За 2007–2009 гг. (по август включительно) в Ярославской области привиты по схеме против гемофильной инфекции вакциной Хиберикс 6800 детей первого года жизни и 9459 детей второго года жизни. Охват вакцинацией детей первых двух лет жизни в г. Ярославле достигал более 80%. В итоге, в 2008–2009 гг. гемофильная инфекция в структуре случаев бактериальных менингитов составила 17% (см. рис.).

Рис. Доля Hib-менингитов в общей структуре бактериальных менингитов до (2007 г.) и после начала вакцинации (2008–2009 гг.) против гемофильной инфекции типа b



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, введение вакцин Инфанрикс и Хиберикс в одном шприце является безопасным. Это позволяет рекомендовать такой метод для массовой вакцинации детей раннего возраста. В настоящее время ВОЗ рекомендует включение конъюгированных вакцин против Hib-инфекции (в связи с их доказанной безопасностью и эффективностью), в календарь прививок грудных детей в соответствии с национальными возможностями и приоритетами [1, 18]. Европейский Региональный Комитет ВОЗ в 1998 г. поставил в качестве одной из целей на XXI век снижение к 2010 г. заболеваемости Hib-инфекцией до 1 случая на 100 тыс. детей. В большинстве европейских стран эта цель достигнута. Для реализа-

ции указанной цели в России необходимо введение Hib-вакцинации в календарь прививок. Для снижения высокой инъекционной нагрузки при вакцинации детей первого года жизни возможно применение Hib-вакцин в сочетании с другими (например, против гепатита В, АКДС, инактивированной полиовакцины) при введении их в разные участки тела и в одном шприце с вакцинами Инфанрикс и Хиберикс. Возможно также применение комбинированных многокомпонентных вакцин безопасных для детей раннего возраста с различным состоянием здоровья.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке ГласкоСмитКляйн.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Общий протокол для наблюдения за *Haemophilus influenzae* типа b среди населения. www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9723.pdf. — Geneva: World Health Organization, 1995.
2. EU-IBIS Network. Invasive *Haemophilus influenzae* in Europe 2006. Доступно на: www.euibis.org. — Health Protection Agency, 2006.
3. Cripps A.W., Otczyk D.C., Kyd J.M. Bacterial otitis media: a vaccine preventable disease? // *Vaccine*. — 2005. — V. 23. — P. 2304–2310.
4. Kofteridis D., Samonis G., Mantadakis E. et al. Lower respiratory tract infections caused by *Haemophilus influenzae*: clinical features and predictors of outcome // *Med. Sci. Monit.* — 2009. — V. 15. — P. 135–139.
5. Rudan I., Tomaskovic L., Boschi-Pinto C., Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age // *Bull. World Health Organ.* — 2004. — V. 82. — P. 895–903.
6. Moxon E.R. Bacterial variation, virulence and vaccines // *Microbiology*. — 2009. — V. 155. — P. 997–1003.
7. Ceyhan M., Yildirim I., Balmer P. et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey // *Emerg. Infect. Dis.* — 2008. — V. 14. — P. 1089–1096.
8. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2000. — V. 13. — P. 302–317.
9. Gessner B.D., Sutanto A., Linehan M. et al. Incidences of vaccine-preventable *Haemophilus influenzae* type b pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial // *Lancet*. — 2005. — V. 365. — P. 43–52.
10. Mulholland K., Hilton S., Adegbola R. et al. Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate vaccine for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants // *Lancet*. — 1997. — V. 349. — P. 1191–1197.
11. Morris S.K., Moss W.J., Halsey N. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine use and effectiveness // *Lancet Infect. Dis.* — 2008. — V. 8. — P. 435–443.
12. Kilpi T.M., Siilverdal S.A., Nilsson L. et al. Immunogenicity and reactogenicity of two diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-*Haemophilus influenzae* type b vaccines administered at 3, 5 and 11–12 months of age // *Hum. Vaccin.* — 2009. — V. 5. — P. 18–25.
13. Halperin S.A., Tapiero B., Diaz-Mitoma F. et al. Safety and immunogenicity of a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* b conjugate-hepatitis B vaccine at 2, 3, 4, and 12–14 months of age // *Vaccine*. — 2009. — V. 27. — P. 2540–2547.
14. Progress toward introduction of *Haemophilus influenzae* type b vaccine in low-income countries — worldwide, 2004–2007 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* — 2008. — V. 57. — P. 148–151.
15. Guerra F.A., Blatter M.M., Greenberg D.P. et al. Safety and immunogenicity of a pentavalent vaccine compared with separate administration of licensed equivalent vaccines in US infants and toddlers and persistence of antibodies before a preschool booster dose: a randomized, clinical trial // *Pediatrics*. — 2009. — V. 123. — P. 301–312.
16. Sharma H.J., Multani A.S., Dutta A.K. et al. Safety and immunogenicity of an indigenously developed *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine through various phases of clinical trials // *Vaccine*. — 2009. — V. 5. — P. 483–487.
17. Makela P.H., Kayhty H., Leino T. et al. Long-term persistence of immunity after immunisation with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine // *Vaccine*. — 2003. — V. 22. — P. 287–292.
18. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2007 global summary. — Geneva: World Health Organization, 2007.
19. Rossi I.A., Zuber P.L., Dumolard L. et al. Introduction of Hib vaccine into national immunization programmes: a descriptive analysis of global trends // *Vaccine*. — 2007. — V. 25. — P. 7075–7080.
20. Griffiths U.K., Miners A. Economic evaluations of *Haemophilus influenzae* type b vaccine: systematic review of the literature // *Expert. Rev. Pharmacoecon. Outcomes. Res.* — 2009. — V. 9. — P. 333–346.
21. Ribeiro G.S., Lima J.B., Reis J.N. et al. *Haemophilus influenzae* meningitis 5 years after introduction of the *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in Brazil // *Vaccine*. — 2007. — V. 25. — P. 4420–4428.
22. Mendsaikhan J., Watt J.P., Mansoor O. et al. Childhood bacterial meningitis in Ulaanbaatar, Mongolia, 2002–2004 // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — V. 48 (Suppl. 2). — P. 141–146.
23. Королева И.С., Демина А.А., Платонов А.Е. и др. Эпидемиологический надзор за гнойными бактериальными менингитами: материалы 20-летних наблюдений. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2003. — № 5. — P. 10–13.
24. Платонов А.Е., Николаев М.К. Заболеваемость гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в регионах России // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2007. — № 3. — P. 10–18.
25. Николаев М.К., Платонов А.Е. Инфекция, вызываемая *Haemophilus influenzae* серотипа b (Hib), и перспективы ее вакцинопрофилактики в России // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2009. — № 4. — С. 125–133.

Е.И. Алексеева, А.А. Григорьева, Р.В. Денисова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Причины развития резистентности к ингибиторам ФНО α и пути ее преодоления

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: 20.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

В статье представлен обзор литературных данных, посвященных проблеме вторичной неэффективности инфликсимаба у больных ревматоидным артритом. Анализ доступного нам материала показал, что основной причиной резистентности к ингибиторам фактора некроза опухоли (ФНО) α является синтез антител к препарату. Факторами риска продукции антител являются отсутствие в лечении фазы индукции, удлинение интервала между инфузиями больше 8 недель, применение монотерапии инфликсимабом. Соблюдение инструкции по применению химерных антител к ФНО α : инфузии на 0-й, 2-й и 6-й нед и далее — не более чем через 8 нед, обязательно в сочетании с метотрексатом в стандартных дозах, может снизить риск развития первичной и вторичной неэффективности инфликсимаба.

Ключевые слова: дети, инфликсимаб, ФНО α , ювенильный ревматоидный артрит, ревматоидный артрит, вторичная неэффективность.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — это иммуноагрессивное заболевание с полигенным типом наследования, проявляющееся развитием деструктивного артрита, экстраартикулярных проявлений, увеита [1].

Существует множество факторов, запускающих механизм развития болезни. Наиболее частыми являются травмы суставов, инсоляция или переохлаждение,

вирусная или смешанная бактериально-вирусная инфекция. При этом инфекция не является непосредственной причиной развития артрита, а имеет значение триггерного фактора аутоиммунного процесса. Роль наследственности в развитии ЮРА подтверждают семейные случаи этого заболевания, исследования близнецовых пар, иммуногенетические данные [2].

Ye.I. Alekseyeva, A.A. Grigor'yeva, R.V. Denisova

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

The reasons of resistance to the TNF α inhibitors and ways of its overcoming

The article presents a review of literature data, dedicated to problems of secondary ineffectiveness of infliximab in patients with rheumatoid arthritis. An analysis of available data showed that the main reason of resistance to the TNF α inhibitors is a synthesis of antibodies to the drug. Risk factors of antibodies production are absence of induction phase in treatment, prolongation of interval between infusions longer than 8 weeks, infliximab monotherapy. Treatment with chimerical antibodies to TNF α according an instruction: infusion on 0, 2 and 6 weeks and further not longer than in 8 weeks with necessary combinations with methotrexate in standard dose, — may decrease the risk of development of primary and secondary ineffectiveness of infliximab.

Key words: children, infliximab, TNF α , juvenile rheumatoid arthritis, rheumatoid arthritis, secondary ineffectiveness.

В основе патогенеза ревматоидного артрита взрослых и детей лежит иммунное воспаление. В последние годы достигнуты значительные успехи в изучении некоторых звеньев его патогенеза. Признана центральная роль провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли (ФНО) α в развитии событий, происходящих в суставах. ФНО α секретируется активными Т клетками, моноцитами, макрофагами, фибробластами, эндотелиоцитами в ответ на воздействие воспалительных агентов [3]. ФНО α представляет собой гомотример, который существует в двух формах: трансмембранной и циркулирующей. Цитокин связывается со специфическими мембранными рецепторами ФНО р55 (TNF-RI; CD 120a) и р75 (TNF-RII; CD 120b). Рецепторы I типа (TNF-RI) представлены на клеточной мембране многих клеток, включая полиморфноядерные лейкоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты, кератиноциты [4]. Связывание ФНО α с рецепторами активирует межклеточные взаимодействия, которые контролируют апоптоз, воспаление, клеточную пролиферацию и иммунный ответ [5, 6]. ФНО α играет ключевую роль в развитии и поддержании воспаления при различных аутоиммунных заболеваниях, в том числе и при ревматоидном артрите. ФНО α способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы за счет активации эндотелиальных клеток, повышения тромбообразования в сосудах микроциркуляторного русла [7]. «Провоспалительное» действие обеспечивается активацией NF- κ B, что приводит к активации клеток синовиальной ткани, синтезу других провоспалительных цитокинов, перемещению лейкоцитов в зону воспаления. ФНО α индуцирует продукцию металлопротеиназы — фермента, участвующего в разрушении хряща и костной матрицы [8]. Блокирование синтеза ФНО α приводит к подавлению продукции других провоспалительных медиаторов — интерлейкинов (ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8), гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора и др., что подтверждает ключевую роль этого цитокина в развитии аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите.

Учитывая центральную роль ФНО α в развитии воспалительного процесса, была разработана группа препаратов, нацеленных на его блокирование. Одним из первых ингибиторов ФНО α , разрешенных к применению в клинической практике, является инфликсимаб. Инфликсимаб представляет собой химерные IgG₁ моноклональные антитела, которые на 75% состоят из человеческого белка и на 25% — из мышиного. Мышиный фрагмент содержит место связывания ФНО α , человеческий — обеспечивает эффекторные функции. Инфликсимаб специфически связывается и нейтрализует как свободный, так и трансмембранный ФНО α , вызывает лизис ФНО-продуцирующих клеток путем фиксации комплемента или в результате антителозависимой цитотоксичности [9].

Наиболее крупным исследованием эффективности инфликсимаба было двойное слепое исследование — ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy). В исследование было включено 428 больных с активным ревматоидным артритом.

Пациентам проводилось внутривенное введение инфликсимаба в дозе 3 или 10 мг/кг массы тела, либо плацебо по схеме 0-я, 2-я, 6-я нед, далее каждые 8 нед в течение 1 года. В результате исследования была отмечена высокая клиническая эффективность инфликсимаба, а также достоверное торможение прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов по рентгенологическим данным. Снижение активности болезни в 3 раза наблюдалось у 51,8% больных с ревматоидным артритом при применении комбинации инфликсимаба и метотрексата и только у 17% пациентов на фоне монотерапии метотрексатом [10].

Имеются отдельные исследования эффективности инфликсимаба при ЮРА. Опубликованы данные двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования, в которое вошли 122 пациента с полиартикулярным вариантом ювенильного артрита. Полученные данные показали эффективность инфликсимаба в дозе 3 и 6 мг/кг массы тела у 63,8 и 72,2% пациентов, соответственно [11].

В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН оценка эффективности и безопасности инфликсимаба проводится в течение 5 лет [12–19]. Всего обследовано и пролечено 172 пациента с различными вариантами ювенильного артрита, из них 122 (71%) ребенка с ЮРА и 50 (29%) детей с юношеским анкилозирующим спондилоартритом. В исследование вошло 30 (17%) детей с системным, 46 (27%) — с полиартикулярным, 46 (27%) — с олигоартикулярным вариантом ЮРА. Инфликсимаб назначался в дозе $7,4 \pm 3,7$ мг/кг массы тела на введение по стандартной схеме — 0-я, 2-я, 6-я нед, далее каждые 8 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 25 мг/м²/нед. Сравнительный анализ эффективности и безопасности терапии инфликсимабом и стандартной иммуносупрессивной терапии проводился через 6, 30, 54, 78 и 102 нед от начала лечения. В результате многолетнего исследования были получены следующие данные: через год минимальный кумулятивный процент больных, продолживших лечение инфликсимабом, был в группе с системным вариантом ювенильного артрита — 33%, средний — в группах с полиартритом и юношеским анкилозирующим спондилоартритом — 72% и 77%, соответственно, и самый высокий — у больных с олигоартритом — 85%. Через 2 года кумулятивный процент больных всеми вариантами ювенильного артрита, продолживших терапию ингибитором ФНО α , составил 59%; из них самым низким он оставался у детей с системным вариантом ЮРА — 12%, средним (по 60%) — у пациентов с полиартритом и юношеским анкилозирующим спондилоартритом, и высоким (78%) — у больных с олигоартритом. У 58 (34%) больных инфликсимаб был отменен. Основными причинами отмены препарата были тяжелые аллергические реакции — у 11 (6,4%) и вторичная резистентность к терапии — у 40 (23,5%) детей. У 5 больных препарат отменен по другим причинам. Лечение инфликсимабом было прекращено в связи с развитием вторичной неэффективности и тяжелыми побочными реакциями — у 20 из 30 (67%) детей с системным вариантом ювенильного артрита, у 16 из 46 (35%) — с полиартритом, у 8 из 48 (17%) — с олигоартритом и у 14 из 50 (28%) больных — с юношеским анкилозирующим спондилоартритом.

Таким образом, наиболее частой причиной отмены являлась вторичная неэффективность инфликсимаба, развивавшаяся на разных сроках лечения.

Одной из причин развития вторичной неэффективности инфликсимаба является образование специфических антител, что является следствием особенности его строения. Антитела синтезируются к мышинному фрагменту IgG в ответ на введение препарата. Синтез антител является ключевым звеном в развитии аллергических реакций немедленного типа, развивающихся во время инфузии ингибитора ФНО α , с одной стороны, и «ускользания» эффекта с течением времени, с другой.

Наличие феномена «ускользания» эффекта явилось основанием для проведения исследований его возможных причин. В многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 147 больных с активным ревматоидным артритом помимо оценки эффективности и безопасности инфликсимаба в сочетании с низкими дозами метотрексата определялись антитела к инфликсимабу в сыворотке крови на разных этапах лечения. Все больные были разделены на 3 группы: пациенты первой группы лечились инфликсимабом в дозе 3 мг/кг массы тела, второй группы — в дозе 10 мг/кг массы тела, пациенты 3 группы получали плацебо. Внутривенные инфузии проводились на фоне приема метотрексата в средней дозе $7,2 \pm 2,0$ мг/кг. Исследование состояло из двух фаз: двойной слепой и открытой. Концентрация инфликсимаба в сыворотке определялась до и через 1 ч после инфузии на 10 и 14 нед в первой фазе исследования и на 28, 32 и 36 нед — во второй фазе. Анализ сыворотки на наличие антител к инфликсимабу проводился до первой инфузии, на 14 и 20 нед после введений (в первой фазе), во второй фазе — до первой инфузии и далее — на 32 и 36 нед. Через 14 нед двойной слепой фазы 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) было зарегистрировано у 61,2% и 52,5% больных, лечившихся инфликсимабом в дозе 3 и 10 мг/кг, соответственно, и у 23,4% больных из группы плацебо. Антитела к инфликсимабу через 14 нед наблюдения выявлялись у 4,1% и 8,0% пациентов, лечившихся препаратом в дозе 3 и 10 мг/кг массы тела, соответственно. Во вторую фазу исследования были включены 129 пациентов: 41 — из группы плацебо, 45 и 43 — из 1 и 2 групп больных, получавших инфликсимаб, соответственно. Учитывая, что терапевтический эффект двух дозовых режимов инфликсимаба в данном исследовании был одинаковым, всем больным во второй фазе препарат вводился в дозе 3 мг/кг массы тела. Необходимо отметить, что интервал между последней инфузией препарата в слепой фазе и первой инфузией в открытой фазе был больше 8 нед и составил 12 ± 1 недель. Анализ сывороточной концентрации инфликсимаба показал, что в конце 12-недельного перерыва в терапии у 38% пациентов инфликсимаб в крови не определялся, при этом антитела к препарату выявлялись у 62,2% из них и лишь у 11,6% больных, у которых инфликсимаб циркулировал в крови в конце интервала между слепой и открытой фазой. Также необходимо отметить, что антитела во второй фазе исследования выявлялись чаще у больных, которые

в двойной слепой фазе лечились плацебо, а в открытой фазе — инфликсимабом по схеме — инфузия каждые 8 нед. У пациентов, получавших инфликсимаб в дозе 3 мг/кг на введение по схеме 0-я, 2-я, 6-я нед в первой фазе исследования, антитела синтезировались реже. Результаты дали основание предположить, что увеличение интервала между введениями инфликсимаба способствует усилению продукции антител к препарату. Присутствие антител к инфликсимабу снижает его концентрацию в крови, что является причиной снижения его эффективности. Об этом свидетельствует тот факт, что во второй фазе исследования у пациентов с наличием антител к инфликсимабу, отмечался более низкий клинический ответ на анти-ФНО терапию, а частота развития инфузионных реакций у них была выше, чем у больных, в сыворотке которых специфические антитела не определялись [20–22].

В другом исследовании 101 больной активным ревматоидным артритом был разделен на 7 групп, получавших монотерапию инфликсимабом в дозе 1, 3 или 10 мг/кг массы тела, или в сочетании с метотрексатом, а также плацебо в комбинации с метотрексатом. В исследование были включены пациенты, лечившиеся метотрексатом в течение минимум 6 нед в дозе 7,5–15 мг/нед. Инфликсимаб вводился внутривенно по схеме 0-я, 2-я, 6-я, 10-я и 14-я нед. У 60% пациентов, получавших инфликсимаб в дозе 3 и 10 мг/кг в качестве монотерапии и в сочетании с метотрексатом, к 18 нед наблюдения было зарегистрировано 20% улучшение состояния. У больных, лечившихся инфликсимабом в дозе 1 мг/кг, сохранялась активность болезни. Однако при сочетании инфликсимаба в дозе 1 мг/кг с метотрексатом отмечалось относительное улучшение состояния к 12 нед наблюдения. У пациентов из группы плацебо положительной динамики не было. К 26 нед наблюдения у 70–90% больных, получавших инфликсимаб в дозе 10 мг/кг в сочетании с метотрексатом в дозе 7,5 мг/нед, было зарегистрировано улучшение состояния. В исследовании определялся сывороточный уровень антител к инфликсимабу. Антитела выявлялись у 17,4% больных, из них у 53, 21 и 7% пациентов, лечившихся препаратом в дозе 1, 3 и 10 мг/кг массы тела, соответственно. При применении комбинации инфликсимаба с метотрексатом доля больных с положительными антителами к ингибитору ФНО α уменьшалась и составила 15, 7 и 0% при введении препарата в дозовых режимах 1, 3, и 10 мг/кг массы тела, соответственно. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод о том, что эффективность инфликсимаба дозозависима и обратно коррелирует с наличием к нему в крови антител [23].

G. Wolbink и M. Vis представили результаты исследования, в котором изучалась взаимосвязь между образованием антител к инфликсимабу и степенью терапевтического ответа на анти-ФНО терапию. В исследование был включен 51 пациент с активным ревматоидным артритом ($DAS28\ 6,0 \pm 1,3$). Показатель DAS28 используется для определения активности болезни и представляет собой индекс, учитывающий число опухших суставов (по 28 суставам), число болезненных суставов (по 28 суставам), СОЭ и оценку пациентом



Ремикейд®
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



Ремикейд® (инфликсимаб). Лиофилизат в виде плотной массы белого цвета без признаков расплавления, не содержащий посторонних включений. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышинных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНОальфа), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, в том числе является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. Очевидно, что ФНОальфа играет роль в развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Ремикейд® быстро связывается и образует устойчивое соединение с обеими формами (растворимой и трансмембранной) человеческого фактора некроза опухоли альфа, при этом происходит снижение функциональной активности ФНОа. Специфичность Ремикейда по отношению к ФНОальфа подтверждена его неспособностью нейтрализовать цитотоксический эффект лимфотоксина альфа – цитокина, который может присоединяться к тем же рецепторам, что и ФНОальфа. Показания к применению: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, псориазический артрит, болезнь Крона, болезнь Крона у детей и подростков (6-17 лет), язвенный колит, псориаз. Противопоказания: реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзогенные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата, тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция, сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести, беременность и грудное вскармливание, возраст менее 18 лет. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориазического артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызвать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Время развития этих реакций различно. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больного следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления: частые (>1/100 <1/10): вирусная инфекция (грипп, герпес), изменение серологических реакций, как при воспалении, головная боль, головокружение, приливы, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит, пневмония, одышка, синусит, тошнота, диарея, боль в животе, диспепсия, повышение печеночных трансаминаз, сель, зуд, крапивница, повышенная потливость, сухость кожи, повышенная утомляемость, боль в груди, инфузионные реакции, лихорадка. Нечастые (>1/1000 <1/100): абсцесс, целлюлит, грибковая инфекция, сепсис, бактериальная инфекция, туберкулез, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопения, лимфоцитоз, лимфоцитопения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, бессонливость, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение заболевания, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопения, лимфоцитоз, лимфоцитопения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, бессонливость, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, серцебиение, спазм сосуда, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия, нарастающая сердечная недостаточность, носовое кровотечение, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, эритема, мигрень, эритема, боль в спине, инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, вагинит, отек, боль, озноб, замедленное заживление ран, реакции в месте инъекции, анафилактические реакции. Редкие (>1/10000 <1/1000): менингит, тахикардия, выпот, преэртальсия, стеноз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных узлов, оппортунистические инфекции (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, листиеллаз, коксициеллоз, криптококк, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сывороточная болезнь, васкулит, паницитопения, демиелинизирующее заболевание (рассеянный склероз, ретробульбарный неврит), синдром Гийена-Барре, нейтропения, чувство онемения или покалывания, эпилептические припадки, интерстициальный пневмонит/фиброз, паникратит, васкулит (преимущественно кожный), гепатит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8 °C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25 °C в течение не более 48 часов. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

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



(родителями) состояния здоровья (с помощью визуальной аналоговой шкалы). Согласно критериям EULAR (Европейская лига борьбы против ревматизма) активность болезни может быть высокой ($DAS28 > 5,1$), умеренной ($3,2 < DAS28 \leq 5,1$), низкой ($DAS28 \leq 3,2$). Ремиссия устанавливается при значении $DAS28 < 2,8$. В исследовании 44 больных получали метотрексат в средней дозе 15 мг/нед, трое — азатиоприн, 1 — циклоспорин. Трое больных противоревматическими препаратами не лечились. Всем пациентам внутривенно вводился инфликсимаб в дозе 3 мг/кг по схеме 0-я, 2-я, 6-я нед, далее каждые 8 нед. Эффективность терапии оценивали по критериям EULAR [24]. Лечение инфликсимабом до окончания первого года наблюдения было прекращено у 8 (15,6%) больных в связи с развитием нежелательных явлений, из них у троих — трансфузионных реакций, у двоих — кожных проявлений. У троих — препарат был отменен вследствие вторичной неэффективности. У 6 пациентов доза инфликсимаба была увеличена. Через год наблюдения у 28 (55%) больных был зарегистрирован клинический ответ на терапию инфликсимабом. У 22 (43%) обследуемых через год после начала терапии в сыворотке крови выявлялись специфические антитела к инфликсимабу. У 29 (57%) пациентов антител не было. Анализ эффективности инфликсимаба показал, что улучшение состояния по $DAS28$ отмечалось у 69% (20/29) больных, у которых антитела не определялись, и лишь у 38% пациентов (8/22) с положительными антителами к инфликсимабу. У троих пациентов с максимальной концентрацией антител в сыворотке крови развилась трансфузионная реакция в виде тахикардии, покраснения лица и затруднения дыхания.

Таким образом, результаты исследования показали, что практически у половины пациентов с ревматоидным артритом, лечившихся инфликсимабом, наблюдалось образование антител к препарату в течение первого года наблюдения, что напрямую коррелировало с более низким эффектом ингибитора ФНО α и развитием аллергических реакций [25].

В исследовании R. Radstake и соавт. (2009), была выявлена взаимосвязь между формированием антител к инфликсимабу и степенью клинического ответа на анти-ФНО терапию [26]. Анализировались результаты лечения 69 пациентов с активным ревматоидным артритом. Средний возраст больных составил 57 лет. До начала терапии инфликсимабом или адалимумабом у всех больных была умеренная активность болезни (индекс $DAS28 > 3,2$), 71% были позитивны по ревматоидному фактору. Терапию инфликсимабом в дозе 3 мг/кг массы тела по стандартной схеме в сочетании с метотрексатом в дозе 25 мг/нед получали 35 пациентов, адалимумабом в дозе 40 мг подкожно 1 раз в 14 дней — 34 больных. К 6-му мес наблюдения у 43% больных, лечившихся инфликсимабом, был зарегистрирован хороший ответ на анти-ФНО-терапию, у 17% — умеренный ответ, у 40% эффекта не было. У больных с хорошим клиническим ответом на терапию в сыворотке крови регистрировалась достаточная концентрация инфликсимаба после 3-х и 6-ти мес наблюдения. Только у 3 пациентов из 6 с умеренным

ответом на инфликсимаб после 6 мес терапии препарат определялся в сыворотке крови. В тот же период у больных с отсутствием эффекта, инфликсимаб в сыворотке крови не выявлялся. Было показано, что степень ответа на анти-ФНО терапию строго взаимосвязана с формированием антител к инфликсимабу и его концентрацией в сыворотке крови. К примеру, у 14 из 15 пациентов (93%) с хорошим клиническим ответом антител в сыворотке крови к инфликсимабу к 6 мес наблюдения не было. При этом, у 50% больных с умеренным ответом они выявлялись в низком, а у всех пациентов с отсутствием эффекта — в высоком титре. Схожая динамика наблюдалась у больных, лечившихся адалимумабом. У 17 (50%) отмечался хороший клинический ответ, у 7 (21%) — средний, у 10 (29%) пациентов эффекта не было. Концентрация адалимумаба в сыворотке крови прямо коррелировала со степенью ответа на терапию. При хорошем клиническом ответе концентрация адалимумаба была выше, по сравнению с аналогичным показателем у больных с низким и плохим ответом на терапию. Также выявлялась взаимосвязь между формированием антител к адалимумабу и эффективностью терапии. У всех пациентов с отсутствием ответа на адалимумаб выявлялись высокие титры антител к препарату в сыворотке крови [18].

Таким образом, данное исследование демонстрирует взаимосвязь между развитием резистентности к анти-ФНО терапии и образованием антител к блокам ФНО α .

В исследовании K. Bendtzen и соавт. (2006) проводился мониторинг концентрации специфических антител к инфликсимабу у 106 пациентов с ревматоидным артритом. Все больные лечились инфликсимабом в дозе 3 мг/кг массы тела, по схеме 0-я, 2-я, 6-я нед, далее каждые 8 нед; 20% пациентов получали монотерапию ингибитором ФНО α , 63% — его комбинацию с метотрексатом, остальные — комбинированную терапию инфликсимабом с другими противоревматическими препаратами (сульфасалазином, циклоспорином, азатиоприном, преднизолоном). У всех больных в ходе исследования проводилось определение концентрации инфликсимаба и титра антител к препарату в сыворотке крови через 1,5; 3 и 6 мес от начала терапии. Через 1 мес антитела выявлялись у 13% больных, через 3 мес — у 30%, через 6 мес — у 40% пациентов. У больных, лечившихся инфликсимабом с метотрексатом, уровень специфических антител несколько снижался к 6 мес наблюдения по сравнению с пациентами, не получавшими иммунодепрессанты. На основании проведенного исследования были сделаны выводы о том, что низкая концентрация инфликсимаба в сыворотке крови в начале лечения (1,5 мес) являлась предиктором образования специфических антител к инфликсимабу и развития вторичной неэффективности анти-ФНО терапии; применение инфликсимаба в комбинации с метотрексатом предотвращало образование антител к инфликсимабу. При введении инфликсимаба в комбинации с другими противоревматическими препаратами подобного эффекта не отмечено [27–29].

Таким образом, анализ литературных данных показал, что одной из причин резистентности к анти-ФНО терапии является синтез антител к препарату. Этому может способствовать отсутствие в лечении фазы индукции и удлинение интервалов между инфузиями инфликсимаба. Уменьшить риск развития первичной

и вторичной резистентности к ингибиторам ФНО α может соблюдение инструкции по применению с обязательным введением препарата на 0-й, 2-й и 6-й нед и далее каждые 8 нед в сочетании с метотрексатом в стандартных дозах, который подавляет продукцию антител к ингибитору ФНО α .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of Pediatric Rheumatology 5th ed. — Philadelphia, W.B. Saunders, 2005.
2. Lee D.M., Weinblatt M.E. Rheumatoid arthritis // *Lancet*. — 2001. — V. 358. — P. 903–911.
3. Hehlhans T., Mannel D.N. The TNF-TNF receptors system // *Biol. Chem.* — 2002. — V. 383. — P. 1581–1585.
4. Ruuls S.R., Hoek R.M., Ngo V.N. Membran-bound TNF supports secondary lymphoid organ structure but is subservient to secreted TNF in driving autoimmune inflammation // *Immunity*. — 2001. — V. 15. — P. 533–543.
5. MacEwan D.J. TNF receptor subtype signaling: differences and cellular consequences // *Cell Signal*. — 2002. — V. 14. — P. 477–492.
6. Chen G., Goeddel D.V. TNF-RI signaling: a beautiful pathway // *Science*. — 2002. — V. 296. — P. 1634–1635.
7. Mikuls T.R., Weaver A.L. Lessons learned in use of tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2003. — V. 5. — P. 270–277.
8. Black R.A., Rauch C.T., Kozlosky C.J. A metalloproteinase disintegrating that releases tumor-necrosis factor- α from cell // *Nature*. — 1997. — V. 385. — P. 729–733.
9. Anderson P., Louie J., Lau A. Mechanisms of differential immunogenicity of tumor necrosis factor inhibitors // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2005. — V. 7. — P. 3–9.
10. Maini R., Clair E.W., Breedveld F. et al. For the ATTRACT Study Group. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial // *Lancet*. — 1999. — V. 354. — P. 1932–1939.
11. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R. et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2007. — V. 56. — P. 3096–3106.
12. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Перспективы анти-ФНО-терапии в ревматологической практике // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008. — Т. 7, № 1 — С. 56–66.
13. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. и др. Динамика качества жизни на фоне лечения инфликсимабом детей 2-4 лет, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 30–39.
14. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Афонина Е.Ю. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 20–30.
15. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 42–54.
16. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Михалева Г.В. Влияние инфликсимаба на динамику функционального класса и рентгенологические изменения хрящевой и костной ткани суставов у больных с различными вариантами ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008. — Т. 7, № 4. — С. 30–44.
17. Алексеева Е.И., Козлова А.Л., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Чомахидзе А.М. и др. Эффективность инфликсимаба у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 20–26.
18. Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. и др. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 42–50.
19. Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В., Валиева С.И. Качество жизни больных ювенильным артритом в условиях лечения химерными моноклональными антителами к ФНО α // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 18–26.
20. Abe T., Takeuchi T., Miyasaka N. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2006. — V. 33, № 1. — P. 37–43.
21. Van der Laken C.J., Voskuyl A.E., Roos J.C. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum.* — 2007. — V. 66. — P. 253–256.
22. Bukhari M.A., Wiles N.J., Lunt M. et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study // *Arthritis Rheum.* — 2003. — V. 48. — P. 46–53.
23. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1998. — V. 41. — P. 1552–1563.
24. Van Gestel A.M., Prevoo M.L., van't Hof M.A. et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria // *Arthritis Rheum.* — 1996. — V. 39. — P. 34–40.
25. Wolbink G.J., Vis M., Lems W. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* — 2006. — V. 54, № 3. — P. 711–715.
26. Radstake R.T., Svenson M., Eijsbouts A.M. et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — V. 68. — P. 1739–1745.
27. Bendtzen K., Geborek P., Svenson M. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor α inhibitor infliximab // *Arthritis Rheumatol.* — 2006. — V. 54, № 12. — P. 3782–3789.
28. Mottonen T., Hannonen P., Leirisalo-Repo M. et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group // *Lancet*. — 1999. — V. 353. — P. 1568–1573.
29. Maini R., Clair E.W., Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group // *Lancet*. — 1999. — V. 354. — P. 1932–1939.

Н.И. Урсова

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

Нарушения функции желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста: проблема, анализ обобщенных данных

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 22.09.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

48

В обзоре анализируются современные взгляды на проблему функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, которые свойственны детям раннего возраста. Обсуждаются особенности пищеварения, кишечного микробиоценоза у здоровых младенцев. Рассмотрены пути коррекции, предложены принципы выбора определенных препаратов, клиническая эффективность которых доказана у детей на ранних этапах постнатального развития. Изложены преимущества природного диоктаэдрического смектита (Смекта) в профилактике и лечении функциональных нарушений системы пищеварения, острых и хронических заболеваний кишечника у детей.

Ключевые слова: дети раннего возраста, желудочно-кишечный тракт, функция, вскармливание, пробиотики, смектит.

Несмотря на успехи современной гастроэнтерологии, внедрение высокоточных диагностических тестов и клинических рекомендаций по лечению, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по-прежнему сохраняют лидирующее положение в структуре заболеваний органов пищеварения у детей. Более того, частота их существенно увеличивается

к периоду гормональной перестройки в подростковом возрасте [1]. Сохранившиеся дискуссионные вопросы по данной проблеме обусловлены в основном односторонней ориентацией врачей-педиатров на факт установленных моторно-тонических дисфункций пищеварительной системы и ее сфинктеров, без учета того, что этот комплекс клинических симптомов является результатом

N.I. Ursova

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute

Disorders of gastrointestinal tract function in infants: the problem and the analysis of generalized data

The review analyzes the modern opinion on the problem of functional disorders of gastrointestinal tract, which are peculiar to infants. The peculiarities of nutrition and intestinal microbiocenosis in healthy infants are discussed. Authors observe the ways of its correction and propose the principles of a choice of medications, having proven clinical effectiveness in children on early stages of postnatal development. The advantages of natural smectite dioctaedric (Smecta) in prophylaxis and treatment of functional disorders of gastrointestinal system, acute and chronic diseases in children are presented.

Key words: children of early age, gastrointestinal tract, function, nutrition, probiotics, smectite.

генетической предрасположенности, влияния психосоциальных факторов, личностных особенностей ребенка и других факторов риска.

Течение функциональных расстройств ЖКТ крайне разнообразно и еще недостаточно изучено. Между тем, имеются веские доказательства того, что определяющими факторами их высокой распространенности являются анатомо-физиологические особенности органов пищеварения у детей. При решении вопроса о начале функциональных расстройств врачу следует учитывать анатомо-физиологические особенности пищевода (большая величина угла Гиса; кардиальный жом располагается под диафрагмой или на ее уровне; отсутствует полный охват пищевода ножками диафрагмы; мышечный слой пищевода слабый, обычно замыкается не полностью; несовершенна его иннервация из-за незрелости интрамуральных нервных ганглиев), а также небольшой объем желудка, его шарообразная форма и замедленное опорожнение являются причиной функциональной неполноценности кардии в грудном возрасте [2]. С учетом этих обстоятельств в совокупности с тем фактом, что привратник у младенцев сформирован лучше, можно объяснить частое развитие пилороспазма, срыгиваний и рвоты. Согласно данным популяционных исследований, до 3-месячного возраста срыгивания наблюдаются примерно у 50% детей, в полгода — у 20%, в год — у 5% детей [3]. У новорожденных чаще выявляется желчный рефлюкс, а у более старших детей — кислый [2]. Среди причин гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) у грудных детей более 40% случаев может быть обусловлено аллергией к белкам коровьего молока [4]. При назначении элиминационной диеты (смеси на основе гидролизатов) выраженность симптомов ГЭР заметно снижается [5].

Еще одной особенностью функционального состояния пищеварительного тракта ребенка является постепенное, начиная с первых месяцев жизни ребенка, формирование функции кислотообразования клетками желудка, источником водородных ионов у новорожденных считается молочная кислота. К концу первого года гидролиз белков происходит при все более кислой реакции и повышающейся активности пепсина; устанавливается «физиологическая гиперхлоргидрия», которая сохраняется до подросткового возраста. При нарушении согласованной моторной деятельности пищевода и желудка проявляется ulcerогенная агрессивность кислого желудочного секрета по отношению к слизистой оболочке пищевода, развивается рефлюкс-эзофагит [2].

Желчный пузырь у новорожденных — веретенообразной формы, а в последующие годы он приобретает грушевидную или воронкообразную форму. Стенка желчного пузыря у детей легко растяжима, представлена мощным мышечным слоем, в норме (в зависимости от возраста ребенка) его емкость составляет 35–75 мл желчи [6]. Следует особо подчеркнуть, что масса ткани желчного пузыря прямо пропорциональна массе тела ребенка и составляет 1–2 мг/кг. Этот факт важно учитывать при проведении диагностических мероприятий. Образование желчи начинается еще внутриутробно и после рождения нарастает. Этот процесс зависит от ряда факторов, ключевыми из которых являются уровень протеинемии и проницаемость специфических мембран. Важно, что они претерпевают значительные изменения в процессе биологического созревания ребенка. Следовательно, необходимо учитывать возрастные особенности детей

раннего возраста — такие, как физиологическая гипоальбуминемия, которая будет усугубляться при гипоксии и ацидозе, а также низкий уровень экспрессии АТФ-связывающего семейства переносчиков. Кроме того, установлено, что у младенцев в составе желчи отмечается преобладание таурохолевой кислоты над гликохолевой, что биологически целесообразно, так как первая характеризуется хорошими антисептическими свойствами и усиливает отделение сока поджелудочной железы. Эскреторная функция поджелудочной железы у детей грудного возраста недостаточна, однако при изменении нутритивного состава дуоденального химуса (при искусственном вскармливании или введении прикорма) удельная активность большинства пищеварительных ферментов, соотношение в панкреатическом секрете ферментов и их дебитов существенно изменяются [1].

Завершающая фаза функционального созревания кишечника начинается при рождении ребенка [7]. Исследования последних лет убедительно подтвердили, что регуляцию развития кишечника осуществляют амниотическая жидкость, молозиво, грудное молоко, микрофлора, циркулирующие в крови факторы роста, глюкокортикоиды и другие эндогенные факторы [8]. С недавнего времени большое внимание стали уделять защитным компонентам грудного молока, действие которых определяется механизмами, включающими стимуляцию роста бифидобактерий и лактобацилл, активизацию местного иммунного ответа, благоприятным влиянием на эпителий и выработку слизи клетками пищеварительного тракта и др. [9, 10]. В настоящее время грудное молоко позиционируют как функциональный продукт, так как его компоненты играют специфическую защитную роль в отношении ЖКТ ребенка. Поэтому практикующему врачу при курации младенца нужно стремиться к максимальной возможности обеспечения ребенка грудным молоком, при недостатке последнего — не совершать методологических ошибок при переводе на искусственное вскармливание (использование несбалансированных или частично сбалансированных детских смесей, раннее и нерациональное введение прикорма).

В приспособлении младенца к условиям окружающей среды существенную роль играет кишечная микрофлора. Известно, что сегодня характер первичной микробной колонизации младенца претерпел критические изменения, что связано с увеличением контингента женщин с перинатальными факторами риска, обусловленным осложненным течением беременности (гестозы, угроза прерывания беременности) и нарушением микробиологического статуса. Кроме того, все больше подтверждений находит гипотеза о том, что современная санитованная среда с соблюдением строгих правил гигиены, характерная для развитых стран, также меняет естественный ход заселения кишечника в период новорожденности. Это состояние, в свою очередь, ослабляет и задерживает постнатальное созревание функции приобретенного иммунитета [11].

Накапливается все больше данных о том, что кишечная микрофлора ребенка оказывается в прямой зависимости от характера питания. У младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании, формируется относительно стабильный состав микрофлоры, в кишечнике создаются благоприятные условия преимущественно для роста бифидобактерий (*Bifidobacterium bifidum*, *B. infantis* и *B. breve*). Кроме того, основным видом

энтеробактерий является *Escherichia coli* [12]. Введение прикорма сопровождается существенным изменением структуры микрофлоры кишечника, поскольку происходит колонизация большим количеством энтеробактерий и энтерококков [13].

У детей, получающих искусственные смеси, микрофлора кишечника более разнообразна по составу: из бифидобактерий доминирует штамм *B. longum*, лактобактерии определяются в высоком титре, клостридии превышают допустимый уровень, высоко содержание бактериоидов и вейлонелл. Под влиянием последних могут отмечаться повышенное газообразование и развитие диспепсии [14]. При введении твердого прикорма естественная микрофлора не претерпевает каких-либо изменений.

Как установлено отечественными исследователями, к возрасту 4–7 лет происходит возрастное становление микробиоценоза кишечника — количество бифидобактерий уменьшается до 8 log КОЕ/г, изменяется видовой состав (исчезают *B. infantis*, появляются *B. adolescentis*, уменьшается количество *B. bifidum*), возрастает численность грамположительных аспорогенных микроорганизмов, уменьшается содержание лактобактерий до 6 log КОЕ/г [15].

При оценке функционального состояния пищеварительного тракта ребенка важно учитывать, что его кишечник имеет большие по сравнению с таковыми у взрослых длину и площадь поверхности, что благоприятно для детского организма, так как обеспечивается максимальное использование ферментных систем, участвующих в процессах пищеварения, всасывания и секреции [1]. Вместе с тем известно, что слизистая оболочка кишечника грудного ребенка обладает большей проницаемостью, и, соответственно, не обеспечивает надежную адаптацию пищеварения к постоянным изменениям в питании и неблагоприятным внешним воздействиям [16]. Это актуально в связи с тем, что у младенцев и детей раннего возраста чаще возникает риск развития определенных патологических состояний, в частности эндогенной интоксикации и пищевой аллергии.

Повреждающему действию агрессивных факторов противостоит защитная система слизистой оболочки пищеварительного тракта, которую условно разделяют на предэпителиальную, эпителиальную и постэпителиальную. В каждом органе ЖКТ она обеспечивается большим числом разных структурных компонентов, многие из которых функционально активны. Постоянной составляющей этого защитного барьера является слизь, кото-

рая покрывает всю внутреннюю поверхность пищеварительного тракта. В современном понимании слизь — это вязко-эластичный водорастворимый гель, в котором все макромолекулы находятся в растворе связанными друг с другом поперечными связями, позволяющими организовывать сетку, являющуюся фундаментом вязкоупругого вещества. Слизь образует непрерывный непрерывно-перемешиваемый слой, толщина которого сильно варьирует в каждом проксимальнее расположенном органе пищеварительного тракта и зависит от функционального состояния организма [17]. Например, при голодании или полном парентеральном питании секреция слизи уменьшается, при этом бактериальная флора изменяет свой состав и свойства, что крайне неблагоприятно для ребенка.

Общепринятую теорию, согласно которой слизь рассматривается лишь как барьер, защищающий апикальную мембрану эпителиальных клеток от механического и химического повреждения, от бактериальной инвазии, действия бактериальных токсинов и возможного проникновения макромолекул во внутреннюю среду организма, следует пересмотреть. Подобный подход существенно сужает функциональное значение этого слоя. Имеются веские доказательства того, что слизь — это чрезвычайно важное анатомо-гистологическое образование, состоящее из большого числа молекулярных и надмолекулярных компонентов, синтез которых находится под контролем 9 генов. В таблице в качестве примера представлен набор структурно-функциональных компонентов слизи тонкой кишки, определяющий и конкретизирующий многообразие функций слизистого слоя [18] (см. табл.). В концепции пищеварительного конвейера, разработанной И.П. Павловым, важные позиции занимает илеоцекальная зона, из которой осуществляется ряд внутри- и межсистемных влияний, а также наличие бисфинктерного рефлекса, синхронизирующего деятельность пилорического и илеоцекального сфинктеров [19]. У детей раннего возраста отмечается относительная слабость илеоцекального клапана, в связи с чем содержимое слепой кишки, богатое микробной флорой, может забрасываться в подвздошную кишку и способствовать ее избыточной колонизации. Только в 3-летнем возрасте начинает эффективно функционировать барьер — *valva ileocecalis* (баугиниевая заслонка); открываясь и закрываясь наподобие привратника, он пропускает содержимое кишечника только в одном (аборальном) направлении и удерживает обсемененность кишечной трубки в количествах, необходимых здоровому организму [1].

Таблица. Структурно-функциональные компоненты слизи тонкой кишки

Молекулярно-клеточные компоненты	Надмолекулярные компоненты
Панкреатические ферменты	Пищевые частицы
Кишечные ферменты	Десквамированные клетки
Субстратсвязывающие белки для Fe, Zn, Cu, Ca, Mg и др.	Мембранные везикулы
Секреторные иммуноглобулины, комплементарные факторы, Т лимфоциты	Резидентная микрофлора
Лизоцим	Транзитная микрофлора
Лактоферрин	Микроскопические грибы
Мономерные нутриенты (аминокислоты, сахара, жирные кислоты и др.)	Простейшие

Наличие длинной брыжейки создает угрозу инвагинации всех слоев кишечной стенки иногда на большом протяжении. Слепая кишка абсолютно и относительно короче других отделов кишечника и расположена выше илеоцекального клапана. У детей грудного возраста нет четкой границы между слепой кишкой и аппендиксом; она появляется на 2–4-м году жизни ребенка. В ободочной кишке гаустрация и складчатость практически отсутствуют, отмечается более длинная сигмовидная кишка с длинной брыжейкой. Складчатость слизистой оболочки прямой кишки появляется только после 6–12 мес жизни, а изгибы — после 2–3 лет. В кишечнике детей раннего возраста наблюдается слабая миелинизация нервных волокон и сплетений, что способствует возникновению функциональных нарушений [1].

В первые 2–3 года жизни ребенка совершенствуется иннервация ЖКТ за счет дифференцировки вагусной и симпатической систем [2]. Физиолог И. П. Разенков обнаружил, что центральные рефлекторные механизмы по своей значимости преобладают в начальном отделе пищеварительного тракта и убывают — в каудальном направлении [20]. Гормональные механизмы действуют в «средней» части ЖКТ, в дистальных его отделах наиболее выражены локальные механизмы регуляции. Возможно, этим «законом градиента механизмов регуляции» можно объяснить высокую частоту развития дисфункций ЖКТ у детей первого полугодия жизни, что обусловлено незрелостью вегетативной нервной системы и ферментативной (в основном лактазной) недостаточностью. К таким дисфункциям относятся ГЭР, детские колики, функциональная диарея, функциональный запор, ферментопатии (лактазная недостаточность). Сложность окончательного решения проблемы функциональных расстройств пищеварения у детей раннего возраста обусловлена многообразием этиологически значимых признаков, невозможностью проведения экспериментальных и клинических испытаний у детей, находящихся на ранних этапах постнатального развития, а также эмпиризмом начальной терапии.

Лечение функциональных расстройств ЖКТ остается непростой задачей. Основными его направлениями являются нормализация режима и характера питания, а также назначение лекарственных средств с широким спектром терапевтического действия.

Общепринятым среди отечественных врачей подходом к коррекции функциональных нарушений является оптимизация режима естественного вскармливания или подбора адаптированной молочной смеси в случае искусственного вскармливания [21]. С точки зрения педиатра, к настоящему времени назрела необходимость пересмотра существующих диетических рекомендаций, имеющих важное терапевтическое значение для кормящих женщин.

Известно, что с помощью специальных наборов продуктов и характера диеты можно влиять не только на функциональное состояние ЖКТ, но и его микрофлору (это касается и матери, и ребенка). Поэтому сегодня в комплексе мероприятий по коррекции дисбиотических нарушений микробиоценоза кишечника кормящей женщины все шире используется нутритивная поддержка, предусматривающая специальные питательные смеси и модули, пре- и пробиотики, биологически активные добавки к пище. Кроме того, с учетом преобладания в ЖКТ ферментирующих бактерий для нутритивной под-

держки микробиологической системы необходимо создавать такие пищевые рационы, которые примерно на 70% состоят из компонентов, достигающих толстой кишки в неизменном состоянии, — это фрукты, овощи, клубневые, молочнокислые продукты [23]. Доказано, что в толстой кишке сложные пищевые субстраты разрушаются с образованием короткоцепочечных жирных кислот, аминокислот, пептидов, витаминов, антиоксидантов, ростовых факторов, цитокинов, оксида азота и др., считающихся молекулярными носителями сигнальной регуляторной системы [24].

При недостатке или отсутствии грудного молока, наличии кишечных колик, с целью коррекции дисбактериоза толстой кишки, профилактически для поддержания оптимального состава кишечной микрофлоры рекомендуются адаптированные молочные смеси нового поколения с добавлением смеси пребиотических волокон, например, «Нестожен 1, 2». Смесь содержит 90% низкомолекулярных галактоолигосахаридов и 10% высокомолекулярных фруктоолигосахаридов, резистентность которых к действию ферментов пищеварительной системы была доказана в ходе многих исследований. Галактоолигосахариды (ГОС) присутствуют в грудном молоке, в ферментированном молоке и молочных продуктах. Фруктоолигосахариды (ФОС) содержатся во многих продуктах питания — таких, как пшеница, бананы, цикорий, артишоки и лук-порей. Сочетание действия обоих компонентов смеси пребиотических волокон способствует увеличению числа бифидобактерий, подобно пробиотическому эффекту олигосахаридов грудного молока [21]. Установлен также мощный бифидогенный эффект по отношению к бактероидам, клостридиям, колиформам и другим микроорганизмам. Это, с одной стороны, объясняется образованием в результате жизнедеятельности бифидобактерий молочной кислоты и созданием кислой среды, а с другой — секрецией биологически активных веществ, ингибирующих рост условно-патогенных микроорганизмов. Пребиотический эффект комбинации ГОС/ФОС доказан в ходе заканчивающегося в России многоцентрового исследования. Первые результаты показали, что у детей, получающих смесь «Нестожен 1», статистически значимо более редкими становятся функциональные нарушения ЖКТ (детские колики, срыгивания, функциональный запор), улучшается состав кишечной микрофлоры.

В настоящее время определено известно, что личные микробиоты детей раннего возраста сильно отличаются друг от друга и весьма чувствительны к воздействию ряда стрессовых факторов. Поэтому назначение современных пробиотиков является логичным, требует высокой индивидуализации и должно сопровождаться успешным формированием нормального микробиоценоза. Как показывают многолетние научные исследования, определенные штаммы бактерий-пробиотиков улучшают функцию защитного барьера слизистой оболочки кишечника и модулируют иммунные реакции, опосредованные клетками GALT-системы [25–29]. Эти механизмы объясняют клинические преимущества, связанные с применением современных пробиотиков.

Особую группу указанных средств, разрешенных к назначению детям раннего возраста, составляют препараты, созданные на основе живых биотерапевтических агентов — дрожжей *Saccharomyces boulardii*, иммунологические, метаболические и функциональные особенности

которых хорошо изучены, равно как и механизм их действия у разных категорий больных [30–33]. Препараты этой группы успешно используются педиатрами и детскими гастроэнтерологами с целью селективной деконтаминации условно-патогенной микрофлоры кишечника при состояниях, сопровождающихся нарушением микробиоценоза. Биологические свойства *S. boulardii* обусловлены его прямым антимикробным действием в отношении ряда возбудителей кишечных инфекций, условно-патогенных микроорганизмов и простейших. С точки зрения доказательной медицины, важным качеством препаратов, созданных на основе *S. boulardii*, является их способность повышать местную иммунную защиту вследствие увеличения продукции IgA. Получены весьма убедительные данные о том, что указанный пробиотик увеличивает синтез полиаминов, оказывая тем самым местное трофическое действие на слизистую оболочку тонкой кишки.

Перспективным направлением терапии функциональных расстройств пищеварительного тракта является также создание комбинированных препаратов, обладающих спазмолитическими, ветрогонными и пребиотическими свойствами. В этой связи определенный интерес представляет препарат, созданный на основе плодов фенхеля, эфирного масла и лактозы. Салернский кодекс здоровья, принятый в XIV веке, гласит: «Газов скопление наружу выводит от фенхеля семя». Фенхель — 2-летнее или многолетнее растение (синоним: аптечный укроп). Плоды фенхеля содержат 3–6% эфирного масла, 12–18% жирного масла, в состав которого входят олеиновая, линолевая, стеариновая и пальмитиновая кислоты, 5% сахара и около 20% белковых веществ. Плоды фенхеля и эфирное масло фенхеля реализуют свое положительное влияние на физиологические функции ЖКТ в результате спазмолитического действия, усиления кислотообразующей функции желудка, моторики ЖКТ, улучшения аппетита, нормализации обмена веществ. Лактоза является одним из важнейших компонентов грудного молока — естественный пребиотик, поскольку индуцирует рост бифидобактерий и лактобацилл у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании [34]. В верхних отделах ЖКТ лактоза частично подвергается расщеплению, а частично доходит в неизменном виде до толстой кишки, где подвергается процессу ферментации сахаролитическими бактериями. Во время ферментации образуются молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты, которые влияют на консистенцию кала и частоту актов дефекации. Таким образом, лактоза является мягким регулятором моторной функции толстой кишки.

Лечение при значительно выраженных кишечных коликах проводится в стационаре, где с помощью лабораторно-инструментальных технологий устанавливают причину функциональных расстройств ЖКТ и дисбиотических нарушений толстой кишки и проводят соответствующую комплексную коррекцию. Назначают поверхностно-активное вещество симетикон — пеногаситель, современные ферментные препараты, пре- и пробиотики и другие симптоматические средства.

Благодаря исследованиям последних лет, тщательному изучению и подтверждению фармакологических эффектов возрос интерес к использованию лекарственных препаратов биологического происхождения. Обоснованно можно утверждать, что этот факт обусловлен разно-

образием механизмов их действия, широким спектром применения, легкой и достаточно полной ассимиляцией в организме ребенка, высокой безопасностью и хорошей переносимостью.

Диоктаэдрический смектит — Смекта (Бофур Ипсен, Франция) — препарат с уникальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, обеспечивающими его высокую терапевтическую эффективность, безопасность и возможность назначения длительными курсами. Преимущества смектита определяются его пористой структурой, которая обуславливает «мягкость» действия глины и совместимость ее при контакте с биологическими средами ЖКТ. Это обеспечивает препарату, с одной стороны, физиологическое действие, с другой — широкий спектр терапевтических свойств, что позволяет оптимизировать лечебный процесс. На моделях экспериментального колита у животных получены очевидные доказательства того, что в режиме ежедневного приема смектита в повышенной дозе с продолжительностью периода исследования 26 нед происходит пресистемная элиминация препарата, т.е. отсутствует всасывание его в кровь и, соответственно, выведение с мочой, что объясняет минимальный риск развития побочных и нежелательных эффектов.

При оценке терапевтического действия смектита необходимо учитывать имеющиеся данные о препарате и, как минимум, три принципиально важных обстоятельства, объясняющих целенаправленное воздействие на разные этапы функциональных и воспалительных заболеваний пищеварительной системы. Первое относится к адсорбционной способности, биологический смысл которой заключается в том, что она происходит под влиянием молекулярных сил поверхности адсорбента и ведет к уменьшению свободной поверхностной энергии, что отчасти объясняет известные явления дезинтоксикации в медицинской практике. Согласно имеющимся данным, смектит обладает адсорбционной способностью по отношению к веществам различной молекулярной массы, например, грамтрицательным микроорганизмам и их токсинам (*E. coli*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*), а также ротавируса [35]. Установлено, что смектит сорбирует 90% инокулята ротавируса при минимальной концентрации через 1 мин после их контакта [36]. Исследования показали, что благодаря смектиту, который адсорбирует ротавирус и укрепляет слизистую оболочку кишечника, появляется возможность этиотропного лечения острой диареи в сочетании с регидратацией и диетой [37, 38]. С точки зрения доказательной медицины, важным качеством смектита является способность нейтрализовать энтеротоксины А и В *C. difficile*, что позволяет использовать препарат в профилактике и лечении антибиотикоассоциированной диареи у детей [39–41]. Такой же направленностью действия объясняют ее бактериостатическое влияние на условно-патогенные микроорганизмы. Несмотря на то, что данные, полученные при традиционных посевах кала на дисбактериоз, с методологической точки зрения лишь в малой степени отражают качественный и количественный состав микробиоты толстой кишки, с их помощью был подтвержден тот факт, что смектит стабилизирует на своей поверхности клебсиеллы, протей, энтеробактер, цитробактер, стафилококки и, в меньшей степени, — гемолизирующую кишечную палочку и грибы рода *Candida*. При этом препарат не приводит к элиминации бактерий-комменсалов

[42]. Такая модификация кишечной микробиоты, конечно же, является оптимальной и имеет терапевтические перспективы, а также преимущества перед антибиотиками. При проведении антибиотикотерапии подавляется рост многообразных микроорганизмов по длине и поперечнику ЖКТ, в том числе и бактерий-комменсалов. В результате размножаются сапрофитные микробы, приобретая патогенные свойства, с высокой устойчивостью к лекарственным препаратам. Одновременно могут усиливаться латентные ферментопатии (лактазная недостаточность) и возникать пищевая аллергия. Следствием являются диарейные эпизоды. Эти соображения подкрепляют доводы в пользу потенциального действия смектита, направленного на микробную составляющую в лечении функциональных, острых и хронических заболеваний кишечника у детей, внося, таким образом, свой вклад в поддержание кишечного гомеостаза.

Данные фармакологических исследований продемонстрировали, что действие смектита основывается на его способности фиксировать на себе и выводить желчные кислоты (за счет чего восстанавливается физиологическая энтерогапатическая циркуляция), кишечные газы [41] и непереващенные углеводы [43]. Оказывающий максимально щадящее действие на организм смектит можно включать в комплекс лечебных мероприятий у новорожденных с клинической картиной функциональных нарушений пищеварительной системы: затяжной желтухой, синдромом Жильбера (подтвержденного генетическим типированием), дисфункцией желчного пузыря, вторичными изменениями поджелудочной железы и др. Второе обстоятельство имеет непосредственное отношение к слизистому слою кишечника и составляет суть защитного действия препарата. Установлено, что, обладая высокой адгезивностью к деструктурированным муцинам, смектит ингибирует их деструкцию и, тем самым, приводит к восстановлению физических и реологических свойств слизи [44]. С учетом возможности потенцировать защитные функции кишечного слизистого барьера, смектит считают цитопротектором поверхностного типа. Рандомизированные исследования показали, что благодаря своим мембраностабилизирующим свойствам, смектит препятствует разрушительному действию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α , что важно при язвенном колите и болезни Крона.

Чрезвычайно важный практический интерес представляет третье обстоятельство, связанное с регулирующим влиянием смектита на амплитуду патологических перистальтических сокращений гладкой мускулатуры кишечника [45–47]. По результатам сравнения несистемного (смектит) и системного (лоперамид) действия антидиарейных препаратов при лечении острой неспецифической диареи у взрослых было установлено, что и то и другое лекарственное средство в равной степени снижают перистальтику и увеличивают время прохождения содержимого по кишечнику. Однако было выявлено немаловажное преимущество смектита: у него отсутствуют побочные и нежелательные эффекты, свойственные кишечным ингибиторам [47–49]. Бесспорно, такое местное действие природного лекарственного средства оценивается как перспективный и безопасный метод лечения кишечных дисфункций у детей. Что касается педиатрии и детской гастроэнтерологии, то, согласно инструкциям по применению этих препаратов, смектит не имеет возрастных ограничений, тогда как лоперамид

разрешается к применению только у детей, достигших 6-летнего возраста.

Диоктаэдрический смектит выпускается в форме, доступной для применения у детей, что обеспечивает легкость выполнения предписанного режима дозирования в зависимости от возраста ребенка. Применяется у детей в возрасте до 1 года в средней дозе по 1 пакетик в день, до 2 лет — по 2 пакетика, старше 2 лет — по 2–3 пакетика, содержимое которых растворяют в воде и распределяют на несколько приемов в течение суток или тщательно размешивают с каким-либо полужидким продуктом (например, супом, кашей, компотом, пюре). Общая продолжительность терапии этим препаратом составляет 5–7 дней. Диоктаэдрический смектит часто рассматривается как «золотой стандарт» базисной терапии больных острой кишечной инфекцией. Ниже представлен перечень заболеваний и функциональных расстройств, наиболее часто встречающихся в практике врача-педиатра и являющихся прямым показанием для применения смектита в составе комплексной терапии:

- функциональный ГЭР;
- детские колики, дисбактериоз кишечника;
- функциональная диарея;
- синдром раздраженной кишки с диареей, дисфункция желчного пузыря, дисбактериоз толстой кишки;
- ожирение, жировая дистрофия печени, дисфункция желчного пузыря, дисбактериоз кишечника;
- инсулинзависимый сахарный диабет, жировая дистрофия печени, дисфункция желчного пузыря, дисбактериоз кишечника;
- синдром Жильбера, дисфункция желчного пузыря, дисбактериоз кишечника;
- токсико-метаболическое поражение печени, дисбактериоз кишечника;
- целиакия, пищеварительная недостаточность, синдром избыточного бактериального роста;
- пищевая аллергия, дисфункция желчного пузыря, вторичные изменения поджелудочной железы, дисбактериоз кишечника;
- лактазная недостаточность, дисбактериоз кишечника.

Обобщая представленные выше данные, следует подчеркнуть, что смектит имеет широкий диапазон действия. Его лечебный потенциал выше, чем у ряда других лекарственных средств. Препарат дает быстрый терапевтический эффект и способен не только активно воздействовать на клинические проявления основных синдромов, но и тормозить прогрессирование функциональных расстройств других органов и систем. Вследствие сказанного выше, Смекта, бесспорно, имеет многообещающие перспективы в педиатрии и детской гастроэнтерологии.

Таким образом, функциональные расстройства пищеварительной системы у детей раннего возраста являются патологическим состоянием, которое с высокой частотой встречается в детской популяции и оказывает значительный вклад в общую заболеваемость детей. Тактической задачей лечения детей раннего возраста с функциональными расстройствами пищеварительного тракта является выбор препарата с наибольшим терапевтическим эффектом и наименьшим токсическим потенциалом. Успешной реализации этой задачи способствуют хорошая ориентированность врача в спектре действия, фармакокинетике эффективности и безопасности лекарственных средств, рекомендованных для восстановления функциональных расстройств ЖКТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Копейкин В. Н., Шабунина Е. И., Сазонова Н. Е. и др. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей (диагностика, лечебная тактика) / Пособие для врачей. — Нижний Новгород, 2005. — 48 с.
2. Семенюк Л. А., Санникова Н. Е., Римарчук Г. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: клиника, диагностика и лечение / Практическое пособие для педиатров, гастроэнтерологов, врачей ультразвуковой диагностики и эндоскопистов. — Екатеринбург-Москва, 2007. — 100 с.
3. Мельник В. М., Бабанова Т. А. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей первого года жизни с перинатальным поражением ЦНС, проблемы коррекции // Вопросы детской диетологии. — 2006. — Т. 46, № 1. — P. 13–15.
4. Salvatore S., Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy: is there a link? // Pediatrics. — 2002. — № 110. — P. 972–984.
5. Iacono G., Carroccio A., Cavataio F. et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study // J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — V. 97. — P. 822–827.
6. Мазурин А. В., Воронцов И. М. Пропедевтика детских болезней. — М.: Медицина, 1985. — С. 181–220.
7. Grand R., Watkins J., Torti F. Development of the human gastrointestinal tract. A review // Gastroenterology. — 1976. — V. 70. — P. 790–810.
8. Henning S. Functional development of the gastrointestinal tract. In: Physiology of the Gastrointestinal Tract, Second Edition / Ed. L. R. Johnson. — New York: Raven Press, 1987. — P. 285–300.
9. Martin R., Langa S., Reviriego C. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut // J. Pediatr. — 2003. — V. 143. — P. 754–758.
10. Martin R., Olivares M., Marin M. et al. Probiotic potential of 3 Lactobacilli strains isolated from breast milk // J. Hum. Lact. — 2005. — V. 21. — P. 8–17.
11. Holt P. Гигиеническая гипотеза: модуляция atopического фенотипа / Обзор материалов. Аллергические заболевания у детей и окружающая среда. — М., 2005. — С. 42–45.
12. Yoshioka H., Iseki K., Fujita K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants // J. Pediatr. — 1983. — V. 72. — P. 317–321.
13. Day A., Sherman P. Normal intestinal flora: pathobiology and clinical relevance // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1998. — V. 7. — P. 2–7.
14. Jiang T., Suarez F., Levitt M. Gas production by feces of infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001. — V. 32, № 5. — P. 534–541.
15. Фролова Н. А. Особенности формирования микробиоценоза детей раннего возраста в зависимости от микробного пейзажа кишечника матери: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск, 2001. — 23 с.
16. Lebental E., Lee P. Alternate pathways of digestion and absorption in early infancy // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1982. — V. 3. — P. 1–3.
17. Железная Л. А. Структура и функции гликопротеинов слизи (муцинов) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 1. — С. 30–37.
18. Морозов И. А. Современные представления о морфологии, физиологии и функциях тонкой кишки. В кн.: Заболевания органов пищеварения у детей / Под ред. А. А. Баранова, Е. В. Климанской. — М., 1999. — С. 7–47.
19. Коротько Г. Ф. Павловская концепция пищеварительного конвейера // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2004. — № 1. — С. 32–37.
20. Разенков И. П. Новые данные по физиологии и патологии пищеварения (лекции). — М., 1948. — 463 с.
21. Богданова Н. М., Булатова Е. М. Физиологическое обоснование выбора стартовых формул для вскармливания рожденного в срок ребенка при наличии противопоказаний к грудному вскармливанию // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 91–100.
22. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3. Пробиотики и функциональное питание. — М.: ГРАНТЬ, 2001. — 286 с.
23. Gibson G., Roberfroid M. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics // J. Nutr. — 1995. — V. 125. — P. 1401–1412.
24. Schrezenmeier J., de Vrese M. Probiotics, prebiotics and synbiotics — approaching a definition // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — V. 73. — P. 361–364.
25. Li Z., Yang S., Lin H. et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. — 2003. — V. 37. — P. 343–350.
26. Resta-Lenert S., Barrett K. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* // Gut. — 2003. — V. 52. — P. 988–997.
27. Yan F., Polk D. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells // J. Biol. Chem. — 2002. — V. 277. — P. 50957–50965.
28. Isolauri E., Sutas Y., Kankaanpaa P. et al. Probiotics: effects on immunity // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — V. 73 (2 Suppl). — P. 444–450.
29. Borruel N., Carol M., Casellas F. et al. Increased mucosal TNF-alpha production in Crohn's disease can be downregulated ex vivo by probiotic bacteria // Gut. — 2002. — V. 51, № 5. — P. 659–664.
30. Buts J., De Keyser N., De Raedemaeker L. *Saccharomyces boulardii* enhances rat intestinal enzyme expression by endoluminal release of polyamines // Pediatr. Res. — 1994. — V. 36. — P. 522–527.
31. Jahn H., Ullrich R., Schneider T. et al. Immunological and trophical effects of *Saccharomyces boulardii* on the small intestine in healthy human volunteers // Digestion. — 1996. — V. 57. — P. 95–104.
32. Lherm T., Monet C., Nougier B. et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients // Intens. Care. Med. — 2002. — V. 28. — P. 797–801.
33. Riguelme A., Calvo M., Guzman A. et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients // J. Clin. Gastroenterol. — 2003. — V. 36. — P. 41–44.
34. Lobley R., Burrows P., Pemberton P. et al. Longitudinal variation in the activities of mucosal enzymes in the small intestine of suckling rats // Reprod. Fertil. Dev. — 1996. — V. 8, № 3. — P. 439–441.
35. Rey C. Rotavirus viral diarrhoea: The advantages of smectite // Ann. Paediatr. (Basel). — 1989. — № 196. — P. 1–4.
36. Zisis G. Evaluation of the therapeutic effect of smectite rotavirus caused gastroenteritis. — Saint Peter's Hospital, Bruxelles, 1985.
37. Mainard R. Diarrhees infantiles communes et rehydratation // Quest Medical. — 1979. — V. 32. — P. 215–219.
38. Tazi-Makhasassi L. Apport d'une argile naturelle, la Smectite, un complement de la rehydratation orale dans le traitement de l'diarrhee aiguë de l'enfant. 16 eme Congres de Union des Societes de Pediatrie du Moyen-Orient et de la mediterranee. — Marakech, 1985.
39. Dupont C. Effect of diosmectite on intestinal permeability changes in acute diarrhea // Pediatrics Clinical Digest. Series. — 1993. — V. 4 (3). — P. 13–14.
40. Benhamou P., Berlier P., Danjou G. et al. Antibiotic associated diarrhoea in children: A computer monitored double blind outpatients trial comparing a protective and a probiotic agent // Med. Chir. Dig. — 1999. — V. 28, № 4. — P. 163–168.
41. Benhamou P., Berlier P., Langue J., Dupont C. Intestinal manifestations during antibiotic treatments in children: a prospective study // Gut. — 1995. — V. 37 (Suppl. 2). — P. 1329.
42. Урсова Н. И. Дисбактериозы кишечника у детей. Руководство для практикующих врачей / Под ред. Г. В. Римарчук. — М., 2006. — С. 186–188.
43. Droy Lefaix M. Smectite et barriere muqueuse intestinale // Revue Med. Vet. — 1987. — V. 138. — P. 411–421.
44. Arbeille P. H., Schillio Y., Bodard S. Value of using a gaz reductor (Diosmectite) for the preparation of patients prior to the echography of the epigastric area // Gastroenterology. — 1991. — V. 100, № 5. — P. 347.
45. Fioramonti J., Bueno L. Perturbations de la motricite intestinale par la toxine cholérique chez le chien et protection par la smectite // Gastroenterol. Clin. Biol. — 1985. — V. 9, № 2. — P. 53.
46. Droy M., Fauchere J., Moyen E. Morphological lesions of intestinal mucosa in *Campylobacter jejuni* infection: protective effect of smectite and erythromycin // Gastroenterology. — 1985. — V. 88, № 5. — P. 1369.
47. Bueno L., Fioramonti J. Medicaments anti-diarrhéiques actuels et futurs // Bulletin des G.T.V. — 1986. — № 1. — P. 33–38.
48. Buttron O. Treatment of chronic functional diarrhea // Therapiewoche. — 1987. — V. 37. — P. 2723–2726.
49. De Sola Pool N., Loehle K., Radzik A. et al. A comparison of nonsystemic and systemic anti-diarrheal agents in the treatment of acute nonspecific diarrhea in adults // Today's Therapeutic Trends. — 1987. — V. 5, № 2. — P. 31–38.

П.Ф. Литвицкий

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Нарушения теплового баланса организма. Лихорадка

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 09.11.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

В серии лекций приводятся сведения о типовых синдромах, развивающихся при расстройствах теплового баланса организма: гипертермических и гипотермических состояниях. В настоящей лекции анализируются: этиология (включая данные о первичных и вторичных пирогенах); ключевые звенья механизма развития и проявления; представления о температурных кривых, изменениях обмена веществ и функций органов, об адаптивных и патогенных эффектах лихорадочной реакции и их механизмах, принципах и методах ее этиотропного, патогенетического и симптоматического лечения.

Ключевые слова: пирогены, цитокины с пирогенной активностью, термогенез, нестероидные противовоспалительные средства.

Температура тела является одним из важных параметров гомеостаза. Оптимум температуры организма — необходимое условие эффективного протекания реакций метаболизма, пластических процессов и обновления структур, функционирования органов, тканей, их физиологических систем и деятельности организма в целом. Воздействие различных факторов может привести к изменению теплового баланса организма. В результате развиваются либо гипертермические, либо гипотермические состояния (рис. 1).

Гипертермические состояния характеризуются повышением, а гипотермические — понижением температуры тела выше и ниже нормы, соответственно. Чаще эти отклонения носят обратимый характер. Однако, если патогенный фактор обладает высоким повреждающим

действием, а адаптивные механизмы организма недостаточны, то указанные состояния могут затянуться или даже привести к смерти организма.

К гипертермическим состояниям относят лихорадку, перегревание организма (гипертермию), тепловой удар, солнечный удар, гипертермические реакции.

Лихорадка

Лихорадка представляет собой системную неспецифическую реакцию в ответ на попадание в организм и/или образование в нем самом пирогенных веществ. Лихорадка характеризуется динамической перестройкой функции системы терморегуляции и проявляется временным повышением температуры тела выше нормы, мало зависящим от температуры окружающей сре-

P.F. Litvitskiy

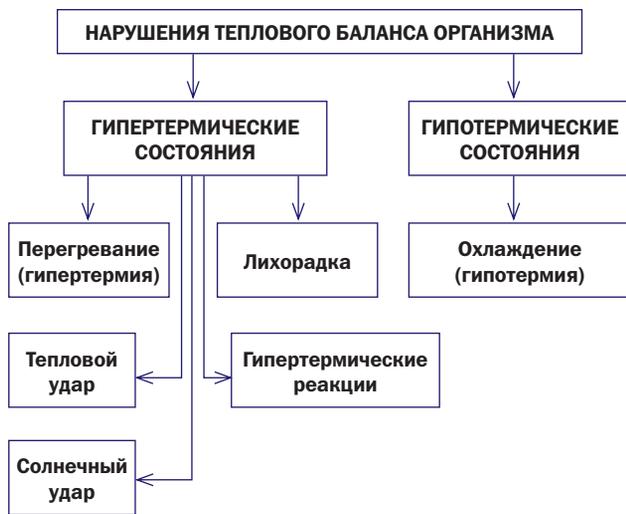
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Alteration of thermal balance. A fever

The series of lectures present the data on typical syndromes of organism's thermal balance alterations: hyperthermic and hypothermic states. Present lecture analyzes an etiology (including the data on initial and secondary pyrogens), key components of mechanism of development and manifestation, information on temperature curves, changes of metabolism and organs' function, on adaptive and pathogenic effects of fever reactions. Authors give a data on mechanisms of fever and principles and methods of its etiotropic, pathogenetic and symptomatic treatment.

Key words: pyrogens, cytokines with pyrogenic activity, thermogenesis, nonsteroid anti-inflammatory drugs.

Рис. 1. Типовые нарушения теплового баланса организма



ды. От других гипертермических состояний лихорадка отличается сохранением механизмов терморегуляции организма на всех этапах ее развития.

Этиология лихорадки

Лихорадку вызывают пирогенные агенты. По критерию происхождения их относят к инфекционным и неинфекционным пирогенам (рис. 2).

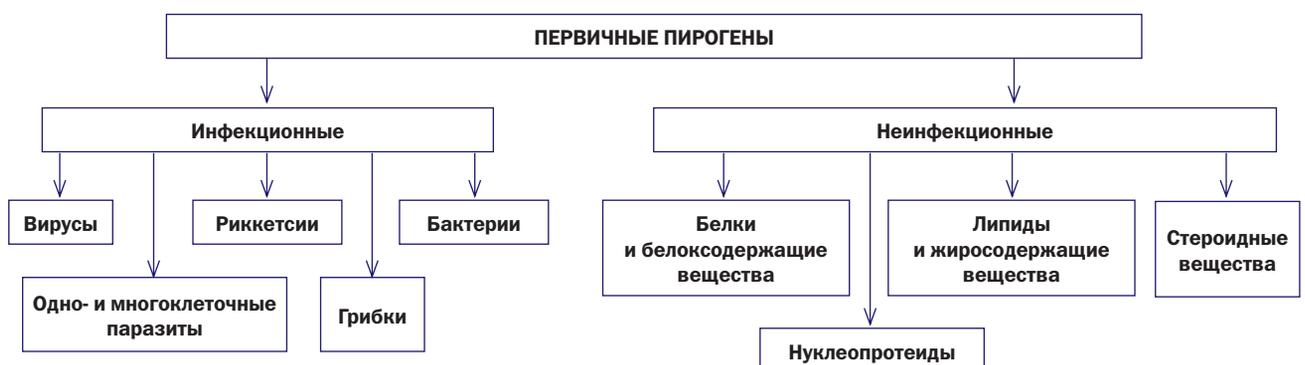
Пирогены инфекционного происхождения являются наиболее частой причиной лихорадки. К ним отнесены липополисахариды, липотейхоевые кислоты, а также эндо- и экзотоксины, выступающие в роли суперантигенов. Существенно, что лихорадочную реакцию запускают не собственно эти пирогены (их называют первичными), а формирующиеся под их влиянием в организме вторичные (истинные) пирогены. Они образуются разными клетками (преимущественно макрофагами и нейтрофилами). Наибольшей пирогенностью обладают **липополисахариды** (ЛПС, эндотоксины). ЛПС входят в состав мембран микробов, главным образом, грамотрицательных. Из трех составных частей ЛПС — липида А, белка и полисахарида — пирогенное действие свойственно липиду А (рис. 3). ЛПС термостабильны, обладают малой токсичностью и не имеют групповой специфичности. Пирогену, вызывающе-

му лихорадочную реакцию, не свойственны токсичность и патогенность. Последние два качества определяются другими (непирогенными) компонентами микробов. Так, высокопатогенные возбудители холеры, столбняка, ботулизма не обладают значительным пирогенным свойством. Пирогенное свойство липида А используется в медицине с лечебной целью при применении фармакологического препарата Пирогенал, получаемого из оболочек отдельных бактерий. Грамположительные микробы содержат **липотейхоевую кислоту** и пептидогликаны, обладающие пирогенным свойством. Многочисленные эндо- и экзотоксины стафилококков и стрептококков выступают в качестве **суперантигенов**: поликлональных активаторов рецепторов Т лимфоцитов. Активация Т лимфоцитов сопровождается многочисленными эффектами, в том числе высвобождением макрофагами и нейтрофилами различных цитокинов, в том числе — вторичных пирогенов.

Пирогены неинфекционного генеза также вызывают лихорадку. По структуре они чаще всего являются белками, жирами, реже — нуклеиновыми кислотами, нуклеопротеинами, стероидными веществами. Известно, что парентеральное введение в организм стерильных белок- и/или жиросодержащих веществ (цельной крови, ее сыворотки или плазмы, вакцин, иммуноглобулинов, жировых эмульсий) сопровождается развитием лихорадки. Кроме того, более или менее выраженная лихорадочная реакция всегда наблюдается при асептических травмах, некрозе органов и тканей (например, при инфаркте миокарда, легкого, селезенки, инсульте, распаде опухолей), гемолизе эритроцитов, неинфекционном воспалении, аллергических реакциях. При всех указанных состояниях в организме образуются и высвобождаются неинфекционные пирогены. После попадания в организм или образования в нем инфекционных и/или неинфекционных пирогенных агентов, уже в течение последующих 30–70 мин в крови увеличивается содержание пептидов, обладающих пирогенной активностью в ничтожно малой дозе. Эти вещества образуются, главным образом, в фагоцитирующих лейкоцитах (грануло- и агранулоцитах: нейтрофилах, моноцитах/макрофагах, а также в лимфоцитах, хотя в них в меньшем количестве). Первичные пирогены опосредованно вызывают экспрессию генов, кодирующих синтез цитокинов (пирогенных лейкокинов) (рис. 4).

Попадающие в организм или образующиеся в нем пирогенные вещества (ЛПС, липид А, капсулы микроорга-

Рис. 2. Основные виды первичных пирогенов по их происхождению



низмов, белок и жиросодержащие вещества, а также некоторые другие соединения) обозначили как **первичные пирогены**. Образующиеся в лейкоцитах **цитокины называют вторичными**, истинными, или лейкоцитарными **пирогенами**. **Лейкоцитарные пирогены** относятся к классу цитокинов, т.е. факторов межклеточного информационного взаимодействия. Среди большого числа цитокинов лишь некоторые обладают высокой (хотя и неспецифической) пирогенной активностью. К числу пирогенных относят интерлейкин (ИЛ) 1 (ранее обозначавшийся как «эндогенный пироген»), ИЛ 6, фактор некроза опухоли α , интерферон γ . Пирогенные цитокины не обладают видовой специфичностью и термолабильны (в отличие от инфекционного пирогена — липида А). При повторном образовании в организме (или при повторном парентеральном их введении) пирогенные цитокины оказывают такой же эффект, что и при первом (т.е. они не вызывают формирования толерантности к ним, что также отличает их от пирогена бактериального происхождения). Таким образом, «первичные» экзо- и/или эндогенные пирогены проникают в организм и/или образуются в нем самом, стимулируют образование истинных — лейкоцитарных пирогенов, которые и вызывают лихорадочную реакцию.

Механизмы развития лихорадки

Лихорадочная реакция — динамичный стадийный процесс. По критерию изменения температуры тела выделяют три стадии лихорадки: I — подъем температуры, II — стояние температуры на повышенном уровне, и III — снижение температуры до значений нормального диапазона.

I. Стадия подъема температуры тела

Стадия подъема температуры тела (стадия I, *st. incrementi*) характеризуется накоплением в организме дополнительного количества тепла за счет преобладания теплопродукции над теплоотдачей (рис. 5). Эндогенные пирогенные цитокины, синтезированные лейкоцитами, из крови проникают через гематоэнцефалический барьер в ткань мозга. В преоптической зоне переднего гипоталамуса они взаимодействуют с рецепторами нервных клеток центра терморегуляции. В результате активируется мембраносвязанная фосфолипаза A_2 и включается метаболический каскад арахидоновой кислоты. В нейронах центра терморегуляции повышается активность циклооксигеназы, результатом чего является увеличение концентрации в нейронах PGE_2 . **Образование PGE_2 — одно из ключевых звеньев развития лихорадки.** Аргументом этому является факт предотвращения синтеза PGE_2 и, как следствие, — развития лихорадочной реакции при подавлении активности циклооксигеназ нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС, например, кетопрофеном, диклофенаком натрия, препаратами ацетилсалициловой кислоты). PGE_2 активирует аденилатциклазу, катализирующую образование в нейронах циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (цАМФ). Это, в свою очередь, повышает активность цАМФ-зависимых протеинкиназ и других ферментов в нейронах центра терморегуляции. Развивающееся благодаря этому изменение метаболизма приводит к снижению порога возбудимости их холодочувствительных рецепторов (т.е. повышение их чувствительности). В связи с этим, нормальная температура крови и интерстициальной жидкости воспринимается ими как пониженная: импульсация холодочувствитель-

Рис. 3. Структура ЛПС мембран микробов

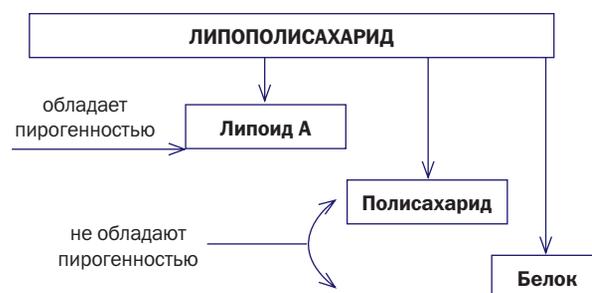


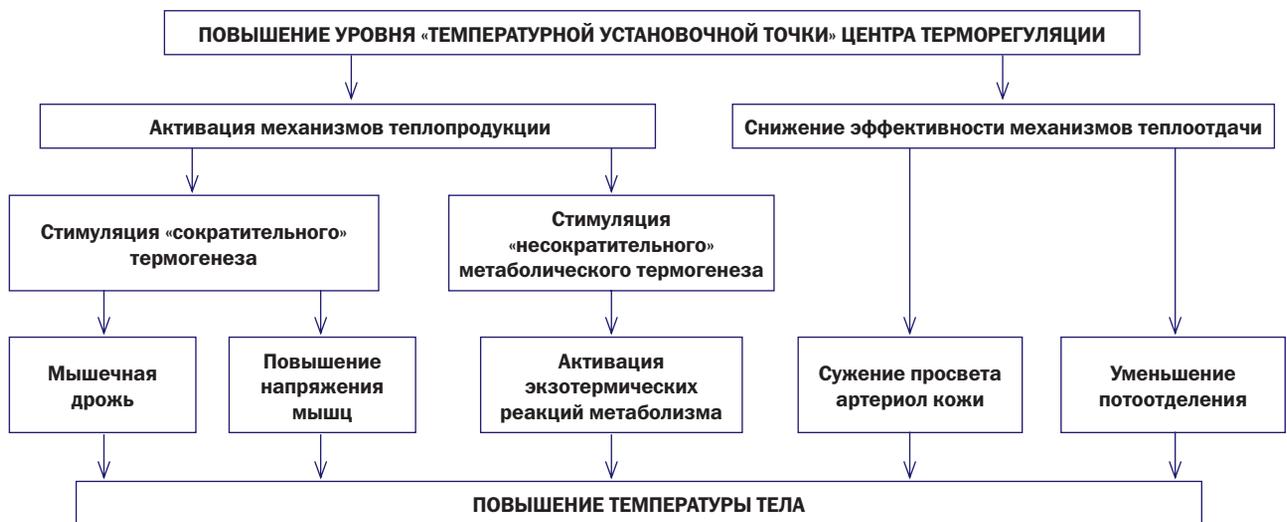
Рис. 4. Основные звенья механизма стадии I лихорадки



ных нейронов в адрес эффекторных нейронов заднего гипоталамуса значительно возрастает. В связи с этим, так называемая температурная «установочная точка» центра терморегуляции повышается. С момента сдвига «установочной точки» эффективность механизмов теплопродукции начинает доминировать над эффективностью процессов теплоотдачи. Описанные выше изменения являются основным звеном механизма развития стадии I лихорадки (рис. 4). Позднее в механизм включаются и периферические механизмы термогенеза.

Теплоотдача организма обеспечивается активацией (под влиянием эфферентной импульсации от холодочувствительных нейронов центра терморегуляции) нейронов ядер симпатикоадреналовой системы, находящихся в задних отделах гипоталамуса. Повышение симпатикоадреналовых влияний приводит к генерализованному суже-

Рис. 5. Механизмы повышения температуры тела на стадии I лихорадки



нию просвета артериол кожи и подкожной клетчатки, уменьшению их кровенаполнения, что значительно снижает величину теплоотдачи организма. В связи с этим, кожа бледнеет (признак ее ишемии), а температура кожи значительно понижается. Снижение температуры кожи вызывает увеличение афферентной импульсации от ее холодных терморепцепторов к нейронам центра терморегуляции, а также к ретикулярной формации, особенно среднего мозга. Активация структур ретикулярной формации ствола мозга стимулирует процессы сократительного мышечного термогенеза в связи с возбуждением мотонейронов спинного мозга. Последние вызывают тоническое напряжение скелетных мышц, получившее название терморегуляторного миотонического состояния. Это сопровождается активацией экзотермического обмена веществ в мышцах, сочетающегося с повышением выделения тепла и температуры тела. Нарастающая афферентная импульсация нейронов заднего гипоталамуса и ретикулярной формации стволовой части мозга обуславливает синхронизацию сокращений отдельных мышечных пучков скелетной мускулатуры (включая жевательную, что нередко сопровождается феноменом «стучания зубов»), которая проявляется как мышечная дрожь. Дрожь обеспечивает интенсивное образование тепла и повышение температуры тела. Это объясняется тем, что при дрожании мышц (не сочетающимся с выполнением внешней работы) значительная часть энергии, образующейся при окислении субстратов, высвобождается в виде тепла. Так называемый **«сократительный» термогенез**, включающий терморегуляторное миотоническое состояние и мышечную дрожь скелетных мышц, является одним из главных механизмов теплопродукции и повышения температуры тела при лихорадке. Доказательством этому является то, что фармакологическая блокада сократительного термогенеза (например, с помощью спазмолитиков, миорелаксантов и др.) увеличивает латентный период лихорадочной реакции и снижает (но не устраняет) повышение температуры тела. **«Несократительный» термогенез** является другим важным механизмом теплопродукции при лихорадке. Причинами его инициации являются значительная

активация симпатических влияний на метаболические процессы и повышение уровня тиреоидных гормонов в крови.

«Сократительный» термогенез доминирует на начальном этапе стадии I лихорадки, в последующем постепенно нарастает доля «несократительного» образования тепла.

Механизм повышения температуры тела на стадии I лихорадки включает несколько компонентов. Наиболее частый заключается в **одновременном повышении эффективности механизмов теплопродукции и ограничении теплоотдачи**. Температура тела при этом нарастает весьма интенсивно. При другом варианте **теплопродукция повышается на фоне сохранения эффективности процессов теплоотдачи**. Температура тела в связи с этим увеличивается, но менее интенсивно, чем в первом случае. В третьем случае **температура тела может нарастать преимущественно за счет значительного ограничения теплоотдачи при меньшей степени увеличения теплопродукции**. Температура тела в данном случае будет повышаться также менее интенсивно, чем в первом.

Важно, что температура внешней среды не оказывает решающего влияния на развитие лихорадки и динамику температуры тела. В эксперименте показано, что нахождение лихорадящего организма (при введении возбудителя тифа) при температуре окружающего воздуха равной как 43°C, так и 29°C характеризуется стереотипной стадийной динамикой и практически одинаковой степенью изменения температуры тела. Отсюда следует важный вывод: **при развитии лихорадки система терморегуляции организма не расстраивается**. Она динамично перестраивается, активизируется и **работает на более высоком функциональном уровне**.

II. Стадия стояния температуры тела на повышенном уровне

Стадия стояния температуры тела на повышенном уровне (стадия II, *st. fastigii*) характеризуется относительной сбалансированностью теплопродукции и теплоотдачи. Однако баланс этих двух процессов достигается уже на уровне, существенно превышающем долихорадочный.

Именно это и поддерживает температуру тела на повышенном (по сравнению с долгорчадочным периодом) уровне: интенсивная теплопродукция уравнивается эквивалентной ей теплоотдачей. Такое состояние теплового баланса обеспечивает новый уровень функционирования системы терморегуляции: повышение активности тепловых терморецепторов нейронов преоптической зоны переднего гипоталамуса, вызываемое повышенной температурой крови, и температурная активация периферических термосенсоров внутренних органов. В связи с этим, повышенный уровень адренергических влияний балансируется возрастающими холинергическими воздействиями. Результатом указанных изменений является снижение эффективности процессов теплопродукции и повышение реакций теплоотдачи.

Относительное преобладание процессов отдачи тепла достигается за счет:

- расширения артериол кожи и подкожной клетчатки с развитием артериальной гиперемии;
- снижения интенсивности обмена веществ и, как следствие, образования тепла в организме;
- усиления потоотделения.

Динамика температуры тела у различных пациентов с лихорадкой на стадии II разная. Это определяется как продолжительностью, так и степенью повышения температуры. При этом продолжительность и динамика инфекционной лихорадки определяется, главным образом, характеристиками микроорганизма, а степень повышения температуры тела в основном свойствами макроорганизма.

Продолжительность и динамика лихорадочной реакции прямо зависит от длительности и динамики выработки пирогенных полипептидов под действием инфекционных пирогенов. Кроме того, динамика температуры определяется ее суточными колебаниями: как и в норме, она максимальна в 17–19 ч и минимальна в 4–6 ч утра.

Температурная кривая

Совокупность суточной и стадийной динамики при лихорадке обозначается как температурная кривая. При лихорадочной реакции могут наблюдаться несколько типовых (хотя и в известной мере своеобразных у каждого конкретного пациента) разновидностей температурной кривой.

Постоянная. При ней суточный диапазон колебаний температуры тела не превышает 1°C. Такой тип кривой часто выявляется у пациентов с долевой пневмонией или брюшным тифом.

Ремиттирующая. Этот тип кривой характеризуется суточными колебаниями температуры более чем на 1°C, но без возврата к нормальному диапазону и часто наблюдается при вирусных заболеваниях.

Послабляющая, или интермиттирующая. Колебания температуры тела в течение суток достигают 1–2°C, причем она может нормализоваться на несколько часов с последующим повышением. Такой тип температурной кривой нередко регистрируется при абсцессах легких, печени, гнойной инфекции, туберкулезе.

Истоцающая, или гектическая. Этот тип кривой характеризуется повторными повышениями температуры в течение суток более чем на 2–3°C с ее быстрыми последующими снижениями. Такая картина нередко наблюдается при сепсисе.

Выделяют и некоторые другие типы температурных кривых. Учитывая, что температурная кривая при инфекци-

онной лихорадке в большой степени зависит от особенностей микроорганизма, определение ее типа может иметь диагностическое значение. Вместе с тем, проведение противомикробной терапии существенно меняет классические картины кривых.

Степень повышения температуры тела при лихорадке как инфекционного, так и неинфекционного генеза определяется преимущественно состоянием реактивности организма. Конкретно это определяется различными факторами: количеством образующихся пирогенных цитокинов; чувствительностью к ним соответствующих рецепторов; реактивными свойствами органов и физиологических систем, участвующих в процессах теплопродукции и теплоотдачи.

Необходимо, однако, помнить, что отдельные свойства микроорганизмов (например, способность к разобщению окислительного фосфорилирования, прямой активации или торможению симпатического и холинергических систем, повышению проницаемости сосудистой стенки и некоторые другие) также способны существенно влиять на степень подъема температуры тела.

При лихорадке выделяют несколько степеней повышения температуры тела:

- слабую, или субфебрильную (от нормы до 38°C);
- умеренную, или фебрильную (в диапазоне 38–39°C);
- высокую, или пиретическую (39–41°C);
- чрезмерную, или гиперпиретическую (выше 41°C).

III. Стадия снижения температуры тела до нормальной

Стадия снижения температуры тела до значений нормального диапазона (стадия III, *st. decrementi*) характеризуется постепенным снижением продукции лейкоцитарных пирогенных цитокинов. **Причиной** этого является прекращение действия первичного пирогена, что происходит вследствие уничтожения микроорганизмов и/или неинфекционных пирогенных веществ. В результате снижается содержание и/или активность фосфолипазы A₂, циклооксигеназы, ПГЕ₂, цАМФ в нейронах переднего гипоталамуса, а также повышается порог возбудимости холодовых рецепторов, а, следовательно, снижается их чувствительность. В результате «установочная температурная точка» центра терморегуляции снижается до диапазона нормального.

Разновидности снижения температуры на стадии III лихорадки:

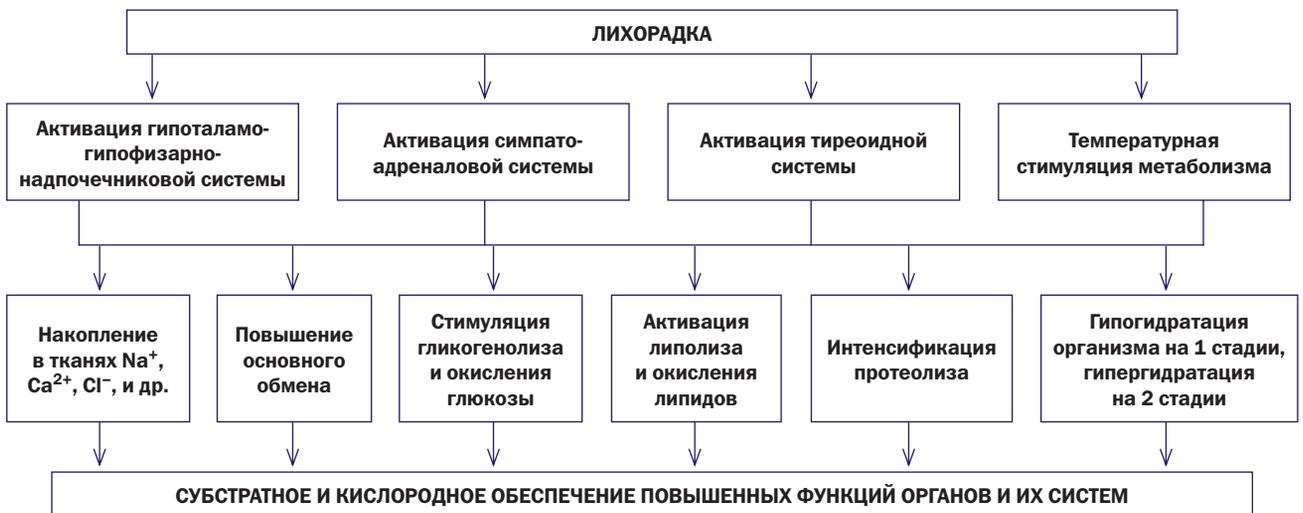
- постепенная, или литическая (чаще);
- быстрая, или критическая (реже).

Изменение обмена веществ при лихорадке

Развитие лихорадки сопровождается комплексом закономерных изменений метаболизма (рис. 6).

Основной обмен повышается за счет активации симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, выброса в кровь йодсодержащих тиреоидных гормонов и температурной стимуляции метаболизма. Указанные процессы приводят как к генерализованной интенсификации, так и к преимущественному ускорению отдельных — лимитирующих — звеньев обмена веществ. Это, с одной стороны, обеспечивает энергией и субстратами метаболизма повышенное функционирование ряда органов и их физиологических систем, а с другой — способствует повышению темпера-

Рис. 6. Наиболее характерные изменения обмена веществ на I и II стадиях лихорадки



туры тела. На стадии I лихорадки увеличение основного обмена повышает температуру тела на 10–20% (остальное является результатом снижения теплоотдачи кожей вследствие вазоконстрикции и одновременно — увеличения сократительного и метаболического термогенеза). На стадии III лихорадки основной обмен снижается.

Углеводный обмен характеризуется значительной активацией гликогенолиза и гликолиза. Продукты повышенного распада углеводов используются в активированных окислительных процессах. Об этом свидетельствует закономерное повышение дыхательного коэффициента. Однако активация окисления глюкозы сочетается с его низкой энергетической эффективностью. Это в значительной мере стимулирует гидролиз липидов.

Обмен жиров при лихорадке характеризуется преобладанием катаболических процессов, особенно при затянувшейся стадии II. Об этом свидетельствует снижение дыхательного коэффициента до 0,5–0,7. Учитывая повышенный расход углеводов и их нарастающий дефицит в организме, окисление липидов блокируется на этапах промежуточных продуктов, в основном — кетоновых тел. Помимо метаболических расстройств это ведет к нарастанию степени ацидоза. В связи с этим, при длительных лихорадочных состояниях пациенты должны потреблять большое количество углеводов.

Белковый обмен при острой умеренной лихорадке, как правило, существенно не расстраивается. Вместе с тем, протеолиз существенно повышен, о чем свидетельствует отрицательный азотистый обмен. Хроническое течение лихорадочной реакции, особенно при значительном повышении температуры тела, может привести к нарушению пластических процессов, развитию дистрофий в различных органах и усугублению расстройств жизнедеятельности организма в целом.

Водный обмен подвержен значительным изменениям. На стадии I лихорадки увеличивается потеря организмом жидкости в связи с повышенными потоотделением и диурезом. На II стадии активируется синтез и высвобождение кортикостероидов надпочечниками (в том числе — альдостерона) и антидиуретического гормона (АДГ) гипофизом. Эти гормоны активируют реабсорбцию воды

в канальцах почек, в связи с чем развивается гипергидрия. На III стадии лихорадочной реакции содержание альдостерона и АДГ снижается, благодаря чему выведение жидкости из организма (диурез) возрастает.

Обмен электролитов при развитии лихорадки также меняется динамично. На стадиях I и II во многих тканях накапливаются Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- и некоторые другие ионы. На стадии III указанные выше ионы выводятся из организма в большом количестве в связи с повышенным диурезом и потоотделением.

Другие виды метаболизма при обычном течении лихорадки, как правило, существенно не изменяются. Однако, если лихорадка сопровождается нарушением структуры или функции каких-либо органов и их систем, то появляются характерные для них изменения (например, почечная, печеночная или сердечная недостаточность, различные эндокринопатии, синдромы мальабсорбции). При лихорадке инфекционного генеза присоединяются характерные для них расстройства (например, при холере, брюшном тифе, малярии).

Изменение функций органов и их физиологических систем при лихорадке

При лихорадке изменяются функции органов и физиологических систем. Причинами этого является несколько факторов:

- воздействие на организм первичного пирогенного агента инфекционного или неинфекционного генеза;
- колебания (нередко значительные) температуры тела;
- влияние регуляторных систем организма (например, вегетативной нервной системы или эндокринных желез);
- вовлечение органов в реализацию разнообразных терморегуляторных реакций. Следовательно, то или иное отклонение функций органов при лихорадочной реакции представляет собой их интегративную реакцию на указанные выше факторы; биологический же «смысл» таких изменений — обеспечить оптимальный уровень жизнедеятельности организма в данных условиях. Однако в процессе лихорадочной реакции нередко повреждаются и сами органы.

Нервная система. Большинство инфекционных и неинфекционных пирогенов, а также лейкоцитарные пирогенные цитокины не оказывают специфического повреждающего действия на нервные структуры. Они вызывают лишь метаболические и/или функциональные реакции. К причинам изменения структуры, функции и обмена веществ в нервной системе в условиях развития лихорадки относятся действие этиологических факторов лихорадки и вторичные расстройства в организме. **Проявляются нарушения функции нервной системы** неспецифическими нервно-психическими расстройствами: раздражительностью, плохим сном, сонливостью, головной болью, спутанностью сознания, заторможенностью, иногда — галлюцинациями, повышенной чувствительностью кожи и слизистых оболочек, нарушением рефлексов, изменением болевой чувствительности, невротатиями.

Эндокринная система. Система желез внутренней секреции принимает участие в большинстве процессов, развивающихся в организме при лихорадке, в качестве компонента сложной системы адаптации организма к действию пирогенного фактора и как объект различных патогенных влияний на нее. **Проявляется** это активацией гипоталамо-гипофизарного комплекса, что ведет к увеличению синтеза отдельных либеринов и АДГ в гипоталамусе; увеличением продукции адренокортикотропного и тиреотропного гормонов в аденогипофизе; повышением в крови уровней кортикостероидов, катехоламинов, T_3 и T_4 , инсулина; изменением содержания в тканях местных биологически активных веществ — простагландинов, лейкотриенов, кининов и других.

Сердечно-сосудистая система. К основным причинам изменений функций сердечно-сосудистой системы относят стадийные колебания нейрогенных и эндокринных влияний на нее и отклонения температуры тела. **Проявляется** это разнообразными отклонениями: различными формами аритмий, гипертензивными реакциями, централизацией кровотока и др. На первой и на начальном этапе второй стадии лихорадки доминируют эффекты симпатикоадреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем. По мере развития и завершения стадии II эти изменения либо нивелируются (при неосложненном течении лихорадки), либо усугубляются (при развитии осложнений). На третьей стадии лихорадки отклонения в деятельности сердечно-сосудистой системы, как правило, постепенно устраняются. Исключением являются ситуации, сочетающиеся с критическим падением температуры, когда возможно развитие тяжелых расстройств сердечной деятельности и тонуса сосудов: аритмий (в том числе фатальных), сердечной недостаточности, гипо- или гипертензивных реакций, коллапса, обморока и других.

Система внешнего дыхания. Объем альвеолярной вентиляции при развитии лихорадки существенно изменяется. К числу основных причин относятся колебания интенсивности и изменения характера обмена веществ, уровня артериального давления, нарушения оксигенации крови и, как следствие, — сдвиги уровней pH и pCO_2 . **Проявляются расстройства легочной вентиляции** широким спектром отклонений. Обычно при повышении температуры тела происходит увеличение объема вентиляции легких. Частота и глубина дыханий изменяются по-разному: однонаправлено или разнонаправлено (например, увеличение глубины дыханий

может сочетаться со снижением их частоты, и наоборот). Главными стимуляторами дыхания являются увеличение pCO_2 и снижение pH в крови. Активации газообмена в легких способствует повышение их перфузии кровью во время развития феномена централизации кровотока.

Пищеварительная система непосредственно не участвует в реализации механизмов развития лихорадки. В большей мере, система пищеварения — это объект воздействия патогенных факторов лихорадочной реакции. **Проявляется** это снижением аппетита, уменьшением слюнообразования и слюноотделения, секреторной, моторной и переваривающей функций желудка и кишечника (в большей мере, как результат активации симпатико-адреналовой системы, интоксикации организма, повышенной температуры тела и других воздействий), подавлением процесса синтеза пищеварительных ферментов поджелудочной железой и желчи печенью. В результате нарушается переваривание, всасывание и усвоение компонентов пищи, развиваются метеоризм, запоры, иногда тошнота и рвота.

Функции почек. Лихорадочная реакция, как правило, непосредственно не вызывает расстройств почечных функций. Выявляющиеся изменения отражают лишь перестройку различных регуляторных механизмов и функций других органов и систем при лихорадке. Так, увеличение диуреза на первой и на начальном этапе второй стадии лихорадки является результатом активации симпатико-адреналовых влияний и повышения фильтрационного давления. Накопление воды в тканях при последующем развитии лихорадки (в частности, в результате повышенной инкреции альдостерона) сопровождается уменьшением диуреза. Функции других органов и систем при лихорадке обычно не нарушаются. Их изменения по преимуществу имеют адаптивную направленность.

Значение лихорадки

Лихорадка — общая терморегуляторная реакция организма на воздействие пирогенных агентов. Эта стереотипная реакция у каждого конкретного пациента сопровождается как адаптивными (преимущественно), так и при определенных условиях патогенными (реже) эффектами. Ведущим критерием оценки значения лихорадки является достижение организмом полезного приспособительного результата. Он заключается в развитии такой реакции, которая обеспечивает инактивацию и/или деструкцию носителя пирогенных свойств и обычно (хотя и не всегда) — повышение устойчивости организма как к этому, так и к другим подобным воздействиям.

К адаптивным эффектам лихорадки относят прямые и опосредованные бактериостатический и бактерицидный эффекты, потенцирование специфических и неспецифических факторов системы иммунологического надзора, активацию стресс реакции (рис. 7). **Бактериостатический и бактерицидный эффекты** достигаются посредством подавления процессов деления и жизнедеятельности многих микроорганизмов при температуре в диапазоне уже 39–40°C. **Повышение эффективности** как неспецифических (лизоцима, факторов комплемента, ИФН, фагоцитоза, катионных белков и других), так и специфических (синтез иммуноглобулинов, образование Т лимфоцитов, их активация и др.) **механизмов системы иммунологического надзора** обеспечивает обнаружение, инактивацию/деструк-

Рис. 7. Основные адаптивные эффекты лихорадки



Рис. 8. Основные повреждающие эффекты лихорадки



цию и элиминацию чужеродных агентов инфекционного и неинфекционного происхождения. **Активация стресс-реакции**, с одной стороны, потенцируют ряд неспецифических и специфических реакций системы иммунобиологического надзора, а с другой — способствуют изменению пластических процессов, функции органов и их физиологических систем, участвующих в формировании лихорадочной реакции.

Лихорадка может обусловить развитие и патогенных эффектов (рис. 8). Уже сами причины лихорадки (например, микробные эндо- и экзотоксины; чужеродные белки и другие соединения) могут вызывать **иммунопатологические процессы** (например, аллергию, иммунодефицитные синдромы, болезни иммунной аутоагрессии) и **патогенные реакции** (артериальные гипер- или гипотензии, изменение чувствительности органов и тканей к нейромедиаторам и гормонам, повышение проницаемости стенок сосудов и др.). Прямое и опосредованное **повреждающее действие высокой температуры** (особенно чрезмерно повышенной) может привести к **тепловому астеническому синдрому**. Он характеризуется недомоганием, падением работоспособности, вялостью, слабостью и апатией, сонливостью, гиподинамией, нарушениями сна, раздражительностью, головными болями. **Функциональная перегрузка** органов и физиологических систем, непосредственно включающихся в механизм развития лихорадки, может привести к развитию ряда патологических реакций. Так, при значительном повышении температуры тела, а также при ее критическом падении, могут развиваться коллапс, обморок или

сердечная недостаточность. При инфекционной лихорадке с гипогидратацией (например, при холере) или массивном гемолизе эритроцитов (при малярии) может нарушиться состояние системы гемостаза с развитием гиперкоагуляции белков крови, микротромбов и даже ДВС-синдрома. Возможно и **опосредованное расстройство функций** органов и систем, прямо не участвующих в реализации лихорадочной реакции (например, системы пищеварения, что сопровождается снижением аппетита, нарушениями пищеварения, всасывания питательных веществ и похуданием пациента; нервной системы, сопровождающееся головной болью, иногда судорогами и галлюцинациями, нарушением рефлексов).

Принципы и методы лечения лихорадки

Лечение лихорадки строится на основе этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов. При этом необходимо помнить, что повышение температуры тела при лихорадке имеет адаптивное значение. Оно заключается в активации комплекса защитных, приспособительных и компенсаторных реакций, направленных на уничтожение или ослабление патогенных агентов. К числу этих реакций относятся клеточное и гуморальное звенья иммунитета, неспецифические факторы защиты (фагоцитоз, лизоцим, факторы комплемента), цитокины, метаболические реакции, пластические процессы.

Этиотропное лечение направлено на устранение и/или прекращение действия пирогенного агента. При лихорадке инфекционного происхождения проводят противомикробную терапию. При этом антибиотики, сульфани-

ламидные препараты, антисептики и другие средства применяют с учетом чувствительности к ним возбудителей. При лихорадке неинфекционного происхождения принимают меры по прекращению попадания (или введения) в организм пирогенных веществ (цельной крови или плазмы, вакцин, сывороток, белокосодержащих веществ и т.п.), удалению из организма источника пирогенных агентов (например, некротизированной ткани, содержимого абсцесса, опухолей). Вне зависимости от происхождения первичного пирогена, целесообразно проведение мероприятий по торможению синтеза и эффектов лейкоцитарных пирогенов (ИЛ 1, ИЛ 6, ФНО α , ИФН γ и др.).

Патогенетическая терапия имеет целью блокаду ключевых звеньев патогенеза и, как следствие, — снижение чрезмерно высокой температуры тела. Это достигается торможением продукции, предотвращением или уменьшением эффектов веществ, образующихся в нейронах центра терморегуляции под влиянием лейкоцитарных цитокинов, ПГЕ, цАМФ, приводящих к активации механизмов теплопродукции. Для этого широко применяют блокаторы синтеза простагландинов. Одним из наиболее эффективных и широко применяемых препаратов (в том числе у детей раннего возраста) является кетопрофен. Проведение интенсивной жаропонижающей терапии необходимо лишь тогда, когда наблюдается или возможно повреждающее действие гипертермии на жизнедеятельность организма: при чрезмерном (гиперпиретическом) повышении температуры тела, у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом или недостаточностью кровообращения, у новорожденных и детей грудного возраста, у пациентов с несовершенной системой терморегуляции организма.

При лихорадке инфекционного генеза проведение жаропонижающей терапии требует веского обоснования, поскольку показано, что антипиретические средства снижают эффективность фагоцитоза, иммунных реакций, увеличивают длительность инфекционных процессов, частоту осложнений.

Симптоматическое лечение ставит задачу устранить тягостные и неприятные ощущения и состояния, усугубляющие статус пациента. При лихорадке к таким симптомам относятся сильная головная боль, тошнота и рвота, боль в суставах и мышцах («ломка»), аритмии сердца. При наличии этих и других подобных признаков применяют соответствующие медикаментозные и немедикаментозные средства (обезболивающие, транквилизаторы, кардиотропные и другие).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий П. Ф. Патофизиология. Т. 1. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 201–244.
2. Gould B. Pathophysiology for the health profession. 3th Ed. — Elsevier, 2006. — P. 18–28, 250–253.
3. McCance K., Huentner S. Pathophysiology. The Biologic basis for disease in adults and children. 5th Ed. — Elsevier, 2006. — P. 293–309.

В помощь педиатру!



Приучение к горшку будет быстрее и проще, если ребенок готов к этому!

Признаки готовности:

- ребенок остается сухим больше 2 часов подряд в дневное время;
- акты дефекации становятся регулярными и предсказуемыми;
- ребенок умеет ходить и в состоянии самостоятельно садиться на горшок;
- ребенок знает и понимает, для чего предназначен горшок и/или унитаз;
- у ребенка имеется фразовая речь (не менее чем из двух слов);
- ребенок начинает демонстрировать свою независимость при помощи слова «нет»;
- ребенок понимает и готов следовать инструкциям родителей;
- жестами или словами ребенок в состоянии сигнализировать о потребности в осуществлении физиологического акта;
- ребенок умеет самостоятельно снимать трусы, подгузник, колготки при попытке воспользоваться горшком;
- ребенок демонстрирует нежелание ходить в запачканном подгузнике;
- ребенок проявляет интерес к подражанию действиям других членов семьи в туалете.



Союз педиатров России

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

www.pediatr-russia.ru

на правах рекламы

З.С. Алекберова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Болезнь Бехчета у детей

Контактная информация:

Алекберова Земфира Садуллаевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории системных ревматических заболеваний НИИ ревматологии РАМН

Адрес: 155522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А, тел.: (499) 614-44-52

Статья поступила: 07.09.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

Болезнь Бехчета — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивирующим эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки рта и половых органов, частым вовлечением глаз, суставов, органов желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы. Болезнь Бехчета возникает преимущественно у молодых мужчин в возрасте от 20 до 40 лет; у детей клиническая картина формируется между 7 и 13 годами. Приблизительно 2–3% пациентов с болезнью Бехчета — дети в возрасте до 16 лет. Представлены диагностические критерии заболевания, предложенные в 1990 г. Международной группой по изучению болезни Бехчета. При сравнении клинических проявлений болезни замечена большая встречаемость сосудистой патологии у взрослых, частота HLA-B5 антигена оказалась близкой у детей и взрослых (соответственно, у 58,5 и 62,8%), но агрегация заболевания в семьях детей с болезнью Бехчета была выше (12% против 1% у взрослых). Представлены рекомендации EULAR (2008) по лечению болезни Бехчета. Рассмотрены особенности терапии болезни Бехчета у детей.

Ключевые слова: дети, болезнь Бехчета, афтозный стоматит, язвы гениталий, увеит, HLA-B5.

Болезнь Бехчета — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивирующим эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки рта и половых органов, частым вовлечением глаз, суставов, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Синонимы: болезнь Адамантиади–Бехчета, синдром Бехчета, болезнь «шелкового пути».

Эпидемиология

Заболеваемость болезнью Бехчета существенно различается в разных географических зонах. Эндемичными по этому заболеванию являются страны, расположен-

ные вдоль восточного побережья Средиземного моря, регионы Центральной и Восточной Азии (между 35° и 45° северной широты). В северо-восточной Турции на 100 тыс. населения приходится 370 больных болезнью Бехчета, в Азии этот показатель ниже в 20–30 раз, в Европе и США — в 150 раз. Распространенность болезни Бехчета различается не только в разных странах, но и в различных этнических популяциях, проживающих в одной и той же стране.

Болезнью Бехчета страдают преимущественно молодые люди, заболевание развивается между 2-й и 4-й декадами жизни. У детей болезнь Бехчета встречается редко даже в странах с высоким риском заболеваемо-

Z.S. Alekberova

Scientific Center of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Behcet's disease in children

Behcet's disease is a systemic vasculitis with unknown etiology. It is characterized by recurrent erosive and ulcer lesions of mucous tunic of mouth and genitalia, frequent lesions of eyes, joints, gastrointestinal tract and central nervous system. Behcet's disease arises predominantly in young men in the age 20–40 years old; the clinical signs of this disease are forming in children up to the 7–13 years old. Approximately 2–3% of patients with Behcet's disease are children under 16 years old. The diagnostic criteria of disease, presented in 1990 with International Group of Behcet's Disease are presented. The comparison of clinical signs of a disease showed bigger frequency of vascular pathology in adults; the rate of HLA-B5 antigen is considerable in children and adults (58,5% and 62,8% accordingly) but an aggregation of disease in families of children with Behcet's disease is higher (12% vs. 1% in adults). Authors presented EULAR recommendations (2008) on the treatment of Behcet's disease. The peculiarities of treatment of Behcet's disease are described.

Key words: children, Behcet's disease, aphthous stomatitis, ulcers of genitalia, uveitis, HLA-B5.

сти. Эпидемиологических исследований по ювенильной болезни Бехчета крайне мало. Большинство данных основано на ретроспективном анализе. Р. Albuquerque и соавт. указывают, что распространенность болезни Бехчета среди детей составляет 1:20 000 [2]. Среди всех пациентов с болезнью Бехчета (полностью отвечающих критериям Международной группы по изучению этого заболевания) приблизительно 2–3% составляют больные в возрасте до 16 лет. Вместе с тем, у значительного числа взрослых больных первые симптомы заболевания появляются именно в детстве, но лишь спустя годы развивается полный тип болезни. В табл. 1 приведены сведения о ювенильной болезни Бехчета в разных странах. Сопоставить приведенные в табл. 1 данные довольно сложно, так как сроки от первого симптома до установления окончательного диагноза существенно разнятся. В недавно опубликованной работе Е. Seyahi и соавт. (обследовано 124 ребенка) показано, что проходит не менее 1,5 лет от первого визита к врачу до развертывания клинических признаков, достаточных для постановки диагноза в соответствии с критериями болезни Бехчета [3]. У детей клиническая картина болезни формируется в возрасте между 7 и 13 годами; есть единичные сообщения о начале болезни Бехчета в 2-летнем возрасте и у новорожденных [4].

Распределение больных разного пола зависит от региона, но в целом мужчины страдают данным заболеванием чаще, чем женщины (в разных странах на 1 женщину приходится от 2 до 10 больных мужчин). Такая же закономерность в соотношении пола больных и в детском возрасте.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез болезни Бехчета остаются неясными, но есть определенные доказательства участия генетических, иммунологических и инфекционных факторов в дебюте заболевания. Среди инфекционных антигенов чаще идет речь о стрептококках (*Streptococcus sanguis*, *S. fecalis*, *S. pyogenes*), вирусе простого герпеса

1 типа (HSV), вирусах гепатита А, В, С и Е, *Helicobacter pylori* и др.

В 1973 г. S. Ohno была обнаружена ассоциация между HLA-B5-антигеном и болезнью Бехчета [5]. Последующие исследования подтвердили связь этого гена с болезнью Бехчета у лиц, проживающих в регионах, расположенных по ходу Великого «шелкового пути», что свидетельствует о генетической предрасположенности к заболеванию.

HLA-B51, входящий в семейство генов HLA-B5, относится к генам 1 класса главного комплекса гистосовместимости, кодируется 24 аллелями (HLA-B51*01-B51*24), расположенными на коротком плече 6 хромосомы. HLA-B51 с повышенной частотой обнаруживается у лиц, страдающих болезнью Бехчета. Не исключается ассоциация с другими генами, например с локусом А, аллель А6.

Клиническая картина

Язвенное поражение слизистой оболочки рта и гениталий. В литературе встречаются различные обозначения язвенного процесса. Так, наряду с широко распространенным названием «язвенное поражение слизистой оболочки рта» употребляются определения «афтозный стоматит», «афты ротовой полости».

У большинства пациентов заболевание начинается с рецидивирующего поражения слизистой оболочки ротовой полости — афтозного стоматита. Афты представляют собой эрозии различной формы, покрытые фибринозным налетом и окруженные гиперемизированным ободком воспаления. Различают большие, малые и герпетиформные афты. Они могут быть одиночными или множественными.

Язвы гениталий — 2-й по частоте признак болезни Бехчета; он встречается в 80–90% случаев. В качестве первого признака заболевания язвы гениталий отмечаются у 21,7% больных. Они очень болезненные, более крупные и глубокие, чем язвы, располагающиеся в ротовой полости. Типичная локализация язв у мужчин — мошонка и половой член, у женщин — большие и малые половые губы.

Таблица 1. Сведения о распространенности ювенильной болезни Бехчета в различных странах

Исследование	Страна	Год публикации	Число пациентов	Пол, м/ж	Средний возраст начала болезни, годы	Длительность болезни, годы	Частота больших критериев, %		
							Рецидивирующий афтозный стоматит	Язвы гениталий	Поражение глаз (передний/задний увеит)
Bahabri S. et al. [10]	Саудовская Аравия	1996	12	7/5	11,5	6,5	100	91	50
Fujikawa S. et al. [11]	Япония	1997	31	14/17	–	–	100	45	10
Krause L. et al. [12]	Израиль	1999	19	11/8	6,9	9,6	100	31,6	52,6
Gul A. et al. [13]	Турция	2000	12	6/6	12,9	–	–	–	–
Albuquerque P. et al. [2]	Испания	2002	7	2/5	8	2	100	42,8	57,1
Kone-Paut et al. [14]	Франция	2002	55	26/29	7,5	3,5	79	24	36
Tugal-Tutkun I. et al. [15]	Турция	2003	36	25/11	13,6	–	63,8	58	29,8
Алекберова З.С. и соавт. [1]	Россия	2009	58	35/23	9,4	5,2	100	77,8	45,7

Поражение кожи и тест патергии. Кожная симптоматика выявляется у 38–99% страдающих болезнью Бехчета. Среди кожных проявлений: псевдофолликулит, папулезные или пустулезные высыпания и акнеподобная сыпь, узловатая эритема, буллезный некротизирующий васкулит, пурпура, гангренозная пиодермия. Узловатая эритема встречается у 1/4 пациентов болезнью Бехчета. Несмотря на неспецифичность кожных проявлений заболевания, их сочетание с другими признаками способствует своевременной диагностике патологии. Тест патергии¹ многие годы рассматривается как признак, свойственный болезни Бехчета. Считается, что если тест положительный, то он имеет диагностическое значение, но его отсутствие не опровергает диагноза болезни Бехчета. Чувствительность теста колеблется в пределах 25–75%.

Поражение глаз. Поражение глаз — один из самых важных симптомов болезни Бехчета, который может привести к полной потере зрения. Частота поражения глаз при этом заболевании в разных регионах мира колеблется от 47,4 до 64,4%; симптом развивается чаще на 2–4-м году болезни, но может быть и первым проявлением болезни, преимущественно у мужчин [6].

Поражение глаз проявляется вначале односторонней патологией их передних сегментов (передний увеит). Позже вовлекаются стекловидное тело и задние отрезки глаза (задний увеит), при этом процесс становится двусторонним. Со временем поражение глаз приобретает хроническое или рецидивирующее течение. Интервал между первыми признаками заболевания и развитием других основных симптомов крайне вариабелен. При переднем увеите (иридоциклите) в процесс вовлекаются радужная оболочка и цилиарное тело. При заднем увеите (хориоретините) наблюдаются васкулит сетчатки, ее очаговые некрозы, папиллит и отек макулы. Сочетание переднего и заднего увеита с поражением стекловидного тела рассматривается как панувеит. Самое частое осложнение со стороны глаз — кистозидный отек макулы. Тяжесть и число воспалительных рецидивов заднего увеита определяют степень снижения остроты зрения.

Среди главных причин слепоты при болезни Бехчета — поражение диска зрительного нерва, его отек, субатрофия (в 40% случаев) или атрофия (23,4%).

Поражение суставов. Частота суставной патологии колеблется в пределах 16–84%. Наблюдается асимметричный моно- или олигоартрит, чаще коленных и голеностопных суставов. Эрозирование суставных поверхностей с развитием деформаций суставов не типично для пациентов с болезнью Бехчета.

Поражение ЖКТ. Поражение ЖКТ встречается при болезни Бехчета относительно редко (в 30% случаев в Японии, в 8–12% — в странах Средиземноморья), но может сопровождаться серьезными осложнениями, — такими, как перфорация кишки и кровотечение. Преимущественной локализацией язвенного процесса является тонкая кишка, особенно ее терминальный отдел (у 43% больных). Описаны язвы, локализующиеся в пищевode.

Поражение ЦНС. Поражение ЦНС — тяжелое проявление болезни Бехчета; развивается у 5–30% больных,

чаще в возрасте 28–32 лет [7]. Выделяют 2 основных типа патологии ЦНС при болезни Бехчета:

- 1) паренхиматозное повреждение, в основе которого лежит диссеминированный менингоэнцефалит, связанный с васкулитом мелких сосудов;
- 2) непаренхиматозная патология мозга, обусловленная тромбозом венозных синусов мозга.

Большое значение в диагностике неврологических проявлений болезни Бехчета имеют визуализирующие методы исследования. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга — более чувствительный метод, чем компьютерная томография (КТ), так как очаги поражения обычно располагаются в области срединно-стволовых структур и часто бывают небольших размеров. При МРТ очаговые изменения обнаруживаются у 70% больных, при КТ — у 31%. Паренхиматозное поражение ЦНС рассматривается как 2-я по частоте причина летальных исходов при болезни Бехчета.

Поражение сосудов. Частота сосудистых проявлений при болезни Бехчета колеблется от 9 до 27%, наблюдается артериальный и венозный тромбоз. Наиболее частая локализация глубокого венозного тромбоза — нижние конечности. Артериальный тромбоз характеризуется развитием тромботических окклюзий или образованием аневризм. Типичной локализацией артериальных тромбозов являются легочные артерии, брюшная аорта, бедренные и сонные артерии.

Среди клинически значимых проявлений болезни — аневризмы легочных артерий, так как их разрывы приводят к массивному легочному кровотечению.

Патогенез сосудистого тромбоза при болезни Бехчета до конца не ясен. Целенаправленное обследование больных с сосудистым тромбозом при воздействии различных факторов тромбофилии (фактор V Лейдена, ген протромбина G20210A, антитромбин, метилентетрагидрофолатредуктаза, гипергомоцистеинемия, активность факторов VIII и XII) не выявило достоверных различий по сравнению с пациентами с болезнью Бехчета без сосудистых нарушений. В связи с отсутствием нарушений в системах фибринолиза и тромбомодулина полагают, что непосредственно васкулит инициирует тромбоз как малых, так и крупных сосудов.

Венозный и артериальный тромбоз ассоциируется с тяжелым течением и повышенным риском летального исхода у больных болезнью Бехчета.

Поражение почек. Почки при болезни Бехчета вовлекаются в процесс относительно редко. Описаны случаи амилоидоза почек и тромбоза почечных вен.

Диагностика

Диагноз болезни Бехчета устанавливают на основании критериев, разработанных Международной группой по изучению этого заболевания [8]. Диагноз считается достоверным, если афтозный стоматит сочетается по крайней мере с 2 из следующих признаков: рецидивирующие язвы гениталий, поражение глаз, поражение кожи, положительный тест патергии (табл. 2).

Собственные данные об особенностях клинической картины болезни Бехчета при дебюте болезни в дет-

¹ Положительный тест патергии — появление папулопустулезной сыпи на месте простого укола иглой в кожу или внутрикожной инъекции раствора NaCl после скрытого периода от 24 до 48 ч.

Таблица 2. Диагностические критерии болезни Бехчета

Критерии	Проявления
Рецидивирующий афтозный стоматит	Малые афты и/или большие афты или герпетиформные изъязвления, обнаруженные врачом или больным, повторяющиеся не менее 3 раз в течение года
В сочетании с любыми двумя из перечисленных ниже признаков:	
Рецидивирующие язвы гениталий	Афтозные или рубцующиеся изъязвления, обнаруженные врачом или больным
Поражение глаз	Передний или задний увеит, клетки в стекловидном теле при исследовании щелевой лампой, васкулит сетчатки, выявленный офтальмологом
Поражение кожи	Узловатая эритема, псевдофолликулит или папулопустулезные высыпания, акнеподобные узелки, обнаруженные врачом у лиц вне пубертатного периода и не получающих терапию глюкокортикоидами
Положительный тест патергии	Оценивает врач через 24–48 ч

Таблица 3. Частота клинических проявлений болезни Бехчета у детей и взрослых (в %)

Симптомы болезни	Ювенильная болезнь Бехчета (n = 58), %	Болезнь Бехчета у взрослых (n = 93), %	p
Рецидивирующий афтозный стоматит	100	97,8	0,3
Язвы гениталий	70,7	84,9	0,02
Глазные проявления:	56,9	54,8	0,4
• задний увеит	43,1	48,3	0,3
• панувеит	22,4	31,1	0,1
• ангиит сетчатки	24,1	35,5	0,03
• передний увеит	25,7	33,3	0,2
• гипопион	10,3	12,9	0,4
Поражение кожи:	84,5	93,5	0,06
• узловатая эритема	41,4	53,8	0,09
• акне	22,4	23,6	0,5
• кожный васкулит	8,6	6,4	0,4
Поражение суставов:	69	78,5	0,1
• артрит	46,5	51,6	0,3
• сакроилеит	7	4,3	0,3
Неврологические проявления	10,3	6,4	0,2
Поражение ЖКТ	32,7	21,5	0,08
Сосудистые проявления	8,6	31,1	0,001
Эпидидимит, n = 35/80	20	16,5	0,4
Тест патергии (+), n = 40/91	70	60,4	0,1
Семейная агрегация	12	1,0	0,005
HLA-B5 (+), n = 41/78	58,5	62,8	0,3

ском и взрослом возрасте представлены в табл. 3. Статистически значимые различия выявлены только в отношении сосудистой патологии, которая достоверно чаще развивалась у взрослых больных и при семейной агрегации, преобладающей в группе больных с ювенильной формой заболевания.

Лечение

Задачи терапии болезни Бехчета:

- снижение активности заболевания;
- предупреждение рецидивов;
- замедление прогрессирования органических повреждений;
- купирование увеита;

- улучшение прогноза и повышение качества жизни больного.

В лечении болезни Бехчета у взрослых применяются глюкокортикоиды, колхицин, циклоспорин А, азатиоприн, циклофосфан.

Глюкокортикоиды — могут использоваться у больных любого возраста для подавления воспалительного процесса в разных формах — от локальной до внутривенной пульс-терапии (в зависимости от клинических проявлений).

Местно глюкокортикоиды (преднизолон 1%, дексаметазон 0,1%, триамцинолон) назначают в виде капель при небольших обострениях переднего увеита 3–6 раз в день. В тяжелых случаях увеита инстилляцию можно проводить каждый час с постепенным, через несколько дней, уменьшением частоты процедур с 24 до 12 в сут под контролем состояния глаз. Через 6–8 нед местная терапия должна быть прекращена.

Системно глюкокортикоиды применяют при заднем увеите и пануевите, васкулите сетчатки. Преднизолон назначается в дозе 1–2 мг/кг в сут или в виде пульс-терапии (по 1 г метилпреднизолона внутривенно 3 дня подряд). Особенно показана эта терапия при двустороннем поражении глаз. Пульс-терапия глюкокортикоидами используется и при внеглазных проявлениях болезни Бехчета: при наличии симптомов поражения ЦНС, ЖКТ (острый живот, кровотечение), формировании аневризм легочных артерий, асептическом остром менингите и др. Глюкокортикоиды в виде монотерапии рассматриваются только как паллиативное лечение.

Колхицин при болезни Бехчета у взрослых применяется с 1981 г. вплоть до настоящего времени. Некоторые авторы рассматривают его как базисный препарат, однако сведений о его применении у детей нет.

Иммуносупрессивные препараты при болезни Бехчета используются многие годы.

Азатиоприн (антиметаболит) широко назначают при болезни Бехчета; его эффективность подтверждена у взрослых в контролируемых исследованиях, но вопрос о его применении у детей должен рассматриваться в каждом отдельном случае.

Циклофосфамид — быстродействующий алкилирующий препарат, по механизму действия сходный с хлорбутином, но более токсичный. Лечение начинают с 2 мг/кг в сут. Внутривенное введение циклофосфамида в виде пульс-терапии (200–400 мг/нед) в комбинации с преднизолоном показано при поражении глаз, особенно при васкулите сетчатки.

Циклоспорин А применяется для лечения увеита, в том числе при болезни Бехчета с 1983 г.; его эффективность при данном заболевании продемонстрирована во многих рандомизированных контролируемых исследованиях. Длительность применения циклоспорина А при болезни Бехчета колеблется от 3 мес до 3 лет. Применявшийся нами циклоспорин А (Сандиммун Неорал) у взрослых продемонстрировал высокую эффективность (табл. 4). Препарат назначали при поражении глаз, при этом отмечено уменьшение частоты и тяжести обострений. С учетом того, что циклоспорин А используется в терапии детей с ювенильным хроническим артритом, он может быть рекомендован и при ювенильной форме болезни Бехчета.

Биологические агенты

В последние годы в терапии болезни Бехчета используются биологические агенты, действие которых направлено на селективное блокирование эффектов провоспалительных медиаторов. Основанием для использования моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО) α при болезни Бехчета послужили данные о том, что у этих пациентов обнаруживаются повышение числа моноцитов и Т-клеток, избыточно продуцирующих ФНО, а также увеличение количества растворимых ФНО-рецепторов, особенно в активную фазу болезни. Если вначале препараты назначали, главным образом, при увеите, резистентном к другой терапии, то в настоящее время установлено, что они быстро и эффективно подавляют многие проявления болезни Бехчета. На фоне введения, например, инфликсимаба быстро купируется воспаление, повышается острота зрения, уменьшается частота обострений увеита.

Вопрос о применении ингибиторов ФНО α у детей при болезни Бехчета остается открытым, но с учетом их эффективности при других ювенильных ревматических заболеваниях этот аспект терапии заслуживает внимания — необходимо накопление данных.

В табл. 5 приведены рекомендации экспертов EULAR (European League Against Rheumatism) по лечению болезни Бехчета [9].

Прогноз

Прогноз при болезни Бехчета зависит от степени тяжести органических поражений. Так, поражения ЦНС, ЖКТ с перфорацией кишки, вовлечение в процесс крупных артериальных или венозных сосудов, особенно если их патология развивается в течение первых месяцев или лет от начала болезни, рассматриваются как прогности-

Таблица 4. Результаты терапии циклоспорина А (Сандиммун Неорал) у 50 взрослых с болезнью Бехчета

Признак	До лечения	После лечения
Частота обострений увеита в год	8–10	2–1
Число клеток в стекловидном теле	3–4	1
Число парабубарных инъекций глюкокортикоидов	8–15	3–2
Повышение остроты зрения	–	У 31 (62%) больного
Число рецидивов афтозного стоматита	8–11	1–2
Сроки заживления афт, дни	7–14	4–2
Число рецидивов язв гениталий	4–5	0–1

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



Раннее начало
лечения



Активное
динамическое
наблюдение



Комбинированная
терапия



Сандиммун®
Неорал®

САНДИММУН® Неорал® (SANDIMMUN® NEORAL®)

Сандиммун® (SANDIMMUN®)

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Циклоспорин. Сандиммун® Неорал®, Капсулы мягкие 10 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл, Сандиммун®, Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл (содержит полиоксидиловое касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; профилактика отторжения аллотрансплантатов solidных органов: почек, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы; профилактика и лечение болезни «трансплантата против хозяина» (БТХ), для Сандиммуна Неорала – лечение отторжения трансплантата у больных, ранее получавших другие иммунодепрессанты; для Сандиммуна Неорала – лечение эндогенных увеитов; нефротического синдрома; тяжелой формы активного ревматоидного артрита; тяжелой формы псориаза; тяжелой формы atopического дерматита. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от показаний и пути введения. См. инструкцию по применению препарата. **ПЕРЕХОД ОТ САНДИММУНА К САНДИММУНУ НЕОРАЛУ.** Рекомендуемое соотношение доз составляет 1:1. См. инструкцию по применению препарата для соблюдения специальных мер по обеспечению безопасности применения в трансплантологии и при аутоиммунных заболеваниях. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспорино или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна-концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксидиловому касторовому маслу (например, Кремфор® ЕП). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Сандиммун® Неорал® должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, концентрации липидов в крови, концентрации циклоспорина в крови. Следует избегать избыточной иммуносупрессии, поскольку это может привести к развитию лимфопролиферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, а также повысить риск развития инфекционных заболеваний. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и избегать повышенной инсоляции. Не следует использовать калийсодержащие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать потребления с пищей большого количества калия. Рекомендуется мониторирование концентрации калия и магния в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при лечении больных с гиперурикемией, в случаях вакцинации (следует избегать применения живых аттенуированных вакцин), при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий; при одновременном назначении с лекрадиолом. 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.** Аминогликозиды, амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, мелфалан, триметоприм (+сульфаметоксазол); НПВП; блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов; такролимус, нифидитин, лерканидипин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колхицин, дигоксин, этопозид, веролюмус, сирополумус, репаглинд, производные фибровой кислоты; кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, эритромицин, азитромицин, кларитромицин; пероральные контрацептивы, дилтиазем, нифедипин, верапамил, метопролол, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амидарон; холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз; иматиниб, нефазодон; барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфадимидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, веролюмус, продроявленный, тиклопидин, сульфинилазон, 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, гипертерфия десен, парестезии, чувство усталости, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея; гиперкалиемия, гиперурикемия, гипомагнемия, 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, микроangiопатическая 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



000 «Новartis Фарма»

115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.

Тел. (495) 967-1270, факс (495) 967-1268.

<http://www.novartis.ru>



Таблица 5. Рекомендации EULAR по лечению болезни Бехчета [9]

Рекомендации	Категория доказательности*
Любой больной болезнью Бехчета и воспалительным процессом задних сегментов глаз должен быть на терапевтическом режиме, который включает азатиоприн и системно глюкокортикоиды	Ib A/D
Если имеется тяжелое поражение глаз со снижением остроты зрения на > 2 строки по шкале 10/10 или поражение сетчатки (васкулит сетчатки или вовлечение макулы), то рекомендуется циклоспорин А (2–5 мг/кг в сут) или инфликсимаб в комбинации с азатиоприном и глюкокортикоидом. Взамен последних альтернативой может быть интерферон α с глюкокортикоидом или без него	Ib C/D
Нет четких доказательств в отношении курации больных болезнью Бехчета при поражении крупных сосудов. При остром тромбозе глубоких вен рекомендуется назначение иммуносупрессивных препаратов: глюкокортикоидов, азатиоприна, циклофосфамида или циклоспорина А. Для лечения аневризм применяют циклофосфамид и глюкокортикоиды	III C
Нет данных контролируемых исследований или доказательств об эффективности антикоагулянтов, дезагрегантов и фибринолитических препаратов при глубоком венозном тромбозе или артериальных повреждениях при болезни Бехчета	IV D
Отсутствуют доказательства по лечению желудочно-кишечных проявлений, которые могли бы быть рекомендованы больным болезнью Бехчета. Могут назначаться до хирургического вмешательства сульфасалазин, глюкокортикоиды, азатиоприн, ингибиторы ФНО α за исключением экстренных случаев	III C
У большинства больных лечение артрита может быть ограничено назначением колхицина	Ib A
Отсутствуют данные контролируемых исследований относительно лечения при поражении ЦНС. При паренхиматозном поражении лечение включает глюкокортикоиды, интерферон α. При дуральном тромбозе синуса — глюкокортикоиды, азатиоприн, циклофосфамид, ингибиторы ФНО α	III C/D
Циклоспорин А не применяется у пациентов с болезнью Бехчета при поражении ЦНС за исключением случаев, когда этого требует внутриглазное воспаление	III C
Выбор лечения при кожных и слизистых проявлениях зависит от понимания степени их тяжести врачом и пациентом. Лечение указанных проявлений осуществляется с учетом доминирующего повреждения. Локальное применение, например, глюкокортикоидов может рассматриваться как лечение первой линии при изолированных язвах во рту или на гениталиях. При акнеподобных высыпаниях используются только косметические средства. Колхицину отдается предпочтение в случаях, когда доминирует узловатая эритема. Язвы на ногах могут быть обусловлены разными причинами. Азатиоприн, интерферон α и ингибиторы ФНО α применяются в резистентных случаях	1b A/C

Примечание.

Ia — мета-анализ рандомизированных контролируемых испытаний; Ib — рандомизированные контролируемые испытания; IIa — контролируемые исследования без рандомизации; IIb — квази-экспериментальные исследования; III — неэкспериментальные описательные исследования (сравнительные и исследования случай-контроль); IV — доклады и мнения экспертного комитета или клинические данные известных авторов.

чески неблагоприятные. Плохой прогноз в отношении зрительной функции определяют ангиит и тромбоз сосудов сетчатки глаза.

Таким образом, болезнь Бехчета у детей недостаточно изучена, в связи с чем отмечается поздняя диагности-

ка заболевания. Терапия последнего является сложной задачей, выбор препаратов зависит от характера и тяжести симптоматики. Как и при других системных ревматических заболеваниях, лечение должно продолжаться длительно, практически годами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета. — М.: 2007. — 90 с.
2. Albuquerque P., Terreri R., Len C. et al. Doença de Behcet na infância // J. Pediatr. — 2002. — V. 78, № 2. — P. 128–132.
3. Seyahi E., Ozdogan H., Yurdakul S. et al. The disease presentation and outcome in children with Behcet's disease // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — V. 64. — P. 879.
4. Fain O., Mathieu E., Lachassinne E. et al. Neonatal Behcet's disease // Am. J. Med. — 1995. — V. 98, № 3. — P. 310–311.
5. Ohno S., Aoki K., Sugiura S. et al. Immunohematological studies on Behcet disease // Acta Soc. Ophthalmol. Jpn. — 1973. — V. 77. — P. 1452–1458.
6. Ермакова Н.А. Клиника, этиопатогенез и лечение ангиитов сетчатки: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2004. — 48 с.
7. Калашникова Л.А., Алекберова З.С., Решетняк Т.М. и др. Неврологические проявления болезни Бехчета: обзор литературы и описание собственного наблюдения // Неврологический журнал. — 2001. — № 6. — С. 8–13.
8. International Study Group For Behcet's Disease: criteria for diagnosis of Behcet's disease // Lancet. — 1990. — V. 335. — P. 1078–1080.
9. Hatemi G., Silman A., Bang D. et al. EULAR recommendation for the management of Behcet's disease // Ann. Rheum. Dis. — 2008. — V. 67. — P. 656–662.
10. Bahabri S., al Mazyed A., al Balaa S. et al. Juvenile Behcet's disease in Arab children // Clin. Exp. Rheumatol. — 1996. — V. 14, № 3. — P. 331–335.
11. Fujikawa S., Suemitsu T. Behcet disease in children: a nationwide retrospective survey in Japan // Acta Paediatr. — 1997. — № 39. — P. 285–289.
12. Krause I., Mader R., Sulkes J. et al. Behcet's disease in Israel: the influence of ethnic origin on disease expression and severity // J. Rheumatol. — 2001. — V. 28. — P. 1033–1036.
13. Gul A., Inanc M., Ocal L. et al. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey // Ann. Rheum. Dis. — 2000. — V. 59. — P. 622–625.
14. Kone Paut I., Gennari J., Retornaz K. et al. Biphosphonates in children: present and future // Arch. Pediatr. — 2002. — V. 9, № 8. — P. 836–842.
15. Tugal-Tutkin J., Urgancioglu M. Childhood-onset uveitis in Behcet's disease: a descriptive study of 36 cases // J. Ophthalmol. — 2003. — V. 136, № 6. — P. 1114–1119.

А.И. Хавкин

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Подходы к лечению запоров у детей

Контактная информация:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования МНИИ педиатрии и детской хирургии

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, тел.: (495) 796-59-07

Статья поступила: 13.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

Хронические запоры являются актуальной проблемой детской гастроэнтерологии. Развитие запоров у детей обусловлено анатомическими и функциональными особенностями органов пищеварительного тракта, в том числе и толстой кишки. Кроме того, существенна патогенетическая роль нарушений питания и психоэмоциональных особенностей ребенка. Представлены результаты собственного опыта применения у детей с хроническим запором осмотического слабительного — макрогол 4000 (Форлак). Показано, что курсовое применение препарата при запоре является эффективным и безопасным, обеспечивает нормализацию стула, улучшение самочувствия и характеризуется хорошей переносимостью.

Ключевые слова: дети, хронический запор, лечение.

Хронический запор является одной из актуальных проблем не только взрослой, но и детской гастроэнтерологии. В развитых странах запорами страдают 30–50% взрослого трудоспособного населения, а в возрасте старше 60 лет их число возрастает до 60% [1, 2]. Считается, что запором страдает от 10 до 25% детей [3–5], однако истинная его распространенность у детей неизвестна вследствие низкой обращаемости родителей по этому поводу к врачу.

Анатомия и физиология толстой кишки. Основная функция толстой кишки — формирование каловых масс и их эвакуация из организма. Толстая кишка состоит из 3 отделов: проксимального (слепая, восходящая и проксимальная часть поперечной ободочной кишки, где происходит всасывание воды и электролитов), дис-

тального (дистальная часть поперечной ободочной кишки, нисходящая и сигмовидная кишка, которые выполняют функцию резервуара; в них происходят накопление, формирование и транспортировка кала) и прямой кишки (ректосигмоидный отдел и анальный канал участвуют в удержании и выбросе кала).

Дефекация — активный процесс, который у здорового человека осуществляется только под контролем сознания. В толстой кишке осуществляется 4 типа сокращений: сегментирующие (локальные, способствуют перемешиванию содержимого кишечника), перистальтические (способствуют транзиту), масс-сокращения (обеспечивают опорожнение значительной части кишки) и антиперистальтические (способствуют перемешиванию и сгущению содержимого) [6, 7].

A.I. Khavkin

Moscow Scientific Institute of Pediatrics and Children's Surgery

Approaches to the treatment of constipations in children

Chronic constipations are actual problem in children's gastroenterology. The development of constipation in children is conditioned by anatomical and functional peculiarities of organs of gastrointestinal tract, including large intestine. Besides, the pathogenetic role of nutrition disorders and psycho emotional features of child are significant factors. Author presents the results of his own experience of administration of osmotic laxative medication macrogol 400 (Forlax). It was shown that treatment of children with constipation with course of this drug is effective, well-tolerated and safe; it provides a normalization of stool and an improvement of patients' feeling.

Key words: children, chronic constipation, treatment.

Прямая кишка, соединяясь с анальным каналом, формирует угол в 90°. Тазовое дно, формирующее границу между прямой кишкой и анальным каналом, является мышечно-связочной прослойкой, состоящей преимущественно из поперечно-полосатых волокон, известных как мышцы, поднимающие задний проход: лобково-копчиковая, подвздошно-копчиковая и седалищно-копчиковая мышцы. Сокращаясь, лобково-прямокишечная мышца сохраняет аноректальный угол приблизительно в 90°; этот угол имеет большое функциональное значение.

В нормальных условиях каловые массы, попадая в прямую кишку, стимулируют нервные рецепторы и инициируют акт дефекации. Растяжение прямой кишки регистрируется в коре головного мозга, возникает рефлекторная релаксация внутреннего анального сфинктера — ректоанальный ингибиторный рефлекс. Вследствие этого кишечное содержимое вступает в контакт с рецепторами верхней части анального канала и происходит дифференциация свойств содержимого. Если наступило время для дефекации, возникает релаксация наружного анального сфинктера, мышц прямой кишки, тазового дна, лобково-прямокишечной мышцы, что облегчает опорожнение кишки. Релаксация лобково-прямокишечной мышцы приводит к расширению аноректального угла (он увеличивается до 140°) и создает свободный анальный ход, способствуя таким образом дефекации [8, 9].

Многочисленные исследования подтверждают влияние кишечной микрофлоры на функционирование всего желудочно-кишечного тракта. Особенно важно влияние кишечной микрофлоры на желудочно-кишечный транзит. Микрофлора влияет на транзит через ряд прямых и опосредованных механизмов, включая образование летучих жирных кислот, изменение pH и пр.; доказательства этого получены в эксперименте (так, у стерильных животных транзит замедлен).

Одним из факторов, определяющих функциональный ответ толстой кишки, является объем пищи. Растяжение стенок желудка содержимым стимулирует поочередное и поступательное сокращение его стенки и приводит к тоническому сокращению. Сила ответа зависит от степени наполнения желудка. Кроме того, для получения заметного ответа требуется, чтобы минимальный уровень калорийности пищи составил 800 кал.

Подвижность толстой кишки зависит также от характера пищи. Так интрадуоденальное введение липидов стимулирует ее базовую подвижность, тогда как внутривенное введение липидов не приводит к такому результату. Включение углеводов в пищу, содержащую жиры, не изменяет миоэлектрический ответ толстой кишки, но последующее увеличение концентрации глюкозы в крови подавляет ее рефлекторные сокращения, вызванные растяжением стенок желудка.

Малые объемы пищи усваиваются особенно эффективно [9, 10] — лишь небольшое количество непереваренной и неабсорбированной пищи, а следовательно, и количество клетчатки, входящей в ее состав, достигает толстой кишки. Такой дефицит массы химуса в толстой кишке приводит к замедлению его транзита. Согласно этой гипотезе, у людей, не страдающих запором, пищеварение менее эффективно, но больше непереваренной массы достигает толстой кишки, где под воздействием кишечной микрофлоры образуются летучие короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Это и предупреждает задержку стула.

Транзит по толстой кишке зависит и от времени ее прохождения по тонкой кишке. Если последнее возрастает, для всасывания питательных веществ в тонкой кишке расходуется больше времени, что уменьшает объем химуса в толстой кишке. Сокращение питательного субстрата приводит к уменьшению бактериальной биомассы и объема кала, а уменьшение бактериальной биомассы, в свою очередь, способствует сокращению КЦЖК и уплотнению стула.

Существует ряд гипотез о роли КЦЖК:

- КЦЖК могут непосредственно влиять на моторную активность кишечника посредством кальцийзависимого механизма стимуляции мышечной стенки кишечника [11];
- влияние КЦЖК на кишечный транзит может быть опосредованно нейроэндокринным механизмом с участием пептида YY, который способен стимулировать моторику кишечника [12];
- воздействие КЦЖК на кишечный транзит осуществляется в результате понижения pH и возрастания осмотического давления. Этот эффект зависит от концентрации КЦЖК в кишечнике и от их природы (уксусная, пропионовая или масляная кислота).

Предложены и другие гипотезы, касающиеся кишечного транзита и кишечной микрофлоры. Заслуживают внимания следующие:

- выделение газа стимулирует кишечный транзит;
- увеличение содержания КЦЖК может стимулировать мышечную стенку;
- ускоряется образование холецистокинина;
- снижается порог чувствительности гладкой мускулатуры слепой кишки в ответ на химическую стимуляцию;
- микробный метаболизм желчных кислот, поступающих в толстую кишку, приводит к ускорению кишечного транзита;
- увеличение веса каловых масс как результат роста бактериальной биомассы также стимулирует транзит [11].

Запор (constipatio, синоним: obstipacia, дословный перевод — скопление) — нарушение функции кишечника, выражающееся в увеличении интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической «нормой» или в систематически недостаточном опорожнении кишечника.

Вопрос о том, какие интервалы между актами дефекации следует считать нормальными, не решен однозначно. Особенно это относится к детям, поскольку у них имеются не только индивидуальные особенности выделительной функции толстой кишки, но и варианты нормы, связанные с каждым периодом детского возраста. Так, частота дефекаций у детей старше 3 лет и подростков примерно та же, что и у взрослых; в более раннем возрасте частота дефекаций должна быть не менее 6 раз в нед [10]. В статье на тему частоты дефекаций в обычной популяции, К. Heaton указывал, что «из всех функций человеческого организма дефекация остается наименее понятной и наименее изученной» [13].

В течение длительного времени запор трактовали как продолжительную задержку содержимого кишечника в пищеварительном тракте или замедленное опорожнение уплотненного стула. Однако частота дефекаций подвержена индивидуальным различиям. При этом она существенно различается даже при сходном рационе питания и широко варьирует у одного и того же человека.

Так, у группы женщин 5 раз определяли время транзита каловых масс в течение нескольких недель подряд, и коэффициент вариации достигал 28% [10]. Более того, время транзита у женщин больше, чем у мужчин, причем этот эффект становится более выраженным с возрастом. Согласно результатам исследований, проведенных с участием работников промышленных предприятий и амбулаторных больных, посещавших общие врачебные учреждения, но не страдавших желудочно-кишечными заболеваниями, эвакуация каловых масс 3 раза в день или трижды в неделю считается «нормальной» [14]. Т.е. корреляция между частотой дефекаций и диагнозом «запор» совсем не обязательна. Существенную значимость имеют такие аспекты, как боль или затруднение эвакуации, а также плотный стул или ощущение неполного опорожнения прямой кишки [10, 11].

В 2006 г. международной группой экспертов были обновлены диагностические критерии запора (Римские критерии III [11, 12, 15]) и решено, что функциональным хроническим запором следует считать наличие 2 или более из следующих симптомов, отмечаемых в течение 3 дней в месяц за последние 3 мес в $\geq 25\%$ актах дефекации:

- натуживание;
- фрагментированный (бобовидный) или твердый стул;
- ощущение неполного опорожнения прямой кишки;
- ощущение аноректальной обструкции (блокады);
- мануальная помощь при осуществлении актов дефекации;
- а также, менее 3 дефекаций в неделю;
- отсутствие поноса и достаточного количества критериев, на основе которых можно диагностировать синдром раздраженной кишки.

Таким образом, запор — это «слишком редкие, слишком напряженные акты дефекации, слишком плотные каловые массы». Как уже отмечалось, одной из основных причин возникновения запора является замедление транзита каловых масс по всей длине толстой кишки (кологенный запор). Другой причиной может быть затруднение опорожнения ректосигмоидного отдела толстой кишки (проктогенный запор). Нередко указанные расстройства могут сочетаться [16, 17].

Замедление транзита по толстой кишке может быть связано с недостаточным количеством клетчатки в рационе, что приводит к уплотнению каловых масс и уменьшению кишечного содержимого. У детей, как правило, нарушения моторики носят функциональный характер, однако есть много других причин, способствующих кологенному запору. Это — метаболические и эндокринные расстройства, заболевания, протекающие с мышечной гипотонией, поражение спинного мозга, его корешков, аномалии нервной системы, а также прием различных препаратов, замедляющих перистальтику толстой кишки. У части детей хронический запор обусловлен врожденными аномалиями толстой кишки (болезнь Гиршпрунга, долихоколон, долихосигма, удвоение толстой кишки) [6].

В настоящее время частой причиной запора, а точнее, нарушения процесса дефекации, у детей первого года жизни является незавершенность процессов миелинизации нервных волокон пояснично-крестцового сплетения [4, 16]. Кроме того, неблагоприятная беременность (токсикозы, стрессы особенно в I триместре), медикаментозное вмешательство во время родов, кесарево сечение приводят к несвоевременному созреванию и развитию нервной системы детей. В этом возрасте

запор может быть проявлением перинатальной энцефалопатии.

Причиной развития функционального запора у детей старшего возраста могут быть вегетативные дисфункции. Кроме того, угнетение рефлекса дефекации, наблюдающееся у стеснительных детей, также нередко способствует развитию запора (привычный запор). Функциональный запор возникает чаще всего с началом посещения ребенком детских учреждений, при смене привычной обстановки, например, при переезде на новое место или при неприятных, болевых ощущениях, сопровождающих акт дефекации (анальные трещины). Отказ от завтрака, утренняя спешка вызывают подавление желудочно-толстокишечного рефлекса, а сознательное подавление позывов на дефекацию способствует повышению порога возбудимости рецепторов прямой кишки. Впоследствии для возникновения позыва на дефекацию необходимо более плотное наполнение прямой кишки (проктогенный запор). При функциональном запоре, как правило, наблюдаются гипермоторные нарушения толстой кишки, при этом на фоне усиленных антиперистальтических движений отмечаются спазмы отдельных участков толстой кишки, задерживающих надолго каловые массы в одном месте. Гипомоторный запор встречается сравнительно редко [16].

Причинами проктогенного запора могут быть: дисфункция мышц тазового дна, в том числе обструкция выходного отверстия (диссинергия тазового дна — *anismus*); повышение порога возбудимости рецепторов слизистой оболочки прямой кишки к наполнению, изменение резервуарной функции прямой кишки, спазм внутреннего сфинктера, утрата условного рефлекса на акт дефекации, аганглиоз, стеноз ануса, аноректальные пороки развития, мегаректум, болезненные расстройства ануса. Большую роль в развитии запора играет дисфункция мышц тазовой диафрагмы, приводящая к нарушению акта дефекации. Выделено несколько вариантов дисфункции тазовых мышц: недостаточная релаксация мышц постанальной части, недостаточное расслабление пуборектальной мышцы и стойкий спазм анального сфинктера [16]. Надо отметить, что упорный запор у детей чаще всего бывает проктогенного или смешанного характера. Таким образом, причины запора у детей весьма разнообразны, и в каждом конкретном случае требуется индивидуальный подход к пациенту.

Клиника. Проявления зависят от механизма возникновения хронического запора (кологенный или проктогенный). Так, при гипермоторном кологенном запоре могут отмечаться схваткообразные, мигрирующие по всему животу боли, при гипомоторном — ощущение тяжести, распирания в животе, исчезающие после дефекации и отхождения газов. При кологенном запоре часто отмечаются вздутие живота (метеоризм), урчание, переливание, при проктогенном — ощущение давления, распирания в прямой кишке, неполного ее опорожнения после акта дефекации. Частота дефекаций также может быть различной: от 1 раза в 2–3 дня до 1 раза в нед и реже. У некоторых детей самостоятельный стул может отсутствовать. У части детей стул ежедневный, но акт дефекации затруднен или отмечается несколько дефекаций в день малыми порциями кала, без ощущения опорожнения. Кал при этом повышенной твердости и сухости, фрагментированный, в виде сухих темных шариков или комков, напоминает овечий. У некото-

рых детей развитие запора сопровождается снижением аппетита, появлением отрыжки воздухом, неприятного вкуса во рту, тошноты.

Длительная задержка кишечного содержимого может приводить к хронической каловой интоксикации. При этом может отмечаться усиление вегетативных дисфункций, развитие депрессивных состояний и др. Следует отметить, что у детей хронический запор может сопровождаться недержанием кала. В ряде случаев переполненные каловыми массами дистальные отделы толстой кишки практически полностью заполняют полость малого таза, нарушая резервуарную и выделительную функции мочевого пузыря, что приводит к учащенному мочеиспусканию, дневному и ночному недержанию мочи.

Диагностика. Диагностика запора основана на анализе клинико-anamnestических данных, морфофункциональных, инструментальных и лабораторных методов исследования. Обследование начинают с целенаправленного опроса и осмотра пациента.

Из лабораторных методов исследования рекомендуется клиническое микробиологическое и паразитологическое исследования кала.

К традиционным методам исследования относятся: пальцевое исследование *per rectum* и исследование анального рефлекса. Рентгенологическое исследование толстой кишки проводят с целью изучения ее анатомо-физиологического состояния, выявления органических поражений. Для ограничения лучевой нагрузки у детей в последние годы стали применять ультразвуковое исследование толстой кишки. Метод позволяет с высокой точностью определить размеры просвета дистального отдела толстой кишки, толщину и послойное строение стенки, выраженность складчатости слизистой оболочки, нарушение гаустр, расположение и состояние зон постоянных сфинктеров.

Эндоскопические исследования (колоноскопия, ректороманоскопия) у детей с хроническим запором проводятся для определения состояния слизистой оболочки толстой кишки, они позволяют объективно оценить характер и протяженность патологического процесса. Объективным методом диагностики состояния слизистой оболочки кишки является гистологическое исследование. Последнее дополняется гистохимическим исследованием тканевой ацетилхолинэстеразы в биоптатах, что дает возможность провести дифференцированную диагностику между функциональным мегаколоном и болезнью Гиршпрунга. При функциональных нарушениях толстой кишки, в частности, при функциональном мегаколоне, эта реакция отрицательная. При врожденном аганглиозе — положительная [6].

Функциональные методы включают тонометрические (сфинктерометрия, баллонометрия, манометрия, электромиография и т.д.) исследования. В последние годы параллельно с этими методами при диагностике функционального запора используются радионуклидные исследования. Перспективными методами можно назвать электроколасцинтиграфию и сцинтидефекографию. Чтобы поставить правильный диагноз, требуется комплексное обследование ребенка, которое позволяет исключить другие заболевания, сопровождающиеся запором.

Лечение. Лечение запора у детей комплексное. Медикаментозная терапия должна рассматриваться как вспомогательный, но не основной компонент терапев-

тических мероприятий. При лечении запора в первую очередь следует нормализовать режим дня и дефекации ребенка. Родителям нужно объяснить, насколько важно соблюдение здорового режима дня. Исключение «перекусов», еды во внеурочное время — все это способствует лечению запора. Режим дефекации включает в себя высаживание ребенка на горшок строго в одно и то же время (даже если у него нет позыва на дефекацию).

Наиболее физиологичной является дефекация в утренние часы после завтрака. Очень важно, чтобы этот процесс не вызывал у ребенка отрицательных эмоций — горшок должен быть удобным, теплым, ребенка нельзя подгонять и ругать во время дефекации.

Следующий этап предполагает коррекцию пищевого рациона. Питание должно быть дробным (5–6 раз в день). К продуктам, усиливающим моторную функцию толстой кишки и способствующим ее опорожнению, относятся черный хлеб, хлеб с отрубями; сырые овощи и фрукты, особенно дыни, морковь; овощи после кулинарной обработки (тыква, кабачки, свекла, морковь); сухофрукты, особенно чернослив, курага, инжир; овсяная крупа; мясо с большим количеством соединительной ткани (сухожилия, фасции); соленья, маринады, соки, газированные минеральные воды, квас, компоты; кисломолочные продукты; варенье, мед; растительное масло; холодная пища. Не рекомендуется включать в диету продукты, задерживающие опорожнение кишечника: бульоны, протертые супы, каши-«размазни» (рисовую, манную), кисели, компоты из груш, айвы, черники, крепкий чай, кофе, вяжущие фрукты (груша, айва, гранат).

Важную роль в лечении запора играет активный образ жизни ребенка. В ежедневную зарядку необходимо включать комплекс упражнений, направленных на нормализацию работы толстой кишки. Для укрепления брюшного пресса рекомендуется глубоко втягивать живот и медленно его отпускать, считая до 10. Это упражнение лучше повторять до 5 раз в день. Для укрепления тазового дна следует поднимать колени в положении сидя или лежа со свободной свисающей другой ногой и оттяжкой бедра поднимаемого колена как можно дальше. Такое положение нужно удерживать короткое время, после чего медленно опускают ногу. Каждой ногой выполняют 5–10 таких движений. Упражнение, способствующее стимуляции эвакуации стула, — толчки животом: вдохнуть воздух, втягивая живот, затем «выбросить» живот вперед и одновременно выдохнуть. Повторять до 10 раз перед каждой ожидаемой эвакуацией стула.

Достаточно сложная проблема при лечении хронического запора у детей — выбор слабительного средства. Их классифицируют по механизму действия [18]:

- 1) увеличивающие объем кишечного содержимого (отруби, семена, синтетические вещества);
- 2) размягчающие каловые массы (жидкий парафин);
- 3) осмотические слабительные:
 - полиэтиленгликоль (макрогол);
 - слабоабсорбируемые ионы (магния сульфат, магния карбонат, гидроксид магния; фосфат натрия, сульфат натрия);
 - многоатомные спирты (сорбитол, маннитол, глицерол);
- 4) слабоабсорбируемые ди- и полисахариды (пребиотики со слабительным эффектом):
 - лактулоза (имеет также осмотические свойства);
 - олигосахариды (эффективны в больших дозах);

Таблица. Токсичность различных групп слабительных средств [17, 19]

Группа	Вещество	Действие на культуру клеток животных и самих животных	Действие на культуру клеток человека и самого человека
Антрагликозиды	Сенна	Развитие опухоли Генотоксичное	Не известно
	Алоэ	Цитотоксичное Канцерогенное Генотоксичное	Цитотоксичное
Дифенилы	Фенолфталеин	Множественные канцерогенные эффекты	Не известно
	Бисакодил	Уролитиаз и нарушения пролиферации клеток	Воспаление
	Пикосульфат натрия	Вакуолизация, жировая дегенерация, некроз, уменьшение скорости митоза клеток	Подозрение на аналогичное действие (см. действие на животных)

5) средства, усиливающие секрецию или непосредственно влияющие на эпителиальные, нервные или гладкомышечные клетки (раздражающие или контактные слабительные):

- поверхностно-активные вещества;
- желчные кислоты;
- дифенолы (фенолфталеин, бисакодил, алоэ, пикосульфат натрия);
- рицинолевая кислота (касторовое масло);
- антрахиноны (сенна, крушина, алоэ).

При лечении хронического запора у детей не рекомендуется применять слабительные препараты, усиливающие моторику кишки и тормозящие абсорбцию воды и солей из кишечника (антрагликозиды, производные фенолфталеина, касторовое масло, солевые слабительные, натрия пикосульфат) из-за большого количества побочных действий и осложнений (см. табл.). Длительное использование этих препаратов приводит к привыканию и, как следствие, — необходимости постоянно повышать дозы. Кроме того, у детей развиваются такие осложнения, как схваткообразные боли в нижней половине живота, нарушение водно-электролитного обмена, токсическое поражение печени и почек, эндокринные расстройства, дисбактериоз кишечника и др. Препараты, содержащие антрагликозиды, при длительном применении вызывают сначала повреждение слизистой оболочки, а затем и мышечного слоя толстой кишки с возможной его атрофией, что усугубляет течение запора. Солевые и масляные слабительные при длительном применении снижают всасывание жирорастворимых витаминов А, D, К, Е.

Таким образом, для лечения запора имеется широкий спектр групп препаратов, из которых следует выбрать наиболее правильную с точки зрения их безопасности. К препаратам выбора у детей относятся осмотические слабительные (например, макрогол).

Слабительным препаратом, актуальным для применения в педиатрии является макрогол 4000 — Форлак (Ипсен Фарма, Франция) — высокомолекулярное вещество, которое не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и не подвергается метаболизму. Механизм действия препарата макрогол 4000 заключается в образовании водородных связей с молекулами воды; за счет этого увеличивается объем жидкости в кишечнике, что приводит к наводнению кала, увеличению его объема и, как

следствие, — усилению его перистальтики; а результатом становится физиологичная дефекация. Для достижения стойкого эффекта Форлак желательно применять курсом длительностью 10–14 дней. Максимально разрешенная продолжительность приема — 3 мес, при этом привыкание не развивается. Препарат выпускают в 2 дозировках — 4 и 10 г в саше (одноразовые пакетики). В дозе 4 г Форлак разрешен к применению у детей с 6-месячного возраста. Многочисленные исследования свидетельствуют, что макрогол 4000 является достаточно эффективным и безопасным препаратом, нормализующим стул и улучшающим самочувствие детей при запоре [18].

Другим слабительным, широко применяемым в педиатрии, является синтетический дисахарид лактулоза — классический пребиотик с мягким слабительным действием. Являясь пребиотиком, лактулоза метаболизируется толстокишечной сахаролитической микрофлорой с образованием молочной кислоты и КЦЖК. Благодаря изменению pH и увеличению биомассы микрофлоры обеспечивается умеренно выраженный слабительный эффект. В качестве пребиотика лактулозу можно назначать в течение нескольких месяцев в определенной дозировке, но пребиотические свойства в то же время обуславливают отсутствие четкой зависимости между дозой и эффектом лактулозы как слабительного средства, что требует титрования дозы в сторону увеличения. Это связано с усиленной пролиферацией сахаролитической микрофлоры и необходимостью дополнительных количеств пищевого субстрата, каким является лактулоза. Пребиотические свойства определяют и основной побочный эффект лактулозы — метеоризм.

В Центре патологии органов пищеварения Московского НИИ педиатрии и детской хирургии наблюдалось 27 детей в возрасте с 1 года до 15 лет, страдающих хроническим запором (16 — компенсированными и 11 — субкомпенсированными). Все дети получали макрогол 4000 по 1–2 пакетика (4–20 г — в зависимости от возраста) 1 раз в сут в течение 14 дней. До лечения у 5 (19%) детей стул наблюдался 1 раз в 2 дня, у 13 (48%) — 1 раз в 3 дня и у 9 (33%) детей — 1 раз более чем в 3 дня. На 3-й день после начала терапии у 10 (37%) детей отмечен нормальный стул (ежедневный или 1 раз в 36 ч), у 7 (26%) детей стул был 1 раз в 2 дня, у 6 детей (22%) — 1 раз в 3 дня.

Рис. 1. Динамика частоты стула до, в процессе и через 2 недели после приема препарата макрогол 4000

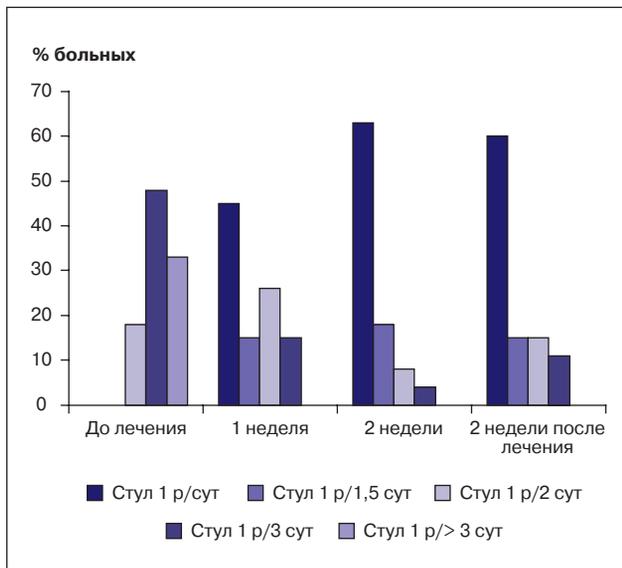
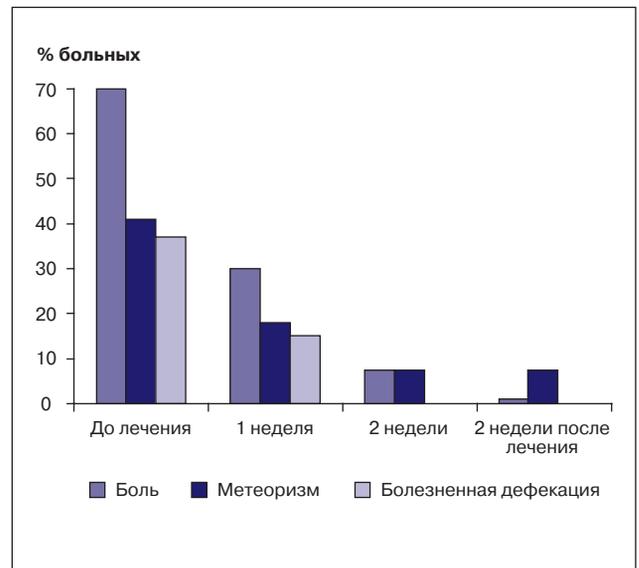


Рис. 2. Динамика симптомов запора до, в процессе и через 2 недели после приема препарата макрогол 4000



У 4 (15%) детей стула не было и на 3-й день лечения (рис. 1). При этом все 4 ребенка были из группы детей с субкомпенсированным запором. На 7-й день лечения стул нормализовался у 16 (59%) детей, у 11 (41%) обследованных сохранялся запор до 2–3 дней. Через 2 нед на фоне терапии нормальный стул наблюдался уже у 22 (82%) детей и только у 5 (18%) обследованных сохранялся запор, — все они были из группы с субкомпенсированным запором. В течение 2 нед после отмены препарата описанная картина у них сохранялась, и только у 2 детей возобновились запоры продолжительностью до 2–3-х дней.

Надо отметить, что до лечения у 19 (70%) детей наблюдались боли в животе, у 11 (41%) — метеоризм и у 10 (37%) — болезненные явления или ощущения неполного опорож-

нения при дефекации (рис. 2). Уже на 7-й день терапии отмечена положительная динамика. Боль сохранялась только у 8 (30%) детей, метеоризм — у 5 (18%), болезненные явления при дефекации или ощущение неполного опорожнения — у 4 (15%). Через 2 нед на фоне лечения практически у всех детей отсутствовали жалобы (только у двоих наблюдались боли в животе и 2 ребенка жаловались на наличие метеоризма). В течение 2 нед после отмены препарата только у 1 ребенка отмечены боли, которых не было при приеме препарата.

Таким образом, курсовое применение препарата макрогол 4000 (Форлак) при хроническом запоре является эффективным и безопасным, обеспечивает нормализацию стула, улучшение самочувствия и характеризуется хорошей переносимостью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капустин В.А., Хавкин А.И., Изачик Ю.А. Функциональные заболевания органов пищеварения у детей. Опыт альтернативного чтения. — Алма-Ата, 1994. — 191 с.
- Rendtorf R., Kashgarian M. Stool patterns of healthy adult males // *Dis. Colon Rectum*. — 1967. — № 10. — P. 222–228.
- Баранов А.А., Климанская Е.В. Заболевания органов пищеварения у детей (тонкая и толстая кишка). — М., 1999. — 210 с.
- Потапов А.С., Полякова С.И. Возможности применения лактулозы в терапии хронического запора у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2003. — Т. 2, № 2. — С. 65–71.
- Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. — М.: Правда, 2000. — 72 с.
- Бельмер С.В., Хавкин А.И. Гастроэнтерология детского возраста. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 360 с.
- Benninga M.A. Constipation and faecal incontinence in childhood. — Stockholm, 1998.
- Faust G. Chronische obstipation im alter, konsensuspapier der deutschen gesellschaft fur geriatric // *Fortschritte Medizin*. — 1999. — V. 117, № 14. — P. 39–42.
- Thompson W., Lonqstreth G., Drossman D. Functional bowel disorders and functional abdominal pain // *Gut*. — 1999. — V. 45 (Suppl. II). — P. 43–47.

- Yamada T., Alpers D., Laine L. Textbook and atlas of gastroenterology (on CD-ROM). — Lippincott Williams&Wilkins, 1999.
- Хавкин А.И., Жихарева Н.С., Рачкова Н.С. Хронические запоры у детей // *Лечащий врач*. — 2003. — № 5. — С. 42–44.
- Wyman J. Variability of colonic function in healthy subjects // *Gut*. — 1978. — № 19. — P. 146–150.
- Heaton K., Radvan J., Grippe H. et al. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study // *Gut*. — 1992. — V. 33. — P. 818–824.
- Stendal C. Practical guide to gastrointestinal function testing. — Amsterdam, 1994.
- Whitehead W., Chaussade S., Corazziari E. et al. Report of an international workshop on management of constipation // *Gastroenterol. Int.* — 1991. — V. 3. — P. 99–113.
- Хавкин А.И., Мухина Ю.Г., Бельмер С.В. Гастроэнтерология. — М.: Медпрактика-М, 2008. — 776 с.
- Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives // *Medical Science Monitor*. — 2000. — V. 6, № 3. — P. 618–628.
- Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. — М.: ФСП, 2006. — 424 с.
- Kamm M., Lennard-Jones J. Constipation. — Bristol (USA), 1994. — 402 p.

О.А. Громова

Ивановская государственная медицинская академия
Российский сотрудничающий центр института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

Рецептура витаминных комплексов, восполняющих физиологические потребности в витаминах у детей

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 21.10.2009 г., **принята к печати:** 07.12.2009 г.

Технический прогресс избавил человека от тяжелого физического труда и больших энергозатрат. Это, в свою очередь, привело к необходимости уменьшить объем потребляемой пищи. Вместе с тем, потребность в витаминах осталась на прежнем уровне. Максимальное количество витаминов, которое потребляет организм, обусловлено генетически. Сохраняются причины, которые способствуют развитию гиповитаминозных состояний у детей, особенно школьников. Ускоренный метаболизм, вызванный ростом организма, зачастую неизбежные стрессы, не всегда сбалансированное питание, чрезмерные умственные нагрузки и прочее способствуют развитию состояний, при которых обычные дозы поступающих с пищей витаминов становятся неадекватными. За последние 20 лет практически не обнаруживается детей, оптимально обеспеченных всеми витаминами. У большинства (до 70%) наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов независимо от возраста, времени года и места проживания. В педиатрии витамины используются не только для поддержания собственно гомеостаза, но и для инициации всей программы развития ребенка. Организм школьника постоянно нуждается в дополнительном количестве витаминов, и принимать их надо на протяжении длительных отрезков времени, независимо от времени года и полноценности пищевого рациона. Своевременное применение витаминно-минеральных комплексов обеспечивает существенный профилактический эффект в отношении гиповитаминозов.

Ключевые слова: дети, витамины, питание, профилактика.

O.A. Gromova

Ivanovo State Medical Academy
Russian Collaborating Center of Institute of Microelements, UNESCO, Moscow

Formulation of vitamin complexes, supplying physiological needs in vitamins in children

Technological progress saved human from hard physical work and big expenditures of energy. It was resulted in need to decrease the volume of consumed food. But need in vitamins remained on the former level. Maximal volume of vitamins, which organism use, is conditioned on the level of genes. The reasons, allowing a development of state of hypovitaminosis especially in schoolchildren, remain. Increased metabolism, induced by the growth of organism, frequently inevitable stress, sometimes unbalanced nutrition, hard intellectual loads, etc., can lead to the development of the states, which need increased doses of vitamins. Observations during last 20 years showed that there is no almost any child, whose provision with vitamins can be estimated as optimal. In most children (up to 70%) the combined deficiency of three and more vitamins is detected, independently of their age, time of year and place of living. Pediatricians use vitamins not only for the maintenance of homeostasis itself, but for the initiation of all program of child's development. Schoolchild's organism needs additional volume of vitamins all the time, and they should be administrated during prolonged periods of time, independently of time of the year and adequacy of diet. Timely administration of vitamins and minerals complexes provides significant prophylactic of hypovitaminosis.

Key words: children, vitamins, nutrition, prophylaxis.

Витамины — это не лекарства, а незаменимые пищевые вещества! Большинство известных витаминов входит в состав ферментов, которые состоят из двух частей: крупномолекулярной белковой части — апофермента, и низкомолекулярной, небольшой по размеру небелковой части, так называемого кофермента или протетической группы. Эта часть и является «рабочим органом» фермента, его каталитическим центром, определяющим участие в метаболизме. Коферменты организм синтезирует из витаминов, которые поступают с пищей в готовом виде.

Технический прогресс избавил человека от тяжелого физического труда, больших энергозатрат. Это, в свою очередь, привело к необходимости уменьшить объем и калорийность потребляемой пищи. Вместе с тем, потребность в витаминах осталась на прежнем уровне. Более того, максимальное количество витаминов, которое потребляет организм, генетически детерминировано. «Лишнее» организм не примет или выделит. Помимо суточных норм есть еще и безопасные верхние уровни потребления [1]. Важную роль в обеспечении здоровья ребенка и его умственного развития играют оптимальный возраст родителей при зачатии ребенка (20–30 лет), здоровый образ жизни матери до и во время беременности, полноценное

витаминизированное питание, обогащенное микроэлементами, эссенциальными полиненасыщенными жирными кислотами и пр. [2]. Таким образом, можно говорить о целом новом классе пищевых веществ — микронутриентах, а не только о витаминах — важных и необходимых (табл. 1).

Весьма важное значение для полноценного развития ребенка имеет также сбалансированное питание. Поскольку в продуктах питания, как правило, витаминов очень мало, современным считается такой подход к питанию, который предполагает употребление специализированных продуктов обогащенных микронутриентами дополнительно. Так, при обследовании 454 детей в возрасте 7–8 лет было установлено, что систематическое применение в питании молока, обогащенного витаминами и микроэлементами, способствовало улучшению памяти у детей, нормализации роста и показателей содержания отдельных нутриентов в сыворотке крови [3]. Кроме того, на примере 433 школьников с бронхиальной астмой в сравнении с 537 здоровыми детьми было отмечено, что у больных детей существенно понижен уровень витамина А сыворотке крови ($19,4 \pm 1,1$ против $28,9 \pm 0,9$ мг/дл; $p < 0,001$) [4].

Таблица 1. Виды витаминов и витаминоподобных веществ

Витамины	Наименование	Другие названия
ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ		
Витамин В ₁	Тиамин	Аневрин, бери-бери витамин
Витамин В ₂	Рибофлавин	Стимулятор роста, витамин G, лактофлавин
Витамин РР	Кислота никотиновая	Ниацин, антипеллагрический витамин, витамин В ₃
Витамин В ₅	Кислота пантотеновая	Антидерматитный, пантотен, витамин В _x
Витамин В ₆	Пиридоксин	Адермин, фактор Y
Витамин В ₁₂	Цианкобаламин	Антианемический витамин
Витамин В _c	Кислота фолиевая	Фолацин, антианемический витамин
Витамин С	Кислота аскорбиновая	Противоцинготный витамин
Витамин Р	Биофлавоноиды	Флавоноиды, капилляроукрепляющий витамин
Витамин Н	Биотин	
ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ		
Витамин А	Ретинол	Аксерофтол, антиксерофтальмический витамин
Витамин D ₂	Эргокальциферол	Антирахитический витамин
Витамин D ₃	Холекальциферол	Антирахитический витамин
Витамин Е	Токоферол	Антистерильный витамин, витамин размножения
Витамин К	Нафтохиноны	Антигеморрагический витамин
Витамин К ₁	Филлохинон	Антигеморрагический витамин
Витамин К ₂	Менахинон	Антигеморрагический витамин, фарнохинон
ВИТАМИНОПОДОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ		
Холин	Липоевая кислота	
Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты	Оротовая кислота	
Миоинозит (син. инозит, мезоинозит)	Витамин В ₁₅ (син. пангамовая кислота)	
Витамин U	Карнитин	

Сохраняются причины, которые способствуют развитию гиповитаминозов у детей, особенно школьников. Ускоренный метаболизм, обусловленный ростом организма, зачастую неизбежные стрессы, не всегда сбалансированное питание, чрезмерные умственные нагрузки способствуют развитию состояний, при которых обычные дозы поступающих с пищей витаминов становятся неадекватными [5, 6].

По данным сотрудников Института питания РАМН, недостаточное содержание витаминов группы В выявляется у 20–90% обследованных школьников. За годы обследований практически не обнаруживается детей, обеспеченных всеми витаминами оптимально. У большинства (до 70%) наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов независимо от возраста, времени года и места проживания. Повышенная утомляемость, слабость, снижение работоспособности могут быть следствием дефицита витаминов С, В₁, В₂, В₁₂, А, Е; раздражительность и беспокойство — витаминов С, В₁, В₆, В₁₂, РР и биотина, высокая восприимчивость к инфекциям — витаминов С и А; бессонница — витаминов В₆ и РР.

В педиатрии витамины используются не только для поддержания гомеостаза и инициации программы развития ребенка. Например, дефицит витамина А задерживает развитие тканей, что может проявляться недостаточным ростом ребенка.

Диагноз гиповитаминоза поставить не просто, поскольку при гиповитаминозах мало специфических симптомов. Организм нуждается в дополнительно принимаемых к пище витаминах постоянно, и принимать их надо на протяжении длительных отрезков времени, независимо от времени года и полноценности пищевого рациона. Своевременное применение витаминно-минеральных комплексов (ВМК) обеспечивает хороший профилактический эффект. Однако в ряде случаев, в частности, при дефиците железа, йода, цинка, витаминов D и А, лечение до определенной степени корригирует нарушения, но к 4–7 годам у таких детей часто определяется симптомокомплекс «функциональной изоляции» в виде нерешительности, боязни чужих людей, сниженной психической активности, нежелания принимать участие в играх и т. д. [7].

Лечебный эффект витаминотерапии при гиповитаминозах у детей и подростков подтвержден многочисленными исследованиями как в России, так и за рубежом.

При создании новых витаминных и витаминоподобных препаратов нашли применение следующие технологические приемы:

- модификация молекулы (химико-физическим путем несколько видоизменяется, модифицируется молекула витамина, в результате чего получается новое соединение с полезными качествами, которые не были присущи исходной форме);
- органический синтез новых витаминных и витаминоподобных препаратов, не имеющих аналогов в природе (аскорбат платины — соединение платины с аскорбатом — новое соединение с противоопухолевыми свойствами, которые не присущи исходному витамину);
- новый дизайн (подбирается рецептура витаминов, микроэлементов, микронутриентов с заданными свойствами — витамины и микроэлементы для лечения диабета, комплексы для повышения способности к обучению, препятствующие избыточному весу и т. д.).

Также можно говорить и о трех поколениях витаминных препаратов. Первое поколение: *моноформы* (например, фолиевая кислота или аскорбиновая кислота); второе поколение *комплекс витаминеров* — (например витаминеры

витамина В₉ — фолиевая кислота, тетрагидрофолат; витаминеры витамина С — аскорбиновая кислота в комплексе с аскорбатом кальция); третье поколение — *комплексы витаминов с микроэлементами и витаминоподобными веществами, другими эссенциальными микронутриентами*.

Несомненно, важен индивидуальный и возрастозависимый подход в проведении витаминотерапии в педиатрии. Так, препараты линейки Пиковит разработаны в зависимости от возраста и потребностей детского организма: для детей в возрасте 1–3 лет — сироп, 4–7 лет — жевательные таблетки, 7–14 лет — таблетки, покрытые оболочкой (Пиковит форте). Все компоненты в этих препаратах не превышают суточную потребность в микронутриентах у детей. Препарат является адекватным дополнением к питанию, оптимизируя поступление витаминов А, D₃, С, витаминов группы В.

Входящий в состав препарата холекальциферол — витамин D₃ — обеспечивает его преимущества перед ВМК, включающими эргокальциферол — витамин D₂. При недостаточной инсоляции в осенне-зимний период дотация витамина D₂ менее эффективна, т. к. требует солнечного света для активации и трансформации в D₃. Именно витамин D₃, синтезируемый в коже под действием солнечной энергии или поступающий в готовом виде в составе ВМК играет важную роль в поддержании баланса кальция. И здесь важно отметить, что Пиковит таблетки, покрытые оболочкой, дополнительно содержит соли кальция и фосфора.

Пиковит сироп для детей в возрасте 1–3 года это концентрированные, густые водные растворы с лекарственными веществами, витаминами с микроэлементами, экстрактами, настойками, плодово-ягодными соками и пр. Сахарный сироп с концентрацией сахара 60–64% обладает бактериостатическим действием. В таком растворе достаточно высокое осмотическое давление и микроорганизмы в нем быстро обезвоживаются и гибнут. Кроме сахарозы для корригирующего эффекта при необходимости используется 70% водный раствор сорбита, ксилита и других веществ, но в этом случае необходимо такой раствор загустить, добавляя натрия альгинат и другие вещества.

Широкое распространение получили сиропы, содержащие витамины и микроэлементы. Лекарство в виде сиропа удобно давать детям. В отличие от таблеток или капсул, детские сиропы обладают приятным вкусом и запахом. Физиологические дозы витаминов — обязательная часть натурального природного окружения человека. Распространенные гиповитаминозы и значительно более редко встречающиеся гипертитаминозы нарушают тонкий природный баланс.

Витамина В₆ (пиридоксин) и соответствующий кофактор — пиридоксаль фосфат — важны для регуляции обмена веществ у детей. В организме пиридоксин трансформируется в пиридоксальфосфат, необходимый для активности более чем 120 ферментов. Эти ферменты участвуют в различных процессах, таких как энергетический обмен, биосинтез, внутриклеточная сигнализация и т. д. (рис. 1).

Один из пиридоксин-зависимых клеточных белков — ДОФА декарбоксилаза. Этот фермент синтезирует ключевые нейромедиаторы дофамин и серотонин. Эти нейромедиаторы регулируют процессы возбуждения-торможения ЦНС. Дефицит активности этого фермента приводит к задержке развития, вегетативным дисфункциям, гипотонии и гипокинезии. Другими словами, дефицит пиридоксина практически эквивалентен дефициту активности многочисленных ферментов, в т. ч. ДОФА декарбоксила-

зы. Дефицит витамина В₆ часто обнаруживается у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, аутизмом, депрессией, вегетативной дистонией. Он чаще встречается у детей и подростков, вставших на путь наркомании и алкоголизма.

Низкий уровень пиридоксальфосфата в крови является фактором риска развития атеросклероза и анемии. Витамин В₆ выступает синергистом цинка в регуляции аминокислотного обмена. В целом, пиридоксальфосфат участвует в следующих процессах азотистого обмена: трансаминирование, дезаминирование и декарбок-селирование аминокислот; превращения триптофана; превращения серусодержащих и оксиаминокислот и др. Кроме этого пиридоксин улучшает использование организмом ненасыщенных жирных кислот (баланс жиров в крови — антиатеросклеротическое воздействие), благотворно влияет на функции нервной системы, печени, кроветворение. Гиповитаминоз может возникнуть при повышенной потребности в нем организма. Например, если ребенок посещает спортивную школу, то большая физическая нагрузка — прямое указание на то, что доза витамина В₆ должна быть адекватной!

Еще одна проблема современности — перегрузка мясной пищей — также перегружает возможности обезвреживающей системы с самого детства! Длительный избыток в питании белков, богатых триптофаном, метионином, цистеином; неправильное искусственное вскармливание детей, прием антибиотиков, которые подавляют обмен пиридоксина в организме — условия для формирования глубокого дефицита витамина В₆.

Нередко дефицит пиридоксина сопровождается дефицитом магния. У детей развиваются сухие дерматиты в области носогубной складки, над бровями, около глаз, иногда на шее и волосистой части головы. Реже возникает хейлоз с вертикальными трещинами губ, а также ангулярный стоматит, глоссит. Нередки конъюнктивиты, полиневриты верхних и нижних конечностей.

Суточная потребность в пиридоксине для человека точно не установлена, поскольку он синтезируется микрофлорой кишечника в количествах, частично покрывающих

потребности в нем организма. Косвенные расчеты показывают, что подростки должны получать в сутки не менее 1,5–2 мг витамина В₆.

Фолаты (витамин В₉, птероилглутаминовая кислота, фолацин, тетрагидрофолат), фолиевая кислота (химическое наименование: птероил-глутаминовая кислота; рис. 2) относятся к витаминам группы В. Термин «фолаты» используется для обозначения всех членов семейства соединений, в которых птероевая кислота связана с одной или более молекул L-глутамата. Фолиевая кислота участвует в метаболизме пуриновых и пиримидиновых оснований, ДНК и РНК, белков, аминокислот (метионина, серина, гистидина), холина. Фолаты стимулируют пластические процессы в органах, особенно эритро-, лейко- и тромбопоэз. Физиологические уровни фолатов оказывают антиатеросклеротическое, онкопротекторное и ноотропное действие. Нарушение обмена фолатов и пищевой дефицит фолатов приводит к снижению интеллектуальных возможностей ребенка, повышает возможность возникновения ранних форм тромбозов. С одной стороны, фолаты необходимы для роста и деления клеток. С другой стороны, дефицит фолатов связан с увеличением вероятности дефектов ДНК, включая увеличение числа спонтанных мутаций, замедление репарации (ремонта) ДНК и нарушения метилирования [8].

Избыток фолиевой кислоты приводит к частичному блокированию метаболизма эндогенных фолатов. Этот парадоксальный эффект обусловлен тем, что фолиевая кислота не является широко распространенным эндогенным фолатом в организме человека и продукты ее биотрансформации могут вмешиваться в фолатный метаболизм. Помимо упомянутых ранее взаимодействий с фолат-рецептором, избыток фолиевой кислоты может ингибировать ферменты метаболизма фолатов. Например, дигидрофолат, образующийся из фолиевой кислоты, является сильным ингибитором фермента метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), опосредующего взаимопревращения метил-ТГФ и метилен-ТГФ. Ингибирование этого фермента имеет эффект схожий с эффектом полиморфизма 677 С/Т в гене MTHFR, соответствующего

Рис. 1. Участие пиридоксина в энергетическом обмене и метаболизме

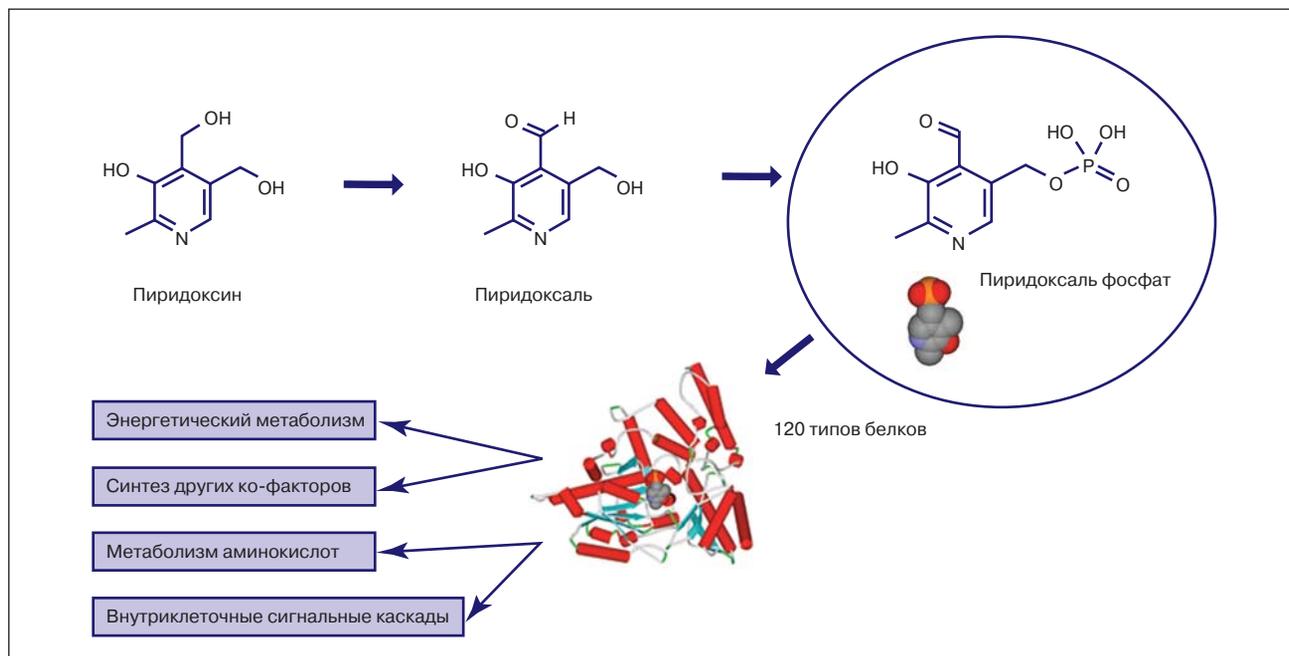
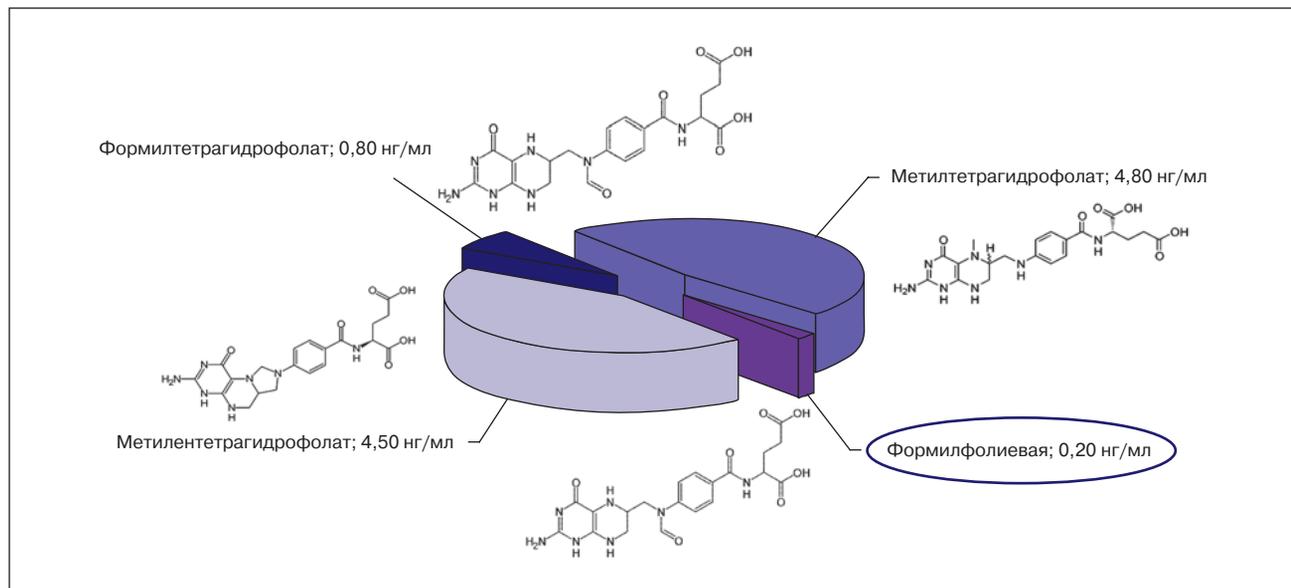


Рис. 2. Основные формы фолатов в организме человека



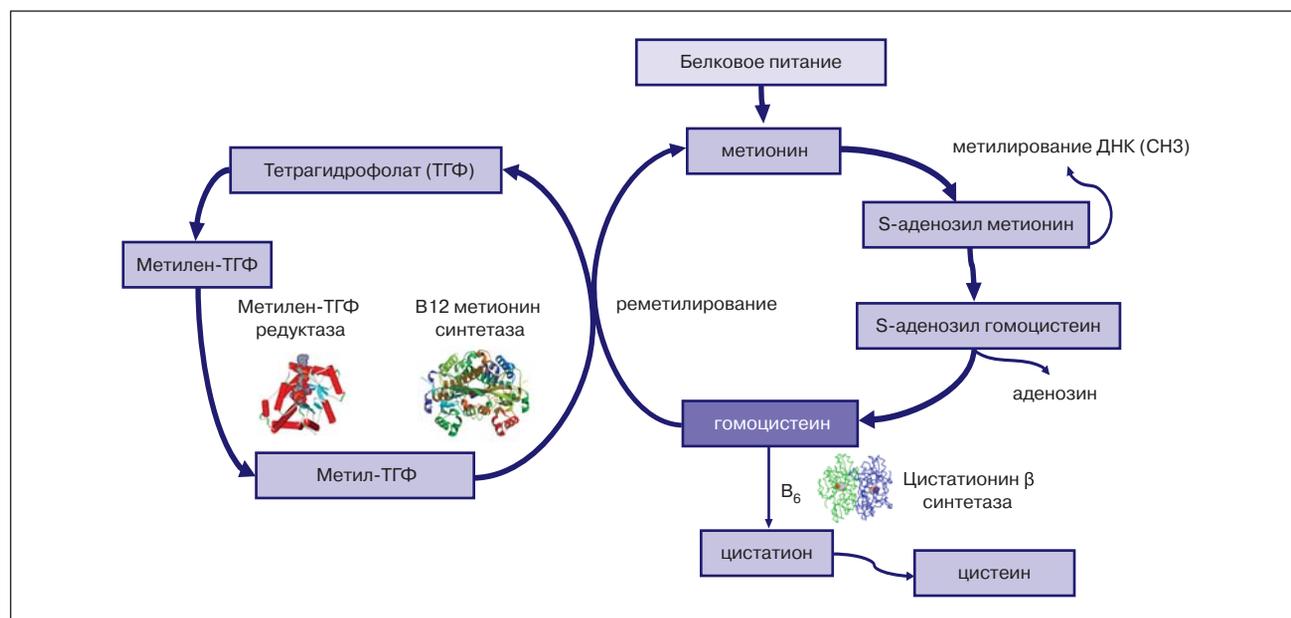
т.н. термолабильной форме фермента. Ингибирование MTHFR ведет к ослаблению интенсивности биотрансформаций в цикле фолатов [8]. Такая форма фермента для детей опасна в плане прогноза. Для девочек в будущем высок риск невынашивания плода, тромбозов, патологических родов. Для мальчиков — ранние тромбозы, смерть от инсульта в молодом возрасте. И те и другие, как правило, хуже учатся и нуждаются в поддержке фолатами всю жизнь!

Влияя на метилирование ДНК, фолиевая кислота играет важное значение в процессах деления клеток, что особенно важно для тканей, клетки которых активно пролиферируют и дифференцируются (кровь, эпителий). Биотрансформации фолиевой кислоты сопряжены

с трансформациями аминокислоты метионина, поступающей с избытком белковой пищи (мясо, творог, яйца). Цикл трансформаций метионина включает гомоцистеин, метионин, S-аденозилметионин и S-аденозилгомоцистеин (рис. 3). Именно S-аденозилметионин влияет на метилирование ДНК, опосредуя, таким образом, большую часть биологических эффектов фолатов [8].

У детей с врожденными дефектами генов метаболизма фолатов и обмена гомоцистеина (в частности, генов MTHFR, MTRR, CBS и др.) и получающих диету, перенасыщенную метионином (мясо, яйца, кофе, творог), замедлено обезвреживание гомоцистеина, особенно в головном мозге (см. раздел, посвященный витамину B₆, также задействованный в обезвреживании метионина и гомо-

Рис. 3. Цикл трансформаций фолатов, метионина и гомоцистеина



Примечание.
ТГФ — тетрагидрофолат.

цистеина). Если педиатр выявляет преимущественно мясной тип питания у ребенка — он должен задуматься о (1) необходимости назначить нутриенты, которые помогут ребенку обезвредить продукты метаболизма белков и (2) объяснить ребенку и его родителям все последствия такого однообразного питания. Хроническая гипергомоцистеинемия для таких детей крайне токсична, и прежде всего, для головного мозга: увеличивается гибель нейронов, приводит к десенситизации НМДА-рецепторов, увеличивается дефицит/активность супероксид дисмутаза, что приводит к снижению когнитивных способностей. Следует отметить очень низкую способность головного мозга к обезвреживанию гомоцистеина — около 20% от возможностей печени [8]. Для диагностики дефицита фолатов может быть использован ряд диагностических тестов (табл. 2).

Степень всасывания и утилизации фолатов и фолиевой кислоты зависит от характера пищи, способа ее приготовления и состояния ЖКТ. Такие продукты как печень, дрожжи, листовые овощи (шпинат, петрушка, салат-латук, перо лука и др.) содержат наибольшие количества фолиевой кислоты. Однако, ускоренные технологии выращивания листовых овощей не позволяют растениям накапливать фолиевую кислоту в достаточной мере. Тепловая обработка продуктов способствует дальнейшим потерям фолатов и фолиевой кислоты. Поэтому целесообразно в дополнение к обычному питанию детей назначать Пиковит или другой ВМК, содержащий физиологическую дозу фолатов.

Витамин В₁₂. Витамин В₁₂ — это первое природное соединение, в составе которого был выявлен кобальт. В 1925 г. начато лечение пернициозной анемии сырой печенью и лишь в 1948 г. было выделено антианемическое вещество в чистом виде — витамин В₁₂. Только в 1955 г. Д. Ходжкин расшифровала его структуру и пространственную конфигурацию; за это ей в 1964 г. была присуждена Нобелевская премия. Это витамин, который покрывает и потребности ребенка в кобальте.

Термин «витамин В₁₂» имеет собирательное значение — это группа кобальтсодержащих корриноидов, выполняющих важнейшую роль в реакциях трансметилирования (С₁-переноса). Ведущими реакциями трансметилирования, происходящими с участием В₁₂, является синтез тимидина (синтез ДНК) и метионина из гомоцистеина. Метионин необходим для превращения фолиевой кислоты в фолиновую, последняя же, обеспечивает нормобластический тип кроветворения. Кроме того, В₁₂ обеспечивает синтез липопротеинов в миелиновой ткани, глутатиона. Поэтому дефицит В₁₂ сопровождается развитием мегалобластической анемии, неврологических расстройств (фуникулярный миелоз), нейтропенией. Иммунодефицит при недостаточности В₁₂ связан с обра-

зованием гиперсегментированных нейтрофилов, малоустойчивых к «дыхательному взрыву», который необходим для уничтожения внутриклеточных бактерий и вирусов.

В₁₂-гиповитаминоз характеризуется повышенной утомляемостью, головными болями, головокружением при ходьбе, одышкой при физической нагрузке, снижением аппетита, бледностью с легким желтушным оттенком кожных покровов, чувством онемения и ползания мурашек по телу. Однако чаще гиповитаминоз В₁₂ у детей связан с гастритом с пониженной кислотообразующей функцией и энтеритом. Суточная потребность в витамине В₁₂ составляет около 1,5–3 мкг (0,003 мг).

Витамин В₁. Наряду с аминогруппой витамин В₁ содержит атомы серы. В химической структуре его содержатся два кольца — пиримидиновое и тиазоловое, соединенных метиленовой связью. Обе кольцевые системы синтезируются отдельно в виде фосфорилированных форм, затем объединяются через четвертичный атом азота. В превращении витамина В₁ в его активную форму — тиаминпирофосфат (ТПФ), называемый также тиаминдифосфатом (ТДФ), участвует специфический АТФ-зависимый фермент тиаминпирофосфокиназа, содержащаяся главным образом в печени и ткани мозга. Если витамин В₁ поступает с пищей в виде ТПФ, то пирофосфатная группа отщепляется от него под действием кишечных пирофосфатаз.

При отсутствии или недостаточности тиамина развивается тяжелое заболевание бери-бери, ранее широко распространенное в ряде стран Азии и Индокитая, где основным продуктом питания является рис. Специфические симптомы связаны с преимущественными нарушениями деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем, а также пищеварительного тракта. Рекомендуемые Институтом питания РАМН нормы суточного потребления тиамина для отдельных групп населения составляют от 1,2 до 2,2 мг.

Витамин В₂ (рибофлавин). Рибофлавин входит в состав флавиновых коферментов, являющихся в свою очередь простетическими группами ферментов ряда других сложных белков — флавопротеинов. Некоторые флавопротеины содержат прочно связанные неорганические ионы, в частности железо или молибден, способные катализировать транспорт электронов. В основе молекулы рибофлавина лежит гетероциклическое соединение изоаллоксазин (сочетание бензольного, пиразинового и пиримидинового колец), к которому в положении 9 присоединен пятиатомный спирт рибитол. Химическое название «рибофлавин» отражает наличие рибитола и желтой окраски препарата.

Организм ребенка активно использует рибофлавин при расщеплении белков с целью получения ферментов для транспортировки кислорода. При недостатке рибофла-

Таблица 2. Диагностические тесты дефицита фолатов (Громова О.А., 2009 г.)

Тест	Частота применения	Диагностическая значимость	Оценка результатов
Клинический анализ крови с подсчетом формулы	Часто	Средняя	Эритропения
Суммарные фолаты сыворотки	Часто	Средняя	7,2–15,4 нг/мл
Суммарные фолаты эритроцитов	Редко	Средняя	Нет данных
Гомоцистеин плазмы	Иногда	Высокая	М: 6,26–15 мкмоль/л Ж: 4,6–12,44 мкмоль/л
Сегментированные макроциты	Часто	Высокая	Появление в мазке

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 комплекс – жевательные таблетки, землянично-малинового вкуса рекомендованы детям от 3 лет и старше. 11 витаминов и 8 минералов поддержат Вашего ребенка в период интенсивного роста, при стрессе, повышенных физических и умственных нагрузках.

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.

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

Пиковит сироп – лекарственный препарат – рег.уд. № П № 013559/02 от 31.08.07
Пиковит Комплекс "БАД" – отпускается в аптеках без рецепта врача.
Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.9999.11.08 от 27.11.2008 г.
Пиковит таблетки, покрытые оболочкой – лекарственный препарат – рег.уд. № П № 013559/01 от 05.09.07
Пиковит Д – лекарственный препарат – рег. уд № П № 013771/01 от 07.12.2007
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.
Пиковит форте – лекарственный препарат рег. уд. № П № 013746/01 от 26.11.2007

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.

www.krka.ru



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

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

вина уменьшается количество окислительных ферментов, страдает окисление органических веществ, дающих энергию для роста и развития организма. Из-за этой особенности витамина его называют *водорастворимым витамином роста*.

Витамин В₂ участвует еще в построении зрительного пурпура, защищает сетчатку глаза от избыточного воздействия ультрафиолетовых лучей и вместе с витамином А обеспечивает нормальное зрение — остроту восприятия цвета и света, темновую адаптацию. Рибофлавин улучшает состояние нервной системы, кожи, слизистых оболочек, печени. Определенным образом он стимулирует кроветворение.

Типичным для детей проявлением В₂-гиповитаминоза являются ангулярный стоматит и хейлоз с трещинами в углах рта и на губах; шелушение кожи вокруг рта, на крыльях носа, ушах; глоссит, проявляющийся сглаженностью сосочков языка, изменением цвета языка до пурпурного с синеватым оттенком. Для гиповитаминоза В₂ характерно также медленное заживление кожных повреждений. При дефиците витамина В₂ может возникнуть васкулярный кератит с расширением сосудов конъюнктивы вокруг роговицы; нередко светобоязнь, слезотечение, нарушение зрения в темноте (гемералопия). Суточная потребность в рибофлавине составляет 1,7 мг; при тяжелой физической работе и при занятиях спортом потребность возрастает.

Витамин РР (никотиновая кислота, никотинамид). Этот витамин называют антипеллагрическим, поскольку он предотвращает развитие *пеллагры* (от итал. «*pelle agra*» — шершавая кожа). Никотиновая кислота представляет собой соединение пиридинового ряда, содержащее карбоксильную группу (никотинамид отличается наличием амидной группы). В организме никотиновая кислота превращается в амид кислоты никотиновой. Амид участвует в образовании коферментов — никотинамидадениндинуклеотида (НАД, кодегидраза I) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ, кодегидраза II). Эти ферменты участвуют в окислительных процессах, являясь акцепторами водорода (протонов) и электронов, т.е. выполняют роль промежуточных переносчиков электронов и протонов между окисляемым субстратом и флавиновыми ферментами. Никотиновая кислота влияет на процессы эритропоэза, замедляет свертываемость крови и повышает ее фибринолитическую активность,

нормализует секреторную и моторную функции желудка и кишечника, улучшает метаболизм сердечной мышцы, повышает микроциркуляцию и оксигенацию миокарда, усиливает его сократительную способность. В центральной нервной системе никотиновая кислота стимулирует тормозные процессы, ослабляя проявления неврозов, истерии. Витамин РР расширяет мелкие периферические сосуды, тем самым улучшая кровообращение и обмен веществ в коже и подкожных тканях.

Гиповитаминоз витамина РР может длительное время протекать латентно, без характерных клинических проявлений. В дальнейшем появляются вялость, депрессия, повышенная утомляемость, эпизодические головкружения и головная боль, раздражительность, нарушение сна, тахикардия с ощущениями сердцебиения, цианоз губ, лица, кистей, бледность и сухость кожи. Суточная потребность для подростков и взрослого человека составляет 18 мг.

Пантотеновая кислота (витамин В₃), от греческого «всюду или вездесущий». Гомопантотеновая кислота является природным гомологом пантотеновой кислоты и представляет собой соединение, в котором β-аланин заменен γ-аминомасляной кислотой. К дефициту витамина могут привести малое содержание в пище белков, жиров, витамина С, витаминов группы В, заболевания тонкого кишечника с синдромом мальабсорбции, а также длительное применение многих антибиотиков и сульфаниламидов. У больных появляются депрессия, жжение, покалывание, онемение пальцев ног, жгучие, мучительные боли в нижних конечностях, преимущественно по ночам. Кожа стоп становится красной. Искусственно вызванная недостаточность пантотеновой кислоты у добровольцев (с помощью специальной диеты и антагонистов соляной кислоты) вызывает повышенную утомляемость, расстройства сна, головные боли, диспепсические расстройства, мышечные боли [9]. При пантотеновой недостаточности снижается сопротивляемость организма к инфекции и у детей легко возникают острые респираторные инфекции.

Заключение

Таким образом, для профилактики гиповитаминозов у детей, не соблюдающих диету, существуют специальные линии витаминно-минеральных комплексов, ориентированных на восстановление физиологически необходимой дозы витаминов детьми разных возрастов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Спиричев В.Б. К вопросу о необходимости приема витаминов и минералов (интервью) // Русский медицинский журнал. — 2007. — № 16.
2. House S.H. Schoolchildren, maternal nutrition and generating healthy brains: the importance of lifecycle education for fertility, health and peace // Nutr. Health. — 2009. — V. 20, № 1. — P. 51–76.
3. Lien do T.K., Nhung B.T., Khan N.C. et al. Impact of milk consumption on performance and health of primary school children in rural Vietnam // Asia Pac. J. Clin. Nutr. — 2009. — V. 18, № 3. — P. 326–334.
4. Al Senaidy A.M. Serum vitamin A and beta-carotene levels in children with asthma // J. Asthma. — 2009. — V. 46, № 7. — P. 699–702.
5. Sivakumar B., Nair K.M., Sreeramulu D. et al. Effect of micronutrient supplement on health and nutritional status of schoolchildren: biochemical status // Nutrition. — 2006. — V. 22. — P. 15–25.
6. Vinod Kumar M., Rajagopalan S. Impact of a multiple-micronutrient food supplement on the nutritional status of schoolchildren // Food Nutr. Bull. — 2006. — V. 27, № 3. — P. 203–210.
7. Григорьев К.И. «Контролируемые» болезни у детей раннего возраста // Медицинская помощь. — 2003. — № 2. — С. 9–14.
8. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 960 с.
9. Громова О.А. Применение фолиевой кислоты в акушерско-гинекологической практике // Под. ред. И.Ю. Торшина. — М.: РСЦ ЮНЕСКО, 2009. — 87 с.

С.И. Валиева, Е.И. Алексеева, Е.Ю. Гудкова, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова, А.О. Лисицин, Т.В. Слепцова, А.А. Григорьева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность применения повторных курсов ритуксимаба у пациента с тяжелым рефрактерным системным вариантом 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: 02.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

В статье описан клинический случай тяжелого течения системного варианта ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), рефрактерного к терапии иммунодепрессантами. Заболевание характеризовалось такими экстраартикулярными проявлениями как лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, полисерозит, проявлялось генерализованным поражением суставов и сопровождалось высокими лабораторными показателями активности. На фоне приема глюкокортикоидов развилась выраженная гормонозависимость и гормонорезистентность. Включение в схему лечения ритуксимаба позволило купировать системные проявления болезни, воспалительные изменения в суставах, нормализовать лабораторные показатели активности. Хороший эффект терапии позволил снизить пациенту дозу глюкокортикоидов для перорального приема. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ритуксимаб высоко эффективен и может стать препаратом выбора для лечения детей с системными вариантами ЮРА, торпидного к иммуносупрессантам и глюкокортикоидам.

Ключевые слова: дети, системный вариант ювенильного ревматоидного артрита, ритуксимаб, повторные курсы лечения.

S.I. Valiyeva, Ye.I. Alekseyeva, Ye.Yu. Gudkova, T.M. Bzarova, K.B. Isayeva, R.V. Denisova, A.O. Lisitsyn, T.V. Sleptsova, A.A. Grigor'yeva

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

Efficacy of recurrent treatment with rituximab in patient with severe refractory systemic type of juvenile rheumatoid arthritis

The article presents a case report of severe clinical course of systemic type of juvenile rheumatoid arthritis refractory to the immunosuppressive treatment. The disease was characterized with such extra-articular symptoms as fever, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, polyserositis. Generalized joints lesion and high laboratory signs of disease's activity presented. Significant hormone-dependence and hormone-resistance on the ground of corticosteroids developed. Inclusion of rituximab to the scheme of treatment stopped systemic symptoms of a disease, inflammatory lesions in joints, and normalized laboratory rates of activity. Beneficial effect of treatment allowed lowering of peroral corticosteroids' dose. Obtained results testify to high effectiveness of rituximab. This medication can be the drug of choice in a treatment of children with systemic type of juvenile rheumatoid arthritis, refractory to immunosuppressive therapy and corticosteroids.

Key words: children, systemic type of juvenile rheumatoid arthritis, rituximab.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — это тяжелое хроническое заболевание, которое протекает у 10–20% детей не только с поражением опорно-двигательного аппарата, но и с экстраартикулярными проявлениями: лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией гепатоспленомегалией, кардитом, полисерозитом. Лечение именно системного варианта заболевания представляет большие трудности. У большинства пациентов классические иммуносупрессанты, комбинированная иммуносупрессивная терапия метотрексатом и циклоспорином, пульс-терапия метотрексатом в сочетании с циклоспорином нередко оказываются неэффективными. Детям с системным вариантом ЮРА практически всегда назначаются глюкокортикоиды для пероральной и внутривенной введения, что, как правило, приводит к развитию тяжелой гормонозависимости в сочетании с гормонорезистентностью, но не способствует достижению ремиссии [1, 2].

Больной Щ. наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (НЦЗД) РАМН с августа 2007 г. Из анамнеза известно, что мальчик родился от 4-й беременности у женщины с отягощенным акушерским анамнезом (2 медицинских аборта). Роды — первые, преждевременные, на 36–37-й нед. Масса тела при рождении составила 2900 г, длина тела — 49 см. Ребенок перенес гемолитическую болезнь новорожденных, часто болел острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

В возрасте 2,5 лет (в мае 2006 г.), на фоне ОРИ у мальчика появилась болезненность и ограничение движений в шейном отделе позвоночника, увеличились размеры лимфатических узлов. Ребенок был госпитализирован в инфекционное отделение центральной районной больницы по месту жительства, где ему были исключены менингит, энтеровирусная инфекция, иерсиниоз, сепсис. Назначенная антибактериальная терапия оказалась неэффективной. Состояние мальчика оставалось тяжелым, беспокоили сильные боли в шейном отделе позвоночника, ежедневно поднималась температура до 38,5–40°C. С подозрением на остеомиелит шейных позвонков пациент был переведен в хирургическое отделение детской городской клинической больницы по месту жительства, где ему были исключены также гнойный лимфаденит и гемобластоз.

В июле 2006 г. больной был переведен в один из московских стационаров с направляющим диагнозом: «Узелковый полиартериит, висцеральная форма». При поступлении состояние было крайне тяжелым за счет высокой лихорадки, симптомов интоксикации, сердечной недостаточности, абдоминального синдрома. Мальчику была назначена глюкокортикоидная терапия — преднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном 15 мг/кг массы тела. После трех введений эффекта, с точки зрения врачей, не было и доза глюкокортикоидов была повышена до 25 мг/кг. Было проведено 3 инфузии препарата в сочетании с циклофосфамидом в дозе 350 мг/м² поверхности тела. В дальнейшем доза циклофосфамида была повышена до 800 мг/м². Ребенку было проведено 3 введения препарата в указанной дозировке в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном. Также был назначен циклоспорин в дозе 6,5 мг/кг массы тела в сутки (70 мг в сутки). В связи с развитием гемофагоцитарного синдрома, проявившегося лейкопенией и нейтропенией, больному назначался филграстим (гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор), иммуноглобулин человеческого нормальный для внутривенного введения. На фоне лечения состояние мальчика улучшилось: купированы гипертермический синдром (сохранялись ежедневные подъемы

температуры до субфебрильных цифр), недостаточность кровообращения, уменьшились симптомы интоксикации, сократились размеры печени. Дома ребенок продолжал получать преднизолон *per os* в дозе 5 мг (0,4 мг/кг массы тела) в сутки, циклоспорин 70 мг (6,5 мг/кг массы тела) в сутки. Через 2 нед после выписки из стационара у пациента развился суставной синдром — припухлость, боль и ограничение движений в голеностопных суставах, с сентября 2006 г. — в коленных, тазобедренных суставах, межфаланговых суставах пальцев рук.

В октябре 2006 г. при повторной госпитализации в стационар г. Москвы диагноз был пересмотрен в пользу системного варианта ЮРА. При поступлении в стационар состояние мальчика было тяжелым за счет гектической лихорадки, выраженной интоксикации, полиартикулярного суставного синдрома, миокардита, полисерозита. Доза преднизолона вновь была повышена до 10 мг в сут (1 мг/кг массы тела в сутки), проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 250 мг на введение (25 мг/кг массы тела на введение), вводился иммуноглобулин человеческого нормальный. Также мальчик продолжал получать циклоспорин в дозе 70 мг в сутки, нестероидные противовоспалительные препараты. На фоне проводимого лечения состояние ребенка несколько улучшилось — реже отмечались подъемы температуры, уменьшилась выраженность артралгий.

В ноябре 2006 г. пациент был переведен в специализированный детский ревматологический стационар г. Москвы. После обследования диагноз был подтвержден, продолжена глюкокортикоидная терапия (в том числе пульс-терапия метилпреднизолоном), доза циклоспорина снижена до 50 мг в сутки (5 мг/кг массы тела в сутки), назначен метотрексат в дозе 10 мг/м² поверхности тела в неделю. На фоне лечения положительной динамики не отмечено.

С ноября 2006 по август 2007 г. ребенок наблюдался в специализированном детском отделении по месту жительства. Получал глюкокортикоидную терапию — метилпреднизолон, сначала в дозе 8, затем — 20 мг в сутки (2,5 мг/кг массы тела в сутки по преднизолону), внутрисуставные инъекции триамцинолона, периодически — пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 15–20 мг/кг массы тела на введение; иммуносупрессивную терапию — циклоспорин 50 мг в сутки, метотрексат 5 мг в неделю внутримышечно, нестероидные противовоспалительные препараты, иммуноглобулин человеческого нормальный.

На фоне лечения состояния мальчика стабилизировалось, но при снижении дозы перорального метилпреднизолона до 10 мг в сутки вновь появились ежедневные подъемы температуры, усилились воспалительные изменения в суставах, ухудшилась их функция.

В декабре 2007 г. больной был впервые госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН. По физическому развитию ребенок отставал от сверстников. Его рост составлял 94 см, что соответствовало возрасту 2 года, вес — 13,1 кг, что соответствовало возрасту 3,5 года. Состояние при поступлении было расценено как тяжелое, отмечалась выраженная интоксикация, гепатомегалия. Суставной синдром был генерализованным, с вовлечением шейного отдела позвоночника, плечевых, локтевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей рук. Утренняя скованность длилась не менее 3–4 ч. Также обращали внимание признаки синдрома экзогенного гиперкортицизма (ожирение, гипертрихоз, артериальная гипертензия) в сочетании с симптомами хронической надпочечниковой недостаточности (подъемы температуры тела в утренние часы до 38–39°C, длительная утренняя скованность, гиперпигментация кожи над суставами).

Мальчик с трудом ходил, не мог собрать пальцы в кулак, сесть на корточки. В клиническом анализе крови: отмечалось ускорение СОЭ до 47 мм/ч, число лейкоцитов было повышено до 23×10^9 /л, тромбоцитов — до 1624×10^9 /л. Было выявлено повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 10,5 мг% (при норме до 0,8 мг%). На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторного обследования пациенту был установлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом» (M08.2) (лихорадка, гепатомегалия, генерализованный суставной синдром, в анамнезе — миокардит, полисерозит). Также была констатирована выраженная гормонозависимость в сочетании с резистентностью к глюкокортикоидам, синдром экзогенного гиперкортицизма. На момент первой госпитализации в ревматологическое отделение доза перорального метилпреднизолона у больного составила 10 мг в сутки (1 мг/кг массы тела в сутки по преднизолону).

Учитывая тяжесть состояния и неэффективность глюкокортикоидной терапии, было принято решение о проведении пульс-терапии метотрексатом в сочетании с циклоспорином в дозе 4,5 мг/кг массы тела в сутки, которая, по нашим данным, высоко эффективна при системном варианте болезни даже у гормонозависимых больных [3]. Пациенту было проведено 8 введений метотрексата в дозе 26 мг (50 мг/м^2 поверхности тела в неделю). Доза циклоспорина оставалась прежней — 50 мг в сутки (4,6 мг/кг массы тела в сутки). Не смотря на лечение состояние мальчика оставалось тяжелым: сохранялись подъемы температуры в утренние часы (4–5 раз в нед), утренняя скованность, длительностью 3–4 ч. К пятому введению метотрексата несколько увеличился объем движений в суставах больного.

Вместе с тем, по данным лабораторного обследования высокая активность болезни сохранялась. В клиническом анализе определялся лейкоцитоз (число лейкоцитов — $18,3 \times 10^9$ /л), тромбоцитоз (число тромбоцитов — 1341×10^9 /л), повышение СОЭ до 35 мм/ч. В крови при иммунологическом обследовании обнаруживалось повышение сывороточного уровня СРБ — до 12 мг% при норме до 0,8.

Анализ состояния пациента свидетельствовал о неэффективности как традиционной противоревматической терапии, так и комбинированной терапии метотрексатом в сочетании с циклоспорином. У ребенка были все показания для повышения дозы метилпреднизолона для перорального приема. В то же время, у больного уже имел место ряд побочных эффектов глюкокортикоидной терапии: избыточное развитие подкожной жировой клетчатки, перераспределение ее по кушингоидному типу, гипертрихоз, артериальная гипертензия, стероидная катаракта. Мальчик остановился в росте и не рос уже в течение 1,5 лет. Тем не менее, даже высокая доза метилпреднизолона для перорального приема (1 мг/кг массы тела по преднизолону) не индуцировала развитие ремиссии, то есть имела место гормонорезистентность. Дальнейший прием глюкокортикоидов в той же или более высокой дозе был бы не только малоэффективным, но и привел бы к усугублению имевшихся побочных эффектов — развитию наннизма, слепоты, с высокой долей вероятности — компрессионного перелома позвоночника.

Все вышеизложенное дало основание воздержаться от повышения дозы глюкокортикоидов *per os* и начать терапию биологическим агентом — ритуксимабом (Мабтера, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария).

Основания для выбора этого препарата были следующими. Ранее считалось, что ключевым моментом в патогенезе заболевания являлась активация Т лимфоцитов и, как

следствие, гиперпродукция провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа (ФНО) α , интерлейкинов (ИЛ) 1, 6 и др. В настоящее время установлено, что значительную роль в иммунопатогенезе ЮРА играют В лимфоциты. Показано, что В клетки могут презентировать антигены и тем самым способствовать активации CD4+ Т лимфоцитов по Th1 типу; В клетки синтезируют ревматоидный фактор, а также провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ 1, лимфотоксин, ИЛ 6, ИЛ 10), которые индуцируют деструкцию хрящевой и костной ткани суставов, а также способствуют хемотаксису в очаг воспаления различных групп активированных клеток (макрофагов, Т лимфоцитов, лейкоцитов); активированные В клетки экспрессируют ко-стимулирующие молекулы (B7 и CD40), обеспечивающие избыточную активацию Т клеток. В клетки, синтезирующие ревматоидный фактор, взаимодействуют с иммунными комплексами и презентуют широкий спектр аутоантигенов, поддерживая высокую интенсивность аутоиммунного процесса [1, 4–26].

Ритуксимаб представляет собой химерные высокоаффинные моноклональные антитела к рецепторам CD20 на поверхности В лимфоцитов. Он включает в себя человеческий IgG-каппа фрагмент и фрагмент мышиных анти-CD20 антител IDEC — C2B8. CD20 — это клеточный мембранный антиген, который экспрессируется на «ранних» и «зрелых» В лимфоцитах. Он не определяется на стволовых, «ранних» пре-В клетках, дендритных и плазматических клетках, что обеспечивает сохранение В-клеточного иммунного ответа в условиях практически полного удаления CD20+ В лимфоцитов. Экспериментальные данные показали, что у больных, получивших курс терапии ритуксимабом, не отмечалось повышения частоты инфекционных осложнений [1, 4–26]. CD20 не высвобождается с мембраны В лимфоцитов и не присутствует в свободной (циркулирующей) форме, которая потенциально может препятствовать взаимодействию анти-CD20 антитела с мембранной молекулой CD20 [1, 4–26].

Действие ритуксимаба заключается в выведении CD20+ В лимфоцитов посредством трех основных механизмов: комплемент-зависимой цитотоксичности, антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и индукции апоптоза [1, 4–26]. В настоящее время в ряде клинических исследований была показана высокая эффективность ритуксимаба у взрослых больных ревматоидным артритом, резистентным к «стандартной» иммуносупрессивной терапии и терапии другими биологическими агентами — ингибиторами ФНО α [6–20, 22, 24, 26]. Результаты исследований показали, что ритуксимаб эффективней плацебо и монотерапии метотрексатом, он замедляет прогрессирование костно-хрящевой деструкции и существенно повышает качество жизни больных. Кроме того, установлена возможность проведения повторных курсов терапии ритуксимабом. Второй и последующие курсы введения препарата не только поддерживают достигнутое ранее улучшение, но и приводят к развитию более быстрого и стойкого положительного эффекта. При этом не отмечалось увеличения частоты побочных реакций. Результаты некоторых зарубежных исследований, а также опыт специалистов ревматологического отделения НЦЗД РАМН показывают, что после трех курсов введения ритуксимаба частота инфузионных осложнений снижается более чем в 2 раза [14, 27–30]. В детской ревматологической практике опыта применения ритуксимаба практически нет. Однако в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН уже есть успешный опыт применения ритуксимаба у больных системным вариантом ЮРА [15, 27–30]. Все вышеизложенное явилось основанием для назначения ритуксимаба больному Щ. в дозе 200 мг

Рис. 1. Общий вид больного до (А) и на фоне (Б) лечения ритуксимабом



Примечание.

До лечения: экссудативные изменения в коленных и голеностопных суставах. После лечения (96 неделя наблюдения): отсутствие экссудативных изменений в суставах.

на введение (375 мг/м^2 поверхности тела на инфузию). Препарат вводился внутривенно 1 раз в неделю в течение 4-х последовательных недель. Назначение препарата было одобрено локальным Этическим комитетом и Ученым Советом НЦЗД РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата.

До начала терапии ритуксимабом у больного отмечался генерализованный суставной синдром с поражением всех групп суставов, системные проявления заболевания, высокие клинические и лабораторные показатели активности (см. табл., рис. 1–6). Перед введением ритуксимаба проводилась инфузия трописетрона в дозе 3 мг. Во время первой инфузии ритуксимаба у мальчика отмечалась гриппоподобная реакция: резкий подъем температуры до 40°C , артралгии, озноб, которые купировались после внутривенного введения 250 мг ($9,8 \text{ мг/кг}$) метилпреднизолона. Последующие введения ритуксимаба проводились с предварительной инфузией 100 мг метилпреднизолона и 3 мг трописетрона для снижения риска развития трансфузионных реакций. Анализ темпов развития эффекта ритуксимаба показал, что к 4-й нед от начала терапии длительность утренней скованности уменьшилась до 1 ч, прекратились подъемы температуры, вырос объем движений в пораженных суставах, снизилась активность заболевания (см. табл.)

Пульс-терапия метотрексатом была прекращена перед первым введением ритуксимаба. Метотрексат ребенку в дальнейшем вводился внутримышечно в дозе 17,5 мг в неделю (25 мг/м^2 поверхности тела в неделю).

Через 12 нед после введения ритуксимаба был проведен контроль эффективности терапии. У пациента не возобновлялись подъемы температуры, уменьшилась длительность утренней скованности, улучшилась функция

Таблица. Динамика показателей активности болезни на фоне терапии ритуксимабом

Показатели	Исходно	Период наблюдения (курсы лечения ритуксимабом)				
		12 нед после 1 курса	24 нед 2 курс	48 нед 3 курс	72 нед 4 курс	96 нед 5 курс
Системные проявления	Лихорадка, гепатомегалия, лимфаденопатия	нет	нет	нет	нет	нет
Длительность утренней скованности, мин	180–240	60–120	40–60	нет	нет	нет
Число суставов с активным артритом (с болью, скованностью, экссудацией), абс.	29	26	22	4	2	1
Субъективная оценка состояния здоровья по ВАШ, баллы (min 0 — max 100)	90	40	20	10	10	10
Субъективная оценка боли по ВАШ, баллы (min 0 — max 10)	8,5	3	1,5	0	1	0
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	23,1	22,3	20,8	21,2	18,4	16,2
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1341	1303	1193	1003	946	848
Гемоглобин, г/л	69	70	78	89	92	96
СОЭ, мм/ч	35	34	26	14	6	6
СРБ, мг%	12,0	8,6	6,8	6,8	4,6	1,0
Рост, см	94	96	96	96	96	101
Вес, кг	13,1	13,0	12,8	13,2	14,3	14,0

Примечание.

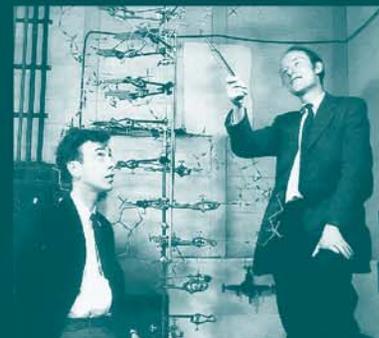
ВАШ — 100-мм визуальная аналоговая шкала; СРБ — С-реактивный белок.

Исторический прорыв в лечении ревматоидного артрита



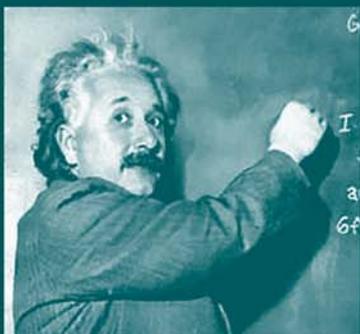
XXI

век



1475 – Леонардо да Винчи
сделал эскиз винтового
летательного аппарата

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



Рис. 2. Экссудативные изменения в коленных суставах до лечения ритуксимабом (А) и их отсутствие (Б), в том числе и в голеностопных суставах, через 96 нед терапии

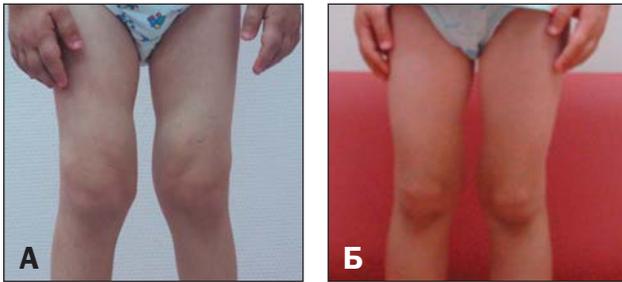


Рис. 3. Функциональная способность локтевых и лучезапястных суставов до (А) и на фоне (Б) терапии ритуксимабом (96 нед наблюдения)



Рис. 4. Функциональная способность коленных суставов до (А) и на фоне (Б) терапии ритуксимабом (96 нед наблюдения)

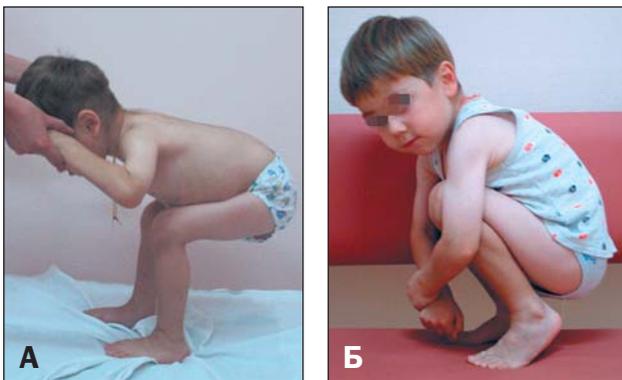
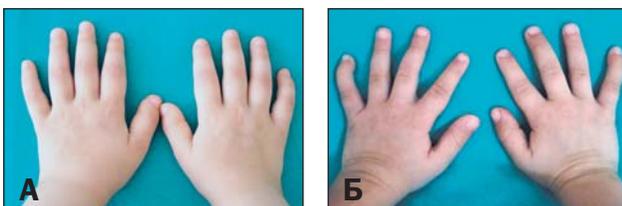


Рис. 5. Припухлость суставов кистей до лечения (А) и ее отсутствие после (Б) терапии ритуксимабом



пораженных суставов, значительно снизились лабораторные показатели активности болезни (см. табл.). Таким образом, благодаря назначению ритуксимаба удалось без повышения дозы глюкокортикоидов для перорального введения и без внутривенного введения высоких доз метилпреднизолона стабилизировать состояние больного тяжелым системным вариантом ЮРА.

В течение 24 нед после первого курса лечения состояние ребенка оставалось стабильным, рецидива системных проявлений не было. Однако сохранялся активный суставной синдром. В связи с этим был проведен второй курс лечения по выше описанной схеме. Метилпреднизолон предварительно не вводился. Трансфузионных реакций на введение ритуксимаба в этот раз не было отмечено. Хорошее самочувствие ребенка, отсутствие системных проявлений, снижение лабораторных показателей активности болезни позволили начать снижение дозы перорального метилпреднизолона пациенту.

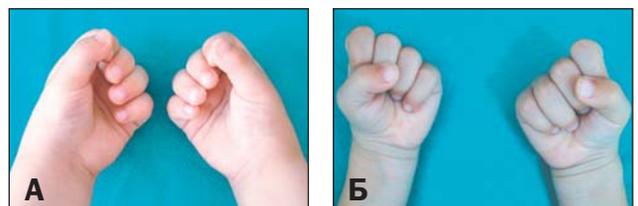
Через 14 нед после второго курса терапии ритуксимабом у мальчика был отмечен эпизод нейтропении, который был купирован после подкожного введения филграстима — из расчета 5 мкг/кг массы тела на введение, 1 раз в сутки, в течение последовательных 5-ти дней. В последующем данное осложнение не возникало.

Значительное улучшение состояния было зарегистрировано после второго курса ритуксимаба на 48 нед наблюдения. К этому времени число суставов с активным артритом уменьшилось в 7 раз, исчезла утренняя скованность, боль в суставах, было отмечено повышение уровня гемоглобина в эритроцитах, снизились число тромбоцитов, СОЭ и сывороточный уровень СРБ (см. табл.).

К настоящему моменту ребенку проведено 5 курсов лечения ритуксимабом с интервалом в 24 нед, общая длительность наблюдения за больным составила 114 нед. Трансфузионных реакций на введение ритуксимаба не было отмечено за исключением самого первого введения. Эпизод нейтропении также был только один (после 2-го курса лечения ритуксимабом). Состояние мальчика на протяжении этого времени оставалось стабильным, самочувствие — хорошим. У ребенка полностью восстановился объем движений во всех пораженных суставах, купированы экссудативные изменения в них (рис. 1–6), однако, по-прежнему, сохраняется умеренная гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, незначительное повышение сывороточной концентрации СРБ (см. табл.).

Хороший эффект от терапии позволил снизить дозу метилпреднизолона *per os* к сентябрю 2009 г. до 7 мг/сут. У ребенка значительно уменьшилась выраженность экзогенного гиперкортицизма: гипертрихоза, проявлений артериальной гипертензии, плотности стероидной катаракты. Возобновился процесс роста. К сентябрю 2009 г. рост мальчика составил 101 см, что соответствовало его возрасту (5 лет).

Рис. 6. Функциональная способность межфаланговых суставов пальцев кистей до (А) и на фоне (Б) терапии ритуксимабом (96 нед наблюдения)



Таким образом, анализ представленного клинического случая еще раз подтверждает, что системный вариант ЮРА характеризуется очень тяжелым, непрерывно рецидивирующим течением, генерализованным поражением суставов, быстрым развитием инвалидности, гормонозависимостью и торпидностью к традиционным иммунодепрессантам. Вместе с тем, решение переключиться на лечение биологическим агентом — химерными антителами к CD20 на В лимфоцитах было оправданным. Лечение ритуксимабом индуцировало у ребенка ремиссию системных проявлений и суставного синдрома, обеспечило полное восстановление функции во всех груп-

пах суставов, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности, преодоление гормонозависимости. У мальчика практически нивелировались признаки синдрома экзогенного гиперкортицизма, который развивался на фоне перорального и внутривенного введения глюкокортикоидов, а также возобновился процесс роста. Одним из самых значительных эффектов ритуксимаба явился отказ от повышения дозы глюкокортикоидов для перорального приема. Умеренные побочные эффекты на введение препарата наблюдались лишь при первой инфузии. Последующие инфузии прошли без осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под ред. А.А. Баранова. — М., 2007. — С. 325–339.
2. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 13–18.
3. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Лисицин А.О. Опыт применения циклоспорина в сочетании с разными режимами введения метотрексата у больной тяжелым системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 142–150.
4. 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.
5. Насонов Е.Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 4, № 25. — С. 1–4.
6. Edwards J., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes // *Rheumatology (Oxford)*. — 2001. — V. 40. — P. 205–211.
7. Leandro M.J., Edwards J., Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — V. 61. — P. 883–888.
8. De Vita S., Zaja F., Sacco S., De Candia A. et al. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2002. — V. 46. — P. 2029–2033.
9. Kramm H., Hansen K.E., Gowing E., Bridges A. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab. Renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *J. Clin. Rheumatol.* — 2004. — V. 10. — P. 28–32.
10. Kneitz C., Wilhelm M., Tony H.P. Improvement of refractory rheumatoid arthritis after depletion of B cells // *Scand. J. Rheumatol.* — 2004. — V. 33. — P. 82–86.
11. Cambridge G., Leandro M.J., Edwards J.C. et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2003. — V. 48. — P. 2146–2154.
12. Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител в В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите // *Клин. фармакол. терапия.* — 2006. — V. 1, № 5. — P. 55–58.
13. Edwards C.W., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis // *New Engl. J. Med.* — 2005. — V. 350. — P. 2572–2581.
14. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sospowska A. et al. for the DANCER Study group. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial // *Arthritis Rheum.* — 2006. — V. 54. — P. 1390–1400.
15. Shouvik Dass M.A. Lasting efficacy and safety of repeat treatment courses of rituximab // *Материалы научно-практической конференции: «MabTera in clinical practice a communication workshop»* — 2007.
16. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Семикина Е.Л. и др. Опыт применения ритуксимаба у больной с системным ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — Т. 5, № 6. — С. 96–100.
17. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Бзарова Т.М. и др. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — Т. 2, № 2. — С. 20–30.
18. Reparson-Schuijt C.C., van Esche W.J., van Kooten C. et al. Presence of a population CD20+, CD38-B lymphocytes with defective proliferative responsiveness in the synovial compartment of patient with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2001. — V. 44. — P. 2029–2037.
19. 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.
20. 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.
21. Yanaba K., Bouaziz J.D., Matsushita T. et al. B-lymphocyte contributions to human autoimmune disease // *Immunological reviews.* — 2008. — V. 223. — P. 284–299.
22. Sibilia J., Gottenberg G.E., Mariette X. Rituximab: a new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis // *Joint, bone, spine.* — 2008. — V. 75, № 5. — P. 526–532.
23. Dorner T., Isenberg D., Jayne D. et al. Current status on B-cell depletion therapy in autoimmune diseases other than rheumatoid arthritis // *Autoimmun. Rev.* — 2009. — V. 9, № 2. — P. 82–89.
24. Senolt L., Vencovsky J., Pavelka K. et al. Prospective new biological therapies for rheumatoid arthritis // *Autoimmun. Rev.* — 2009. — V. 9, № 2. — P. 102–107.
25. Wilk E., Witte T., Marquardt N. et al. Depletion of functionally active CD20+ T cells by rituximab treatment // *Arthritis Rheum.* — 2009. — V. 60, № 12. — P. 3563–3571.
26. Singh J.A., Christensen R., Wells G.A. et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview // *C.M.A.J.* — 2009. — V. 181, № 11. — P. 787–796.
27. Алексеева Е.И., Акулова С.С., Семикина Е.Л. и др. Эффективность ритуксимаба у больной системным вариантом юношеского артрита, рефрактерного к терапии традиционными иммунодепрессантами и блокаторами ФНО α // *Вопросы современной педиатрии.* — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 94–100.
28. 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. 22–29.
29. Алексеева Е.И., Семикина Е.Л., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения ритуксимаба у больной с системным вариантом юношеского артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008. — Т. 7, № 3. — С. 79–85.
30. Исаева К.Б., Денисова Р.В., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения ритуксимаба у больного системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 132–138.

М.С. Савенкова, А.А. Афанасьева, В.С. Минасян, С.И. Тюркина

Российский государственный медицинский университет, Москва

Профилактика и лечение респираторных заболеваний у часто болеющих детей топическими бактериальными лизатами

Контактная информация:

Савенкова Марина Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической функциональной диагностики Российского государственного медицинского университета

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, тел.: (495) 236-13-20

Статья поступила: 02.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

92

На долю острых респираторных инфекций приходится более 90% всех болезней верхних дыхательных путей. У детей это во многом является результатом недостаточности иммунологической защиты, элементы которой локализованы, в том числе и в слизистой оболочке верхних дыхательных путей. В статье приводятся данные о высокой эффективности комплексного лечения часто болеющих детей с респираторной инфекцией, включавшего топический иммуномодулятор — ИРС 19 (смесь лизатов бактерий). Его применение в сочетании с антибиотиками и противовирусными препаратами позволило добиться более быстрой санации ротоглотки. В частности, через 3 мес было отмечено существенное уменьшение высеваемости патогенной и условно-патогенной микрофлоры (пневмококка, нейссерий, золотистого стафилококка).

Ключевые слова: часто болеющие дети, острые респираторные инфекции, этиотропная терапия, смесь лизатов бактерий.

Респираторные инфекции в структуре общей заболеваемости детей являются самыми частыми. На долю острых респираторных инфекций (ОРИ) приходится более 90% всех болезней дыхательного тракта. Высокая частота ОРИ может быть объяснена многообразием

респираторных вирусов (гриппа, парагриппа, аденовирусов, риновирусов, РС-вирусов, коронавируса и др.), внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм, легионелл), герпесвирусов, а также легкостью их передачи, способностью к изменчивости и нестойкостью

M.S. Savenkova, A.A. Afanas'yeva, V.S. Minasyan, S.I. Tyurkina

Russian State Medical University, Moscow

Prophylaxis and treatment of respiratory diseases and frequently ailing children with topical bacterial lysates

The share of acute respiratory infections is more than 90% of all diseases of upper airways. It mostly related with insufficiency of immunological defense, which elements are localized in different organs, including mucous tunic of upper airways. The article presents the data on high effectiveness of complex treatment of frequently ailing children with respiratory infection, including topical immunomodulator IRS 19 (bacterial lysates mixture). Its administration combined with antibiotics and antiviral medications allowed achieving more rapid fauces sanitation. In particular, significant decreasing of pathogenic and conditionally pathogenic micro flora (neumococcus, neisseria, and Staphylococcus aureus) was marked in 3 months after the beginning of treatment.

Key words: frequently ailing children, acute respiratory infections, etiotropic therapy, bacterial lysates mixture.

постинфекционного иммунитета. Существует определенная категория детей (практически каждый пятый ребенок), частота респираторных заболеваний у которых превосходит допустимые значения. Это так называемые «часто болеющие дети» [1]. Известно, что различные респираторные заболевания могут способствовать формированию иммунитета. Подтверждением этому является работа, опубликованная в журнале *British Medical Journal* (2001), согласно которой риск развития бронхиальной астмы снижен у детей, часто болеющих вирусными инфекциями в раннем детском возрасте (за исключением инфекций нижних дыхательных путей) [2]. С другой стороны, рецидивирующие заболевания нижних дыхательных путей у детей первых трех лет жизни определенно связаны с развитием бронхоспазма уже к 7 годам. Частые респираторные заболевания приводят к сенсибилизации организма и развитию хронических форм патологии (бронхиальной астмы, аденоидитов, тонзиллитов, синуситов, обструктивных бронхитов, рецидивирующего синдрома крупа), которые, в свою очередь, способствуют формированию функциональных нарушений со стороны сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем [3–6].

Изучение иммунопатогенеза инфекционных заболеваний показало, что не существует универсального типа иммунного ответа. В целом, при развитии инфекционного заболевания оптимальным принято считать состояние «равновесия» между механизмами клеточного и гуморального звеньев иммунитета. При некоторых инфекционных заболеваниях эффективная элиминация возбудителя достигается трансформацией Т-хелперного ответа в Th1 или Th2. Большинство иммунологов не отмечают у часто болеющих детей грубых первичных и вторичных нарушений иммунной системы. Указанные изменения, по-видимому, возникают вследствие длительного и массивного антигенного воздействия на организм ребенка [5]. Под действием бактерий активность иммунной системы снижается. Это обусловлено как продуктами секреции бактерий, так и эндотоксинами, освобождаемыми в процессе их лизиса. При отсутствии иммунологической поддержки возникает опасность развития рецидива и угроза перехода заболевания из острой в хроническую форму [7].

Возраст детей от 6 мес до 6 лет характеризуется развитием и формированием лимфоглоточного кольца. Особое место расположения глоточной миндалины в носоглотке — позади хоан, пропускающих основной воздушный поток через полость носа с отверстиями слуховых труб, обеспечивающих поступление воздуха в барабанную полость для создания нормальных условий подвижности слуховых косточек, приводит к тому, что незначительное увеличение лимфоидной ткани глоточной миндалины может сопровождаться изменением нормального функционирования этих систем [8, 9]. Гипертрофия аденоидных вегетаций может сформировать хроническую патологию околоносовых пазух, заболеваний дыхательных путей.

К факторам, способствующим хроническому течению заболеваний, можно отнести длительную персистенцию в организме микробов, внутриклеточных возбудителей,

грибов и вирусов. Слизистые полости рта и верхних дыхательных путей первыми подвергаются атаке патогенов и взаимодействуют с антигеном. Слизистые оболочки обладают комплексом факторов специфической и неспецифической иммуногенной защиты, являясь первым барьером на пути различных возбудителей. Тем не менее, бактериальные и вирусные патогены в ряде случаев успешно преодолевают этот барьер и проникают в подлежащие ткани, микрососуды, «тропные органы», вызывая заболевание.

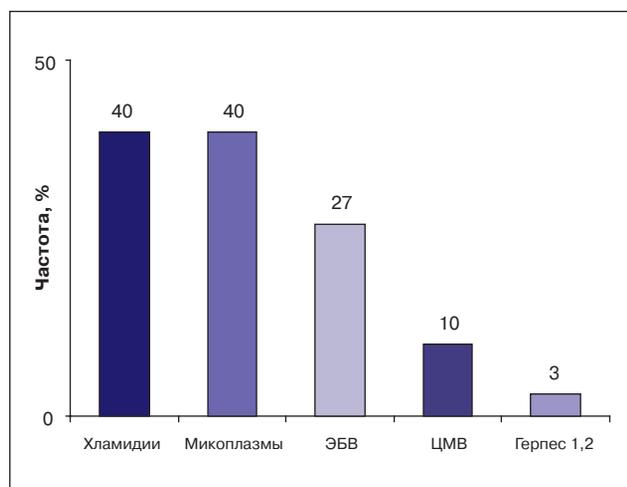
В настоящее время растет интерес к препаратам, позитивно воздействующим на иммунитет. К ним относятся и бактериальные лизаты. Препараты этой группы предназначены для стимуляции специфической и неспецифической защиты и могут применяться как в индивидуальном порядке, так и для массовой профилактики ОРВИ. Смесь лизатов бактерий — ИРС 19 (Солвей Фарма, Франция) относится к топическим иммуномодуляторам, применяемым в виде интраназального спрея. Состав препарата периодически обновляется, адаптируется под изменяющийся бактериальный пейзаж и с учетом основных возбудителей респираторных инфекций. В состав средства включены как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы: представители родов *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* и многие другие (всего 18 штаммов).

Смесь лизатов бактерий в качестве топического иммуномодулятора можно назначать не только в качестве профилактического, но и лечебного средства. Лечебный эффект связан с реализацией факторов местной защиты, которые начинают вырабатываться уже в течение первого часа после применения препарата. Профилактический эффект сохраняется в течение 3–4 мес. В основе профилактического действия препарата лежит усиление синтеза IgA, который после перехода через клетки эпителия слизистой оболочки становится sIgA, способствуя снижению риска сенсибилизации.

В феврале 2006 г. состоялся Междисциплинарный консенсус по топическим бактериальным лизатам, в котором приняли участие ведущие эксперты в различных областях медицины: педиатры, пульмонологи, отоларингологи, инфекционисты, иммунологи-аллергологи. Многочисленные исследования показали возможность многократного сокращения частоты респираторных заболеваний, снижения потребности в антибиотиках. Важны также и экономические преимущества включения бактериальных лизатов в схемы лечения. Так, например, при включении ИРС 19 в схему лечения пациентов с бронхитом или бронхиальной астмой экономический эффект, связанный с уменьшением дней нетрудоспособности, составил 500 рублей на больного [10].

Препарат давно известен и зарекомендовал себя в России и за рубежом. Была доказана эффективность ИРС 19 как при острых, так и хронических заболеваниях ЛОР-органов (синуситах, аденоидитах, фарингитах), у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания и бронхиальной астмой [9]. В ряде исследований показано, что курс лечения, включавший смесь лизатов бактерий, приводил к снижению частоты ОРВИ у детей,

Рис. Результаты серологического исследования часто болеющих детей, находившихся под наблюдением



Примечание.

ЭБВ — вирус Эпштейна–Барр; ЦМВ — цитомегаловирус.

страдающих бронхиальной астмой, бронхитом, крупом [11, 12].

ИРС 19 применяется для профилактики послеоперационных осложнений при ринохирургических вмешательствах [13], у взрослых — при рецидивах хронических обструктивных болезней легких [14]. Бактериальные лизаты зарекомендовали себя положительно в комплексной терапии и реабилитации детей, инфицированных микобактерией туберкулеза [15]. Особую группу детей, при которой рекомендовано применять бактериальные лизаты, составили дети с аллергическими заболеваниями [16]. В качестве профилактического средства смесь лизатов бактерий с успехом применяется в организованных коллективах [17].

Бактериальные лизаты, согласно инструкции, можно назначать детям с 3-х месячного возраста, в профилактических целях по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в сутки в течение 2-х недель. Профилактику рекоменду-

ется проводить за 2–3 нед до начала подъема сезонной заболеваемости ОРИ. Для лечения острых и хронических заболеваний дыхательных путей и бронхов детям в возрасте от 3 мес до 3 лет назначают по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в сутки после предварительного очищения полости носа от слизи. Промывание специальными растворами не требуется. Лечение следует продолжать до исчезновения клинических симптомов заболевания. Детям старше 3-х лет и взрослым препарат назначают по 1 дозе в каждый носовой ход от 2 до 5 раз в сутки также до исчезновения клинической симптоматики. В среднем, продолжительность курса составляет 2 нед. В случае подготовки к плановому оперативному вмешательству, профилактику назначают за 1 нед до операции по 1 дозе в каждый носовой ход и продолжают еще в течение 1 нед после операции.

Ниже представлен анализ опыта применения ИРС 19 у детей (40 мальчиков и 20 девочек) в возрасте от 1 года до 15 лет (63% младше 10 лет), относящихся к группе часто болеющих детей. Исследование проводилось в период с 2007 по 2009 гг. У 34 детей был диагностирован бронхит, у 6 — бронхит с обструкцией, у 20 — воспалительные заболевания носоглотки (риносинусит — у 6, тонзиллофарингит — у 7, аденоидит — у 4, ангина — у 2, гайморит — в одном случае).

План обследования детей включал серологический анализ крови (с помощью иммуноферментного анализа) с определением IgG и IgM к хламидии, микоплазме, вирусу герпеса (типы I, II, IV, V, VI). При необходимости проводилось тестирование с помощью полимеразной цепной реакции (реагенты МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, НПФ «Литех», Россия). Кроме того, дважды (исходно и через 3 мес) был выполнен микробиологический анализ посева микрофлоры из зева. Обследование также включало рентгенологическое исследование грудной клетки. По результатам комплексного обследования была назначена этиотропная терапия, дополненная назначением смеси лизатов бактерий.

Из рисунка видно, что у большинства детей, по данным серологического обследования, была выявлена внутриклеточная инфекция: хламидии (40%) и микоплаз-

Таблица. Микрофлора ротоглотки до лечения и через 3 мес после терапии, включавшей смесь лизатов бактерий

Микроорганизмы	Частота высеваения, абс. (%)	
	до лечения, n = 56	после лечения, n = 44
<i>S. pneumoniae</i>	48 (86)	6 (14)
<i>Neisseria spp.</i>	34 (61)	4 (9)
<i>S. aureus</i>	27 (48)	1 (2)
<i>Branhamella catarrhalis</i>	1 (2)	–
<i>Escherichia coli</i>	1 (2)	–
Грибы <i>Candida</i>	2 (4)	–
<i>S. pyogenes</i>	2 (4)	–

мы (40%). Вирусы герпеса определялись реже: вирус Эпштейна–Барр (ЭБВ) — у каждого четвертого ребенка, цитомегаловирус (ЦМВ) — у каждого десятого, герпес 1 и 2 типов — у 3% детей. У 28 (47%) детей развитие основного заболевания было вызвано моноинфицированием атипичными возбудителями, чаще хламидиями и микоплазмой (у 20 детей). Изолированное герпесвирусное моноинфицирование (ЭБВ, ЦМВ) — выявлено у 8 детей). Моноинфицирование бактериями без атипичной флоры было отмечено в 10 (16%) случаях. Микстинфицирование зафиксировано у 22 (37%) больных: только внутриклеточными патогенами (микоплазмы + хламидии) — в 8 случаях, их сочетанием с ЦМВ или ЭБВ — у 12 детей. Анализ серологических данных позволил заключить, что хламидийная и микоплазменная инфекции у детей с бронхитом и бронхообструкцией являлась непосредственной причиной заболевания и находилась в остром периоде или в периоде обострения. Герпесвирусные инфекции, в свою очередь, лишь в 1/3 случаев имели острое течение. Вероятно, они играли роль «фоновых» факторов и способствовали снижению активности иммунитета ребенка и, таким образом, развитию бактериальных осложнений. Изучение микробиологического пейзажа ротоглотки часто болеющих детей выявило дисбиотические измене-

ния состава микрофлоры (см. табл.). ИРС 19 назначали согласно схеме, представленной выше, в остром периоде заболевания, продолжительность курса — 2 нед. Помимо этого дети получали этиотропную антибактериальную (антихламидийную, антимиоплазменную) и противовирусную терапию. Из антибиотиков чаще назначали макролиды — в 40 (67%) случаях, цефалоспорины были назначены 16 (27%) пациентам, противовирусный препарат ацикловир — в 4 (7%) случаях. Все дети получали симптоматическую терапию.

Микрофлора ротоглотки до и после терапии, включавшей смесь лизатов бактерий, представлена в таблице. Контрольное исследование проводили через 3 мес. Из исследования выбыло 12 детей по причинам, не связанным с лечением.

Основными микробами в ротоглотке пациентов до начала терапии были пневмококки, нейссерии и золотистый стафилококк. На фоне комплексной терапии через 3 мес отмечалось уменьшение высеваемости патогенной и условно-патогенной микрофлоры: пневмококка в 6 раза, нейссерий — в 7 раз; золотистого стафилококка — в 22 раза. При анализе причин наличия патогенной микрофлоры у 3 детей после проведенной комплексной терапии, включавшей смесь лизатов бактерий, оказалось, что у 2 детей это совпало с реинфекцией в резуль-



РУ № ПТ N012103201

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**

**SOLVAY
PHARMA**

www.solvay-pharma.ru

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

www.prostude.net

тате инфицирования от их родителей. В одном случае контрольный анализ через 3 мес совпал с периодом реконвалесценции после ветряной оспы (из зева высеян золотистый стафилококк). Анализ серологических данных на хламидии и микоплазмы показал, что из 40 больных, инфицированных хламидиями и микоплазмами (см. выше), лишь у 5 (13%) при завершении терапии определялись серологические маркеры этих инфекций. Таким образом, результаты работы показали, что при лечении часто болеющих детей необходим выбор топических лизатов для их включения в комплексную тера-

пию внутриклеточных и смешанных инфекций с целью более быстрой санации ротоглотки и нормализации микрофлоры зева. Известно, что длительная персистенция внутриклеточных микроорганизмов нередко приводит к хронизации основного заболевания. В этой ситуации чрезвычайно важна роль ротоглотки как входных ворот инфекции и поддержание нормального состояния миндалин. Полученные результаты демонстрируют положительный эффект от комплексного лечения этиотропными антибиотиками и противовирусными препаратами при одновременном назначении ИРС 19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. — Саратов, 1986.
2. Sabina I., von Mitiu E., Lau S., Bergmann R. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study // *BMJ*. — 2001. — V. 322. — P. 390–395.
3. Иванова Н. А. Часто болеющие дети // *Русский медицинский журнал*. — 2008. — Т. 16, № 4. — С. 183–185.
4. Самсыгина Г. А., Коваль Г. С. Часто болеющие дети. Проблемы диагностики, патогенеза и терапии // *Детский врач*. — 2008. — № 6. — С. 5–10.
5. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Ушакова В. В. Современное состояние проблемы часто болеющих детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2007. — Т. 4, № 2. — С. 48–52.
6. Рязанцев С. В., Тихомирова И. А. Хронические заболевания ЛОР-органов у детей: дифференциальные схемы лечения и профилактики обострений // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 125–129.
7. Караулов А. В., Кокушков Д. В. Эффективность иммунотерапии с использованием ИРС 19 у больных хроническим бронхитом // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. — 2005. — № 3. — С. 61–62.
8. Гаращенко Т. И. Бактериальные лизаты для местного применения в профилактике и лечении хронических аденоидитов у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 92–96.
9. Богомильский М. Р., Гаращенко Т. И., Радциг Е. Ю. и др. Опыт применения препарата ИРС 19 в лечении острых заболеваний верхних дыхательных путей у детей // *Детский доктор*. — 2000. — № 2. — С. 10–13.
10. Междисциплинарный консенсус по топическим лизатам // *Педиатрическая фармакология*. — 2006. — № 2. — С. 31–33.
11. Балаболкин И. И., Булгакова В. А., Сенцова Т. Б. и др. Эффективность профилактики респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2001. — № 6. — С. 56–59.
12. Кладова О. В., Харламова Ф. С., Щербакова А. А. и др. Результаты применения ИРС 19 (бактериального лизата) у часто болеющих детей с синдромом крупа и другими поражениями бронхолегочной системы // *Детский доктор*. — 2001. — № 4. — С. 16–18.
13. Акулич И. И., Лопатин А. С. Оценка эффективности препарата ИРС 19 в профилактике осложнений при ринохирургических вмешательствах // *Вестник оториноларингологии*. — 2006. — № 1. — С. 43–45.
14. Шмелева Н. М., Сидорова В. П., Свиридов И. В. Клиническая эффективность ИРС 19 у больных часто рецидивирующей стабильной ХОБЛ // *Русский медицинский журнал*. — 2006. — Т. 14, № 22. — С. 23–26.
15. Карпова О. Ю., Аксенова В. А., Мизерницкий Ю. Л. Бактериальные лизаты в комплексе реабилитационных мероприятий у детей из группы риска по развитию туберкулеза // *Детские инфекции*. — 2008. — № 1. — С. 59–62.
16. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Сенцова Т. Б. и др. Применение топических иммунотропных препаратов при интеркуррентных инфекциях у детей с аллергической патологией // *Педиатрическая фармакология*. — 2006. — Т. 3, № 4. — С. 56–62.
17. Таранушенко Т. Е., Артамонова С. Ю., Гончарук З. Н. Профилактическая эффективность топического применения у здоровых детей из организованных коллективов смеси бактериальных лизатов // *Вопросы современной педиатрии*. — 2007. — Т. 6, № 5. — С. 41–44.

Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова, Л.Ф. Ахмадиева

Казанский государственный медицинский университет

Особенности терапии рецидивирующих бронхитов у часто болеющих детей с грибковой и бактериальной колонизацией носоглотки

Контактная информация:

Маланичева Татьяна Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета КГМУ

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: (843) 268-58-21

Статья поступила: 16.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

Обследовано 90 часто болеющих детей в возрасте от 3 до 7 лет с рецидивирующим бронхитом. У 53 (59%) из них обнаружена колонизация слизистой оболочки носоглотки грибами рода *Candida* и *Staphylococcus aureus*. В составе комплексной терапии бронхита у 33 детей применили антибиотик фузафунгин (Биопарокс), характеризующийся высокой антимикробной активностью в отношении *S. aureus* и грибов *Candida* (по 4 ингаляции через нос и 4 ингаляции через рот 4 раза в сутки 7–10 дней). Группу сравнения составили 20 детей, получавших традиционное лечение заболевания. Выявлено, что комплексное лечение детей с применением препарата фузафунгин дает терапевтический эффект в 79% случаев. Это проявляется сокращением длительности обострения в 1,8 раза и продлением ремиссии в 2 раза на фоне отрицательных результатов культурального микологического и бактериологического исследования. Указанное комплексное лечение с назначением препарата фузафунгин может быть широко использовано у часто болеющих детей с рецидивирующим бронхитом, ассоциированным с грибами рода *Candida* и *S. aureus*.

Ключевые слова: часто болеющие дети, рецидивирующий бронхит, грибы *Candida*, *Staphylococcus aureus*, фузафунгин.

Рецидивирующий бронхит — распространенная форма патологии органов дыхания у детей, являющаяся следствием особого реагирования детского организма на инфекцию и влияния окружающей среды [1–3]. Такой диагноз оправдан у большинства детей в возрасте от 1 года до 6 лет, состоящих на диспан-

серном учете как часто болеющие (ЧБД) острыми респираторными инфекциями (ОРИ) [4]. Из всех случаев ОРИ у детей на долю ЧБД приходится до 68–75% [5]. У ЧБД острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) нередко сопровождаются развитием осложнений. Эти пациенты многократно в течение года лечат-

T.G. Malanicheva, N.V. Ziatdinova, L.F. Ahmadiyeva

Kazan' State Medical University

Peculiarities of treatment of recurrent bronchitis in frequently ailing children with fungal and bacterial colonization of nasopharynx

90 frequently ailing children (FAC) under the age 3–7 years old with recurrent bronchitis were observed. In 53 (59%) of them a colonization of mucous tunica with *Candida* and *Staphylococcus aureus* was revealed. The complex treatment of bronchitis in 33 children included fusafungine (Bioparox), having high activity against *S. aureus* and *Candida* (4 nasal and 4 oral inhalations 4 times daily during 7–10 days). The control group contained 20 children, receiving traditional treatment. It was shown that complex treatment with fusafungine is effective in 79% of cases. The duration of exacerbation was decreased 1,8 times lower and the remission was prolonged two times longer on the basis of negative results of cultural mycological and bacteriological tests. Described complex treatment with fusafungine can be widely used in FAC with recurrent bronchitis, associated *Candida* and *S. aureus*.

Key words: frequently ailing children, recurrent bronchitis, *Candida*, *Staphylococcus aureus*, fusafungine.

ся антибактериальными препаратами, что оказывает влияние на микробиоценоз носо- и ротоглотки. При обследовании ЧБД часто обнаруживают интенсивную микробную колонизацию слизистых оболочек грибами рода *Candida*, стафилококками, гемофильной палочкой типа b, моракселлой катаралис и грамотрицательными микроорганизмами [6]. Учитывая приведенные выше факты, целью настоящего исследования стало изучение состава грибковой и бактериальной микрофлоры носоглотки у ЧБД с рецидивирующими бронхитами для совершенствования методов их лечения.

Под наблюдением находилось 90 детей с рецидивирующим бронхитом в возрасте от 3 до 7 лет. Эпизоды бронхита повторялись 2–3 раза в год в течение 1–2 лет на фоне ОРВИ. Все пациенты состояли на диспансерном учете в группе ЧБД. Мальчики составили 52%, девочки — 48%. При включении в исследование всем пациентам проведены углубленные клинические и параклинические обследования с анализом общего и биохимического состава крови и мочи, по показаниям — проводили рентгенографию органов грудной клетки, а также анализ микробиоценоза носоглотки с помощью культурального микологического и бактериологического методов. Анализ данных показал, что у 53 (59%) обследованных детей выявлена колонизация слизистой оболочки носоглотки грибами рода *Candida* в ассоциации со *Staphylococcus aureus*. У детей с наличием грибково-бактериальной ассоциации течение рецидивирующего бронхита носило затяжной характер, симптомы при обострении становились мучительными, формировалась устойчивость к традиционной терапии заболевания. Это потребовало совершенствования лечения и назначения препаратов с антимикробным действием, оказывающих влияние на грибковый и стафилококковый компоненты. К таким препаратам относится топический антибиотик фузафунгин (Биопарокс, Сервье, Франция), оказывающий действие на грибы рода *Candida*, а также имеющий антибактериальный эффект, в том числе на *S. aureus*, и выраженное противовоспалительное действие.

Для изучения эффективности антибиотика в составе комплексной терапии рецидивирующих бронхитов у ЧБД пациенты с колонизацией слизистой оболочки носоглотки грибами рода *Candida* в ассоциации со *S. aureus* были разделены на 2 группы. В 1-ю, основную, группу вошли 33 ребенка, получающих топический антибиотик фузафунгин (по 4 впрыскивания в каждую ноздрю и 4 впрыскивания через рот 4 раза

в сутки в течение 7–10 дней) в сочетании с традиционной терапией бронхита (патогенетическая терапия — фенспирид по 4 мг/кг массы тела в сутки в течение 10–14 дней, симптоматическая терапия — муколитические препараты при наличии мукостаза, а также немедикаментозные методы лечения — ингаляции, обильное питье, кинезитерапия, массаж грудной клетки, дыхательная гимнастика). Во 2-ю, контрольную, группу вошли 20 ЧБД с рецидивирующим бронхитом, с колонизацией слизистой оболочки носоглотки грибами рода *Candida* в ассоциации со *S. aureus*. Им проводилась только традиционная терапия бронхита, которая существенно не отличалась от таковой в первой группе. Сравнимые группы специально подбирались и были однородные по полу, возрасту и выраженности клинических симптомов заболевания (выраженность кашля, хрипов, интоксикации).

После завершения курса лечения всем детям проводилось повторное клиническое обследование и микробиологическое исследование слизистой оболочки носоглотки. В дальнейшем пациенты находились под наблюдением в течение 10 мес для контроля длительности ремиссии.

Клиническую эффективность антимикробной терапии в комплексном лечении рецидивирующего бронхита у ЧБД оценивали на основании общего терапевтического эффекта: по проценту больных с положительным эффектом лечения (купирование кашля на 10–15 день от начала лечения, исчезновение хрипов на 5–7 день), а также средней длительности периода обострения и стадии ремиссии. Анализ клинической эффективности показал, что у больных основной группы общий терапевтический эффект регистрировался в 3,3 раза чаще, чем в группе сравнения (см. табл.). Кроме того, применение фузафунгина привело к сокращению длительности периода обострения в 1,8 раза. Устранение кашля к 7-му дню от начала терапии отмечено у 45% пациентов (в контрольной группе — только у 10%; $p < 0,05$). Купирование хрипов на 5-й день от начала лечения в основной группе произошло в 55% случаев, в контрольной — только у 15% детей ($p < 0,05$). У ЧБД, получавших в составе комплексной терапии фузафунгин, было отмечено сокращение потребности назначения системных антибиотиков; детям основной группы системные антибиотики были назначены в 9% случаев, в контрольной группе — каждому четвертому ребенку (рис.).

В целом, проведенное исследование показало высокую клиническую эффективность препарата Биопарокс в ком-

Таблица. Эффективность топической антимикробной терапии у ЧБД с рецидивирующим бронхитом, ассоциированным с грибами рода *Candida* и *S. aureus*

Группа	ОТЭ, %	Средняя длительность обострения, дни	Средняя длительность ремиссии, мес
Контрольная (n = 20)	30,0	26 ± 3,6	4,0 ± 3,2
Основная (n = 33)	78,8*	14 ± 3,9*	8,0 ± 3,7*

Примечание.

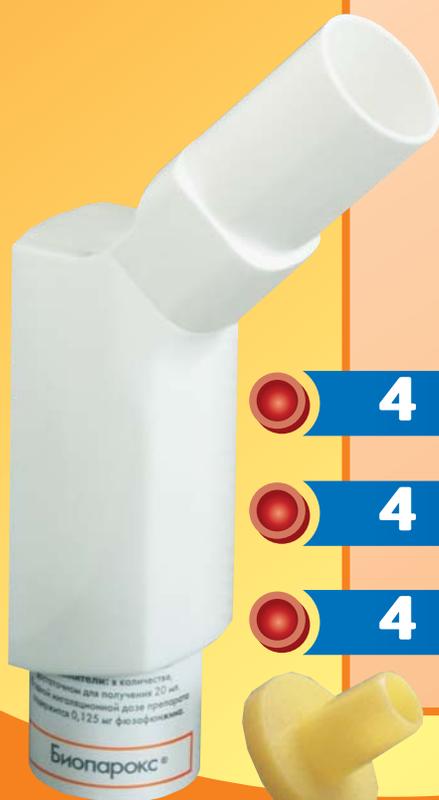
* $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в контрольной группе.

Биопарокс®

Фузафунгин

**УНИКАЛЬНЫЙ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ
С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ
СВОЙСТВАМИ**

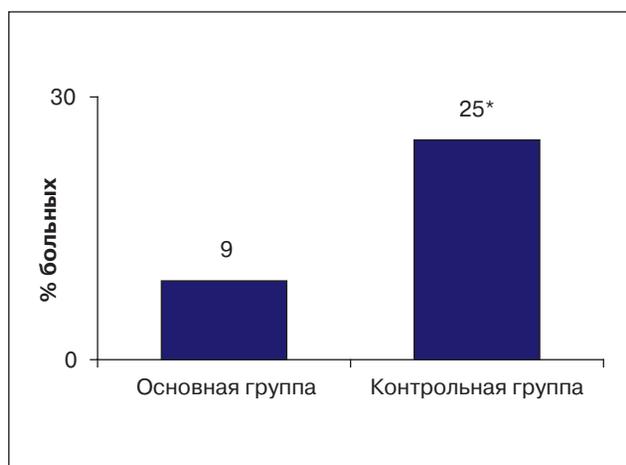
- **ринит**
- **синусит**
- **тонзиллит**
- **фарингит**
- **ларингит**
- **трахеит**
- **бронхит**



- **4 ингаляции через рот и/или**
- **4 ингаляции в каждый носовой ход**
- **4 раза в день**

Состав: Препарат выпускается в виде дозированного аэрозоля по 20 мл (400 доз). Одна доза содержит 0,125 мг фузафунгина. **Показания:** Антибактериальный препарат местного действия с противовоспалительными свойствами для лечения инфекционных и воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких, как синуситы, риниты, ринофарингиты, фарингиты, тонзиллиты, ларингиты, трахеиты, бронхиты, состояния после удаления миндалин. **Дозировка и способ применения:** У взрослых препарат применяется по 4 ингаляции через рот и/или в обе ноздри каждые 4 часа. У детей препарат применяется по 4 ингаляции через рот и/или в обе ноздри каждые 6 часов. Длительность курса лечения 8-10 дней. **Противопоказания:** Применение Биопарокса противопоказано при повышенной чувствительности к компонентам препарата, а также у детей в возрасте до 30 месяцев. **Нежелательные эффекты:** Возможно развитие местных быстро проходящих реакций типа ощущения сухости в носу или горле, а также возникновения приступов чиханья, что не требует прекращения лечения.

Рис. Потребность в системных антибиотиках у ЧБД с рецидивирующим бронхитом в зависимости от вида терапии



Примечание.

* $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в основной группе.

плексной терапии рецидивирующего бронхита у ЧБД с колонизацией слизистой оболочки носоглотки грибами рода *Candida* и *S. aureus*. Это проявилось в сокращении периода обострения, более быстром купировании симптомов заболевания (кашля, хрипов в легких) и сокращении длительности применения антибиотиков.

Изучение долгосрочных результатов проводимой терапии, по данным клинического наблюдения за детьми в течение 10 мес, показало, что ремиссия в основной группе была вдвое продолжительней, чем в группе сравнения ($p < 0,001$; см. табл.). Продолжительность ремиссии в основной группе ЧБД от 4 до 6 мес отмечена у 21%, от 7 до 9 мес — у 46%, более 9 мес — у 33% детей (в контрольной группе — соответственно, в 75, 20 и 5% случаев). После завершения лечения в основной группе результаты микробиологического исследования слизистой оболочки полости носа на наличие грибов рода *Candida* были отрицательными в 79% случаев, на наличие *S. aureus* — у 88% детей.

Таким образом, у ЧБД с рецидивирующим бронхитом в 59% случаев выявляется колонизация слизистой оболочки носоглотки грибами рода *Candida* в ассоциации со *S. aureus*. Комплексная терапия таких пациентов с применением топического антимикробного препарата Биопарокс (фузафунгин) приводит к успешному терапевтическому эффекту почти у 80% детей. Этот эффект проявляется сокращением периодов обострения и увеличением продолжительности ремиссии на фоне отрицательных результатов культурального микологического и бактериологического исследования слизистой оболочки носоглотки на грибковую и бактериальную микрофлору. Указанный способ терапии может быть использован для лечения ЧБД с рецидивирующим бронхитом, ассоциированным с грибами рода *Candida* и *S. aureus*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бронхиты у детей. Пособие для врачей / Под ред. В. К. Таточенко. — М., 2004. — 95 с.
2. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика». — М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. — 2002. — 70 с.
3. Зайцева О. В. Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения (пособие для врачей). — М: РГМУ. — 2005. — 48 с.
4. Волков И. К. Часто болеющие дети: дифференциальная диагностика и терапия / Российский аллергологический журнал. — М.: Фармарус Принт, 2006. — С. 48–63.
5. Беляева Л. С., Белясинская Г. Л., Вавилова В. П. и др. Современные подходы к лечению и оздоровлению часто болеющих детей. Медицинские технологии. — М.: Агентство медицинского маркетинга, 2006. — 46 с.
6. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Под ред. Г. А. Самсыгиной. — М.: Миклош, 2006. — 279 с.

Информация для педиатров



МРТ

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

Для детей и взрослых пациентов:

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

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

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

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

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

А.С. Потапов, Н.Л. Пахомовская, Г.В. Волинец

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у детей

Контактная информация:

Потапов Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-06-93

Статья поступила: 27.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

Изучен опыт применения интерферона альфа-2а (Роферон-А) у 69 детей с хроническим вирусным гепатитом С. Показана частота формирования первичной и длительной ремиссии, а также роль таких факторов как генотип вируса, уровень вирусной нагрузки, сроки элиминации вируса, степень выраженности гистологических изменений в паренхиме печени в прогнозе развития ремиссии и позднего рецидива. Проведена оценка побочных эффектов препарата.

Ключевые слова: дети, хронический вирусный гепатит С, интерферон альфа-2а, лечение.

Вопросы лечения хронического гепатита С (ХГС) у детей в настоящее время приобретают все большую актуальность. В первую очередь, это связано с высоким уровнем заболеваемости и хронизацией инфекционного процесса. В настоящее время около 170 млн человек в мире, то есть почти 2,5% населения земного шара, инфицированы вирусом гепатита С (HCV). Ежегодно фиксируется 3–4 млн новых случаев заражения HCV, причем в 80% из них развивается хроническая форма заболевания. В 76% случаев ХГС является причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы, а также причиной 65% трансплантаций печени в развитых странах [1–3]. У 20–30% больных вирусным гепатитом С в течение 20–30 лет развивается цирроз печени [4].

По данным российских исследователей, вирусный гепатит С встречается у 10,1% лиц, заболевших острыми вирусными гепатитами. В период с 2003 по 2007 гг. заболеваемость ХГС детей до 14 лет (на 100 тыс.) варьировала от 2,36 до 3,00 (по данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии; <http://fcgsen.ru/>). Частота распространения инфицирования HCV у детей с онкогематологическими заболеваниями, которым проводили регулярные трансфузии крови и ее дериватов, составляет 70–80% [5].

Данные о частоте развития хронической формы острого вирусного гепатита С противоречивы: по мнению ряда авторов ХГС развивается у 70–90% больных с острой формой заболевания [6, 7], по данным других — частота

A.S. Potapov, N.L. Pakhomovskaya, G.V. Volynets

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

Effectiveness of antiviral therapy of chronic viral hepatitis C in children

The article describes an efficacy of interferon alpha-2a (Roferon-A) in 69 children with chronic viral hepatitis C. The frequency of forming of initial and prolonged remission and the role of such factors as viral genotype, the level of viral load, terms of elimination of virus, the evidence of histological changes in liver's parenchyma in prognosis of remission and late relapse development was shown. Authors estimated the safety of the drug.

Key words: children, chronic viral hepatitis C, interferon alpha-2a, treatment.

перехода острого гепатита С в хронический не превышает 30% [8].

В настоящее время считается, что естественное течение вирусного гепатита С у большинства детей является более легким и длительным, чем у взрослых, и имеет ряд особенностей. Для детей характерны бессимптомное течение заболевания, нормальная или почти нормальная активность трансаминаз, медленное развитие печеночной недостаточности, выше частота спонтанного излечения [9].

В большинстве случаев заболевание не имеет четкого начала, не сопровождается желтухой, протекает субклинически и проявляется, преимущественно, астеновегетативными расстройствами и незначительным увеличением печени при нормальном или умеренном повышении уровня трансаминаз крови, что нередко обнаруживается лишь при случайном обследовании. Вирусные гепатиты у детей с онкогематологическими заболеваниями имеют первично-хроническое течение в 80–90% случаев [5]. Манифестация симптомов (желтушность кожных покровов, спленомегалия и др.) отмечается поздно, знаменая собой переход в цирротическую фазу болезни, что затрудняет своевременную постановку диагноза и приводит к частому выявлению заболевания уже на стадии хронического течения [6, 10].

Инфицирование детей, произошедшее в результате переливания крови или парентеральных вмешательств, устраняется спонтанно в 20–45% случаев; также высока вероятность спонтанного излечения на 1 году жизни ребенка при перинатальном инфицировании HCV. Однако при сохранении виремии вероятность формирования цирроза у детей остается относительно высокой. Угроза развития цирроза печени при вирусном гепатите С у детей в период от 3 до 10 лет после инфицирования колеблется от 0 до 10% [8].

Более чем у половины детей при повторных пункционных биопсиях печени наблюдается нарастание фиброза, причем основным фактором, определяющим темпы фиброобразования ткани печени, является продолжительность инфицирования и уровень вирусной репликации [5]. По данным многоцентровых исследований ХГС у детей является фибротическим прогрессирующим заболеванием, при котором выраженность фиброза коррелирует с возрастом ребенка и длительностью инфицирования [11]. Вместе с тем, ранняя диагностика ХГС и начало противовирусного лечения могут существенно и благоприятно повлиять на течение и исход заболевания.

Лечение ХГС — одна из основных проблем современной гепатологии. Главной целью лечения, согласно имеющимся представлениям, является прекращение вирусной репликации, ведущее к снижению активности процесса, уменьшению темпов фиброобразования, и замедляющее формирование цирроза печени. По сравнению со взрослыми пациентами, педиатры ограничены в выборе противовирусных препаратов, далеко не все из которых разрешены к применению у детей.

Наиболее широко в настоящее время в лечении ХГС у детей используются препараты интерферона α , эффективность которых доказана в многочисленных исследованиях. Лечение препаратами интерферонов уменьшает степень фиброза и скорость его прогрессирования. В связи с этим, интерферонотерапия в настоящее время является основным направлением и методом выбора в лечении ХГС [8, 12].

В ряде исследований показано, что проведение противовирусной терапии ХГС существенно снижает темпы прогрессирования воспаления и формирования фиброза

ткани печени. При этом улучшение гистологических показателей отмечено также и у детей, у которых, несмотря на проводимое противовирусное лечение, выявляется в крови РНК HCV [13, 14]. По литературным данным, на фоне терапии интерфероном α через 5 лет после установления диагноза ХГС тяжелый фиброз печени диагностируется у 18,8%, в контрольной группе — у 52,9% детей [13]. Результаты исследований иллюстрируют необходимость проведения специфической противовирусной терапии детей с ХГС, несмотря на часто малосимптомное течение заболевания и нормальные или незначительно повышенные уровни трансаминаз.

Эффективность лечения ХГС оценивают по частоте *устойчивого вирусологического ответа*, под которым подразумевается отсутствие РНК вируса при его детекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) через 6 или 12 мес после прекращения противовирусной терапии [15]. По мнению ряда авторов, наличие устойчивого вирусологического ответа позволяет предполагать полное излечение от гепатита С с вероятностью около 90% [16]. Важным предиктором успешного лечения является *быстрый вирусологический ответ* — снижение уровня РНК HCV на $\geq 2 \log_{10}$ от исходного значения через 4 нед лечения и *ранний вирусологический ответ* или отсутствие вируса к концу 12 нед терапии. Отсутствие эффекта противовирусной терапии отмечается у тех пациентов, у которых в процессе лечения вирус не исчезает или появляется вновь. При отсутствии факта снижения концентрации вируса к 12 нед лечения менее чем в 100 раз, продолжение терапии с применением интерферона α нецелесообразно. Уменьшение концентрации вируса более чем в 100 раз к 12 нед терапии расценивается как *частичный вирусологический ответ*, по данным литературы, у таких пациентов наблюдается снижение воспалительной активности и возможно обратное развитие фиброза [15].

За период с 2002 по 2006 г. на базе Научного центра здоровья детей РАМН наблюдались 69 детей, страдающих ХГС. Диагноз заболевания был подтвержден вирусологически — у всех детей методом ПЦР выявлена РНК HCV. Все пациенты лечились специфически рекомбинантным интерфероном альфа-2а (Роферон-А, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). С учетом длительности проведенной терапии было выделено 2 группы детей: 1-я группа ($n = 36$) — курс терапии составил 6 мес, 2-я группа ($n = 33$) — 12 мес. Во всех случаях препарат назначали в дозе 3 млн ЕД п/к 3 раза в неделю. Помимо противовирусного лечения всем детям проводилась базисная терапия, вводились гепатопротекторы и препараты, используемые для лечения сопутствующей патологии.

Возраст пациентов составил от 3 до 16 лет, в обеих группах преобладали мальчики. Средняя длительность инфицирования HCV не превышала 8 лет (табл. 1). Среди генотипов HCV преобладал генотип 1b (табл. 2), который, согласно литературным данным, отличается наименьшей чувствительностью к терапии и является наиболее распространенным на территории России [5].

При осмотре у большинства пациентов (56–79%) имелись жалобы астеновегетативного характера (немотивированная вялость, утомляемость, эмоциональная лабильность, снижение аппетита), у 2/3 детей отмечалась умеренная гепатомегалия, у 1/3 — субиктеричность склер и слизистых.

Всем проводилось общеклиническое обследование, выполнялись общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ, определялся генотип РНК HCV. Количественная оценка РНК HCV (число копий в мл)

Таблица 1. Общая характеристика детей с ХГС

Показатели	1-я группа	2-я группа
Девочки/мальчики, абс.	14/22	16/17
Возраст, годы	10,5 ± 3,0	10,8 ± 3,4
Длительность инфицирования, годы	7,9 ± 3,6	7,3 ± 4,0

Примечание.

Здесь и в тексте количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение.

Таблица 2. Распределение генотипов HCV в исследуемых группах

Группы	Генотип HCV, абс. (%)			
	1b	1a	2a	3a
1-я, n = 36	28 (78)	–	5 (14)	3 (8)
2-я, n = 33	21 (64)	1 (3)	3 (9)	8 (24)

проводилось до начала терапии, в ходе ее — на 3, 6, 9 и 12 мес, и после ее прекращения — на 3, 6 и 12 мес. Содержание РНК HCV в сыворотке крови < 10⁶ копий/мл рассценивалось как низкое, 1–9×10⁶ копий/мл — умеренное, > 9×10⁶ копий/мл — высокое. При оценке количественного содержания РНК HCV (копий/мл) до начала лечения выявлено, что более чем у половины детей отмечались умеренная и высокая концентрация вируса в сыворотке крови.

По данным биохимического анализа крови средний уровень активности АЛТ до начала лечения был ниже удвоенного значения верхней границы нормы (нормальные значения АЛТ < 40 Ед). Исходно нормальный уровень трансаминаз выявлен у 10 (29%) детей в 1-й группе и у 10 (36%) — во 2-й группе. При проведении противовирусной терапии отмечалось статистически значимое снижение активности трансаминаз ($p < 0,05$), число больных с нормальным уровнем трансаминаз на фоне проводимой терапии увеличилось до 47 и 66% в 1-й и во 2-й группах, соответственно (рис. 1). Таким образом, по окончании курса интерферонотерапии биохимическая ремиссия была достигнута у половины больных ХГС.

Вирусологическая ремиссия заболевания регистрировалась при снижении концентрации РНК HCV в крови до неопределяемого уровня. В результате терапии быстрый вирусологический ответ был отмечен у 19% детей 1-й группы и 25% детей — 2-й группы; ранний вирусологический ответ — у 37 и 40% детей, соответственно (рис. 2).

Первичная ремиссия (элиминация РНК HCV на фоне курса противовирусного лечения) отмечалась у 49 и 61% детей 1-й и 2-й групп. При дальнейшем наблюдении пациентов и оценке уровня РНК HCV на 3, 6 и 12 мес после завершения курса интерферонотерапии первичная ремиссия сохранялась у 23 и 46% детей 1-й и 2-й групп — через 3 мес, у 29 и 35% — через 6 мес, у 23 и 30% — через 12 мес после прекращения лечения, соответственно (рис. 3).

Таким образом, устойчивый вирусологический ответ отмечался примерно у каждого четвертого больного

в условиях интерферонотерапии, независимо от ее длительности. Соответственно, у большинства пациентов с ХГС (70–77%) в течение 1 года после завершения терапии был зарегистрирован рецидив заболевания.

Полученные данные были проанализированы с учетом прогностических факторов, способных повлиять на результаты интерферонотерапии детей с ХГС: пола детей, генотипа HCV, длительности инфицирования, исходного уровня вирусной нагрузки, сроков первичной элиминации вируса. Так, было отмечено, что первичная ремиссия была зарегистрирована у 43% девочек и у 57% мальчиков. Длительность инфицирования детей, ответивших на терапию, не отличалась от аналогичного показателя при отсутствии эффекта. В условиях низкой вирусной нагрузки, являющейся благоприятным фактором интерферонотерапии, первичная ремиссия отмечалась в 72%

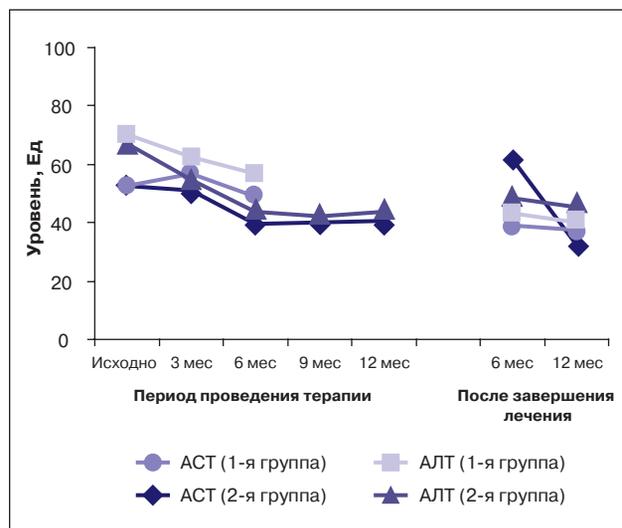
Рис. 1. Динамика уровня трансаминаз на фоне и после отмены лечения

Рис. 2. Динамика элиминации РНК HCV у детей

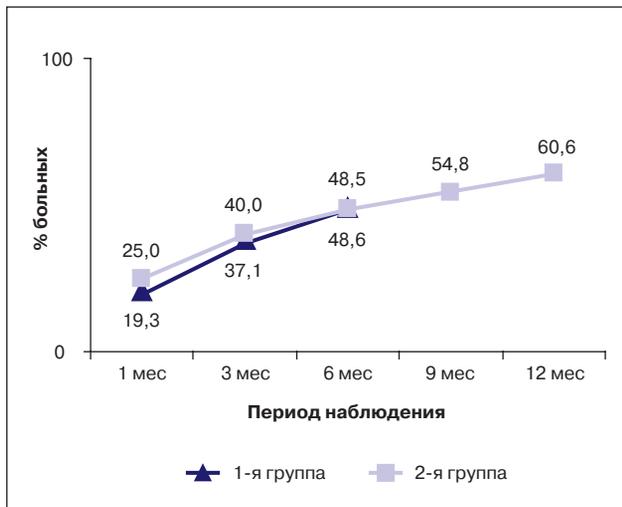
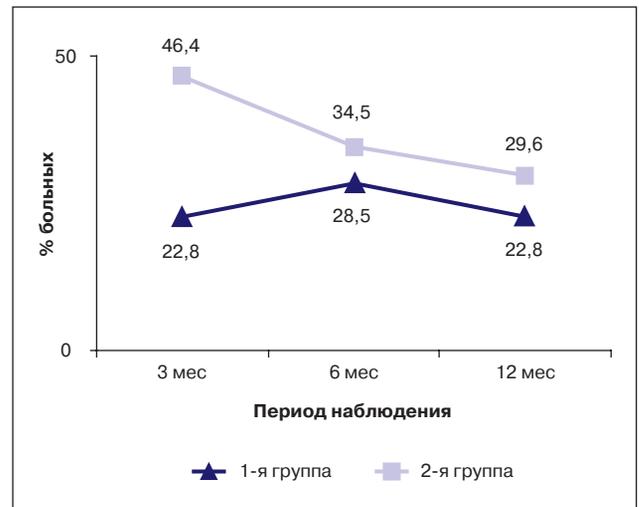


Рис. 3. Число детей с сохраняющейся ремиссией после завершения курса лечения интерфероном альфа-2а



случаев, а при концентрации РНК HCV > 10⁶ копий/мл — у 37% детей.

Согласно современным представлениям, наибольшая скорость мутаций свойственна HCV с генотипами 1a и 1b, что определяет их большую резистентность к интерферонотерапии по сравнению с вирусами, имеющими другие генотипы. В настоящем исследовании первичная ремиссия достигнута у 100% детей с HCV генотипа 1a и 3a, у 75% — с генотипом 2a. В группе пациентов с генотипом вируса 1b первичная ремиссия была зарегистрирована лишь в 40% случаев. При дальнейшем наблюдении через 12 мес после окончания курса лечения рецидивы были выявлены у 21% детей, инфицированных HCV генотипа 1b, у 25% — генотипа 2a и у 36% — генотипа 3a. При этом длительная ремиссия сохранялась у 19, 50 и 64% детей, соответственно.

Пункционная биопсия печени до начала терапии была проведена у 16 и 24 пациентов 1-й и 2-й групп. Для оценки воспалительных изменений в ткани печени использовался индекс гистологической активности по Knodell, включающий следующие основные компоненты для оценки воспаления: степень выраженности явлений перигепатита, внутридольковый фокальный некроз и дистрофию гепатоцитов, воспалительный инфильтрат в портальных трактах. Степень гистологической активности подразделяют на минимальную (1–3 балла), низкую (4–8 баллов), умеренную (9–12 баллов) и высокую (13–18 баллов). В итоге, средние значения индекса гистологической активности по Knodell составили 6,3 ± 4,0 балла у детей 1-й группы, 4,3 ± 4,9 балла — во 2-й группе (p < 0,05). При минимальной степени индекса гистологической активности ответ на терапию был получен у 31% детей. По мере увеличения степени активности воспаления в печени развитие первичной ремиссии происходило более чем в половине случаев (у 61% пациента — при низком индексе гистологической активности, у 56% — при умеренном; рис. 4).

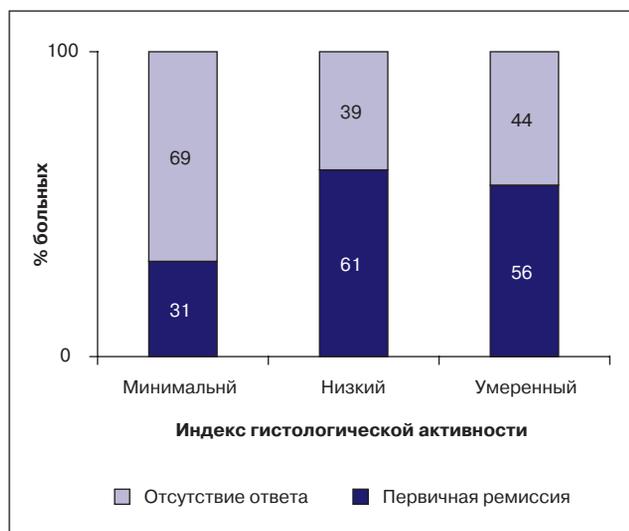
Предикторами формирования устойчивого вирусологического ответа также являются сроки элиминации РНК HCV из сыворотки крови. При устранении вируса в течение первых трех месяцев лечения рецидив (появление РНК HCV после завершения курса терапии) отмечался у 26% детей, через 6 мес — у 63%, на 9–12 мес терапии —

у 83% пациентов. Таким образом, вероятность достижения длительной ремиссии выше при элиминации РНК HCV на ранних сроках интерферонотерапии (рис. 5).

Наиболее частым побочным эффектом интерферонотерапии, зарегистрированным у всех больных, было повышение температуры тела до фебрильного диапазона, сопровождавшееся гриппоподобным синдромом и миалгиями, которое купировалось приемом парацетамола. У 10 пациентов повышение температуры до субфебрильных цифр при введении препарата сохранялось в течение 3 мес лечения, у 2 — всего периода лечения. Почти у половины пациентов был выявлен астеновегетативный синдром, у нескольких отмечалось снижение аппетита и массы тела, а также миалгии и артралгии, частичное выпадение волос. У 9 больных был отмечен кардиотоксический эффект в виде умеренной тахикардии, не требующей медикаментозного вмешательства. У 13% детей отмечалось снижение уровня тромбоцитов до 93–140 × 10⁹/л, без присоединения геморрагического синдрома, у 17% — лейкоцитов — до 2,6–3,9 × 10⁹/л. Побочные эффекты были транзиторными, ликвидировались на фоне или после прекращения терапии и не требовали снижения дозы интерферона альфа-2a. Препарат был отменен только у одного больного через 1 мес лечения в связи с развитием атриовентрикулярной блокады 3 степени.

Таким образом, при ретроспективном анализе полученных данных видно, что первичная ремиссия ХГС на фоне противовирусной терапии препаратом Роферон-А может быть достигнута у 49–61% детей. Устойчивый вирусологический ответ через 6 мес сохранялся у 29–35% детей, а через 12 мес после завершения терапии — у 23 и 30% при длительности курсов лечения 6 и 12 мес, соответственно. Однако, несмотря на то, что устойчивый вирусологический ответ в результате лечения был получен лишь у 1/4 больных, необходимость проведения противовирусной терапии детей с ХГС очевидна. Она приводит к нормализации уровня трансаминаз и биохимической ремиссии у большинства пациентов, позволяет уменьшить степень активности патологического процесса. ХГС уже в детском возрасте может привести к развитию фиброза печени, цирроза и гепатокарциномы [8]. Применение препаратов интерферона, обладающих помимо противовирусного

Рис. 4. Частота наступления первичной ремиссии у детей с ХГС в зависимости от исходных гистологических показателей

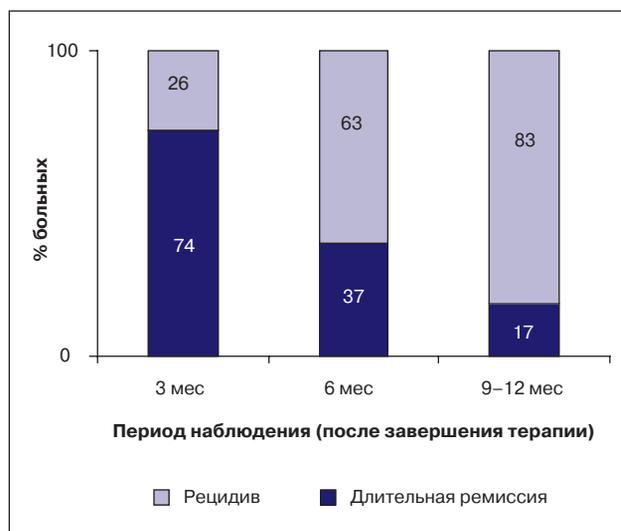


еще иммуномодулирующим и антифибротическим действием, препятствует процессам фиброобразования паренхимы печени. Целью лечения хронического гепатита С должна быть не только элиминация вируса из организма ребенка, но и профилактика цирроза печени и гепатокарциномы в будущем. Установлено, что позднее начало противовирусной терапии значительно снижает шансы на излечение ребенка и ухудшает прогноз. Вместе с тем, успех лечения в педиатрической практике может быть обусловлен тем, что уровень вирусной нагрузки у детей значительно ниже, чем у взрослых, менее выражены явления фиброза, меньше длительность периода персистенции HCV-инфекции. Кроме того, у детей в воз-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Альберти А. Лечение больных хроническим гепатитом С с исходно или стойко нормальным уровнем АЛТ // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — Т. 2, № 27. — С. 45–54.
- Ершов Ф. И., Касьянова Н. В. Новые лекарственные средства в терапии вирусных гепатитов // Consilium medicum. — 2005. — Т. 3, № 1. — С. 17–24.
- Ивашкин В. Т. Российский опыт применения Пегасиса и Колегуса в терапии хронического вирусного гепатита С // Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. — 2007. — Т. 20, № 1. — С. 62.
- Ansari S., Vossogh P., Bateni F. et al. Treating children with chronic hepatitis C after malignancy / 24th European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID). — Basel, 2006. — P. 247.
- Рейзис А. Р. Лечение хронического гепатита С у детей и подростков интерфероном α-2а (Роферон А) // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 1, № 1. — С. 17–21.
- Харченко Н. В. Вирусный гепатит С: новое в лечении и профилактике осложнений // Здоровье Украины. — 2009. — Т. 1, № 6. — С. 4.
- Lebensztein D. M., Skiba E., Kaczmarek M. et al. Efficacy of Lamivudine compared to higher dose interferon alpha retreatment in children with chronic hepatitis unresponsive to previous INF therapy // J. Hepatology. — 2003. — V. 38 (Suppl. 2). — P. 151.
- Крамарев С. А., Шпак И. В., Большакова Л. А. Современные возможности лечения хронических вирусных гепатитов у детей // Клиническая педиатрия. — 2007. — Т. 4, № 7. — С. 3–7.

Рис. 5. Частота развития позднего рецидива в зависимости от сроков элиминации РНК HCV



расте от 1 года и старше отмечается более выраженный иммунный ответ, что также играет важную роль в течение заболевания и в ответе на терапию. Достижение излечения напрямую зависит от проведения полноценного непрерывного курса противовирусного лечения в адекватных дозах и оптимального по длительности. Принимая во внимание более легкое и благоприятное течение ХГС у детей в ранний период после заражения, казалось бы, естественным высказаться против раннего назначения противовирусной терапии. Однако, если допустить, что в среднем такому больному предстоит прожить с инфекцией более 50 лет, лечение представляется вполне оправданным и необходимым.

- Jonas M. M., Ott M. J., Nelson S. P. et al. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C virus infection in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1998. — V. 17. — P. 241–246.
- Вовк Л. М., Топольницкий В. С., Заплотная А. А. Хронический вирусный гепатит С: достижения в лечении // *Здоровье Украины.* — 2009. — Т. 1–2, № 206–207. — С. 54–55.
- Guido M., Ruge M., Jara P. et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum // *Gastroenterology.* — 1998. — V. 115. — P. 1525–1529.
- Филимонов П. Н., Гаврилова Н. И. Антифибротический эффект терапии интерфероном-альфа хронических вирусных гепатитов у детей // *Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология.* — 2001. — Т. 11, № 1. — С. 18.
- Mamori S., Suzuki F., Bosaka T. et al. Interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C and normal serum aminotransferase activity at commencement of treatment // *J. Gastroenterol.* — 2004. — V. 39. — P. 776–782.
- Tassopoulos N. C., Vanadis I., Tsantouias D. et al. IFN-alpha2b monotherapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal or near normal aminotransferase activity; a randomized, controlled study // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2002. — V. 22. — P. 365–369.
- Strader D. B., Wright T., Thomas D. L. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C // *Hepatology.* — 2004. — V. 39. — P. 1147–1171.
- Зайцев И. А. Лечение больных хроническим гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию // *Сучасні інфекції.* — 2007. — № 4. — С. 41–50.

А.А. Нижевич¹, П.Л. Щербаков², Э.Н. Ахмадеева¹, В.У. Сатаев¹, Р.Ш. Хасанов³

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

² Центральный НИИ гастроэнтерологии, Москва

³ Республиканская детская клиническая больница, Уфа

Комплексная терапия инфекции *Helicobacter pylori* в детском возрасте с использованием рифаксими́на

Контактная информация:

Нижевич Александр Альбертович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450057, Уфа-57, а/я 4894, тел.: (347) 252-22-28

Статья поступила: 01.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

Изучена эффективность антибиотика рифаксими́на в комплексном лечении *Helicobacter pylori* у детей. Под наблюдением находился 41 ребенок в возрасте от 12 до 17 лет (23 девочки и 18 мальчиков). Диагноз пилорического хеликобактериоза устанавливался гистобактериоскопически с помощью окраски по Гимзе в комбинации с уреазным тестом. Все дети лечились согласно программе исследования, с использованием следующих средств: препарат висмута — 1 таблетка 3 раза в сутки (14 суток) + рабепразол 1 мг/кг 1 раз в сутки (14 суток) + рифаксимин (Альфа Нормикс) 400 мг 2 раза в сутки (10 суток) + амоксициллин 50 мг/кг 2 раза в сутки (10 суток). Контроль эрадикации *H. pylori* осуществлялся спустя 4–6 нед после завершения лечения с помощью дыхательного теста. Эрадикация была достигнута у 36 (87,8%) детей. Все пациенты были привержены проводимому лечению, тяжелых побочных реакций отмечено не было.

Ключевые слова: дети, *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, рифаксимин, лечение.

В последние годы во многих клинических исследованиях отмечено существенное снижение эффективности традиционных схем эрадикации *Helicobacter pylori* [1, 2]. Этот феномен связан со многими причинами. Среди них — рост устойчивости штаммов *H. pylori* к метронидазолу и макролидным антибиотикам, низкая приверженность больных к проводимому лечению, вызванная аллергическими реакциями, антибиотико-ассоциированной диареей, обусловленной синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике и др. [3, 4]. Это диктует необходимость поиска

новых лекарственных средств, эффективно подавляющих рост *H. pylori* и наряду с этим не формирующих (или медленно формирующих) лекарственную устойчивость бактерий, а также обладающих высоким профилем безопасности. В связи с этим, внимание гастроэнтерологов привлекла сравнительно новая группа лекарственных средств, относящихся к дериватам рифамицина [5]. Наряду с высокой эффективностью, препараты этой группы, как правило, не формируют лекарственной устойчивости культур *H. pylori* ни у детей, ни у взрослых [6]. Наибольший интерес у спе-

A.A. Nizhevich¹, P.L. Szherbakov², E.N. Akhmadeyeva¹, V.U. Satayev¹, R.Sh. Khasanov³

¹ Bashkiria State Medical University, Ufa

² Central Scientific Institute of Gastroenterology, Moscow

³ Republic Children's Clinical Hospital, Ufa

Complex treatment of *Helicobacter pylori* infection with rifaximin in children

Authors studied an effectiveness of antibiotic rifaximin in complex treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. They observed 41 children in the age 12–17 years old (23 girls and 18 boys). The diagnosis of pyloric helicobacteriosis proved by histology and bacterioscopy with Gimze stain combined with urease test. All children were treated according to the study program with the use of medications: bismuth (De-Nol) — 1 tablet 3 times daily (14 days) + rabeprazole (Pariet) 1 mg/kg once daily (14 days) + rifaximin (Alfa Normix) 400 mg twice daily (10 days) + amoxicillin 50 mg/kg twice daily (10 days). The control of eradication of *H. pylori* was performed after 4–6 weeks after the end of a treatment with a respiratory test. Eradication was achieved in 36 (87,8%) of children. All patients were adherent to the treatment, and there were no severe adverse reactions during the study.

Key words: children, *Helicobacter pylori*, ulcer, rifaximin, treatment.

циалистов вызвал препарат рифаксимин. Мишенью для него является ДНК-зависимая РНК полимеразы бактерий, ингибирование которой подавляет инициацию образования цепочки РНК во время ее синтеза. Препарат не обладает интестиальной абсорбцией после перорального приема и практически не обнаруживается в крови и моче, поскольку выводится путем фекальной экскреции [7]. По антибактериальной активности в отношении культур *H. pylori in vitro* рифаксимин занимает промежуточное положение между амоксициллином и солями висмута [8]. Активность препарата практически не зависит от величины pH среды и не подавляется антисекреторными препаратами [9]. Многочисленные исследования не обнаружили штаммы *H. pylori* первично резистентные к рифаксими́ну, в то время как штаммы, резистентные к кларитромицину, сохраняли чувствительность к рифаксими́ну *in vitro* [5, 10]. При проведении двойного слепого плацебоконтролируемого исследования применение рифаксими́на в качестве монотерапии сопровождалось эрадикацией *H. pylori* у 40%, а при комбинации с кларитромицином («dual-therapy») — у 73% больных [11]. Изложенное выше позволяет рассматривать рифаксимин как один из наиболее перспективных препаратов, альтернативных традиционным схемам тройной терапии, эффективность которых в России на сегодня относительно низка [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности рифаксими́на в комплексном лечении *H. pylori* у детей. Ранее исследования по применению рифаксими́на для лечения *H. pylori* инфекции в детском возрасте не проводились, несмотря на наличие показаний и отсутствие ограничений к применению препарата для детей старше 12 лет. Проведение исследования санкционировано этическим комитетом клиники и Башкирского государственного медицинского университета.

Под наблюдением находился 41 ребенок в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст — $14,9 \pm 1,6$ лет; 23 девочки и 18 мальчиков) с ранее не леченой *H. pylori* инфекцией. Все дети обратились в консультативную поликлинику Республиканской детской клинической больницы г. Уфы в связи с симптомокомплексом хронических диспепсических расстройств. Все пациенты прошли стандартное клиническое обследование с проведением клинического анализа крови и мочи, ультразвуковой сонографии органов брюшной полости, анализа мочи на амилазу, копрологического исследования, биохимического анализа крови с печеночным профилем, фиброгастроскопии. Пациенты, получавшие в течение 3 нед до проведения эндоскопии антациды, соли висмута и/или антибиотики, в исследование не включались. Фиброгастроскопия выполнялась с помощью эндоскопов «Olympus GIF XP 20», «Olympus GIF XP E» и «Olympus GIF PQ 20» (Япония). Во всех случаях были взяты биопсийные образцы из антрального отдела слизистой оболочки желудка для гистологического исследования и диагностики *H. pylori* инфекции. Диагноз пилорического хеликобактериоза устанавливался гистобактериоскопически с помощью окраски по Гимзе с масляной иммерсией в комбинации с уреазным тестом «Хелпил-тест» (АМА, Санкт-Петербург). Контроль эрадикации *H. pylori* осуществлялся спустя 4–6 нед после завершения лечения с помощью дыхательного «Хелик-теста» (АМА, Санкт-Петербург). Эффективность лечения оценивалась с помощью АРТ-анализа (*all-patients-treated*), который позволял учитывать всех пациентов, получавших как минимум 1 раз предписанные протоколом лекарственные препараты и явившихся на контрольное обследование. Кроме того, для оценки эффективности терапии применялись РР-анализ (*per protocol*), исключавший больных, нарушавших условия протокола (т.е. пациентов, которые не смогли выполнить обязательство пройти курс лечения), и ИТТ-анализ (*intention-*

СЕЛЕКТИВНЫЙ КИШЕЧНЫЙ АНТИБИОТИК ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ



- Острые желудочно-кишечные инфекции
- Синдром избыточного бактериального роста
- Печеночная энцефалопатия
- Воспалительные заболевания кишечника
- Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах

to-treat), включавший всех пациентов, вовлеченных в исследование, вне зависимости от комплаенса, причем пациенты, результат лечения которых был неизвестен, рассматривались «как безуспешно пролеченные».

Все дети лечились согласно протоколу исследования, с использованием следующих средств: препарат висмута — 1 таблетка 3 раза в сут (14 сут) + рабепразол 1 мг/кг 1 раз в сут (14 сут) + рифаксимин (Альфа Нормикс Солвей Фарма, Франция) 400 мг 2 раза в сут (10 сут) + амоксициллин 50 мг/кг 2 раза в сут (10 сут).

При проведении эндоскопического исследования язвенная болезнь желудка была выявлена у 3 детей (7,3%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — у всех детей (100%). У 27 (66%) детей был обнаружен хронический эритематозный гастрит/гастродуоденит, у 13 (32%) — нодулярный хронический гастрит, у одного (2%) — множественные острые «неполные» эрозии антрального и пилорического отделов желудка, диаметром 1–2 мм. В результате лечения эрадикация *H. pylori* достигнута у 36 (88%) детей. Нарушителей протокола среди пациентов не было (комплаенс расценен как «превосходный» > 90% у всех пациентов данной подгруппы). Все дети были привержены к проводимой терапии. Побочные реакции отмечены у всех детей в виде почернения стула (100%), потемнения языка — у 9 детей (22%), умеренного метеоризма — у 2 детей (5%). Почернение стула у детей было обусловлено образованием сульфида висмута. Один пациент в течение 6 нед после завершения курса терапии не явился на контрольное обследование на обнаружение *H. pylori*, в связи с чем оценить эффективность эрадикации у него было невозможно. Показатель АРТ-теста составил в данной группе — 90% (95% доверительный интервал 81–99), РР-теста — 90% (81–99) и ИТТ-теста 88% (78–98). Язвенные дефекты, по данным фиброгастроскопии, зажили у всех пациентов, пришедших ко дню контрольного осмотра. Дефект зажил с образованием нежного плоского рубца — у 8 детей (20%) с состоявшейся эрадикацией и у 28 детей (68%) — без рубца при наличии состоявшейся эрадикации. В то же время у 3 (7%) детей с несостоявшейся эрадикацией заживление произошло с негрубым рубцом (эндоскопический феномен «красного рубца») и у 2 (5%) детей без эрадикации *H. pylori* — язвы зажили без рубца.

Использованная нами комбинация препаратов, несомненно, обладает высоким синергизмом антибактери-

альной активности в отношении *H. pylori in vivo* и характеризуется отличной переносимостью. Этот аспект особенно важен, учитывая принципиальное значение безопасности проводимой терапии детей. Ранее нами была продемонстрирована высокая эффективность комбинации солей висмута, ингибитора протонной помпы, нитрофурановых препаратов и амоксициллина в лечении *H. pylori* инфекции у детей [12]. Переносимость данного варианта комбинации лекарственных препаратов была существенно хуже, чем при замене в схеме лечения фуразолидона/нифуратела на рифаксимин, что и было сделано в настоящем исследовании. Схема с использованием рифаксимины, предложенная нами, обеспечивает высокий комплаенс, хорошо переносится и не вызывает токсических или аллергических реакций. На хорошую переносимость рифаксимин-содержащих схем лечения *H. pylori* инфекции указывали и зарубежные исследователи, также не отметившие каких-либо побочных явлений, связанных с применением этого препарата при лечении пилорического хеликобактериоза у взрослых [13].

Рекомендуемая нами продолжительность курса терапии, включающей рифаксимин, основана на рекомендациях Маастрихтского консенсуса III (2005) и данных о «беспрецедентной безопасности препарата» [14]. Комбинация рифаксимины с рабепразолом, субцитратом висмута и амоксициллином способна обеспечить высокую степень эрадикации *H. pylori*. 10-суточную продолжительность курса лечения с применением рифаксимины рекомендуют и европейские специалисты [14].

Таким образом, комбинация «рифаксимин + субцитрат висмута + рабепразол + амоксициллин» является хорошей альтернативой рутинным схемам лечения *H. pylori* в режиме первой линии терапии пилорического хеликобактериоза у детей. Комбинация рифаксимины с рабепразолом, амоксициллином и коллоидным субцитратом висмута в перспективе может быть использована в качестве терапии второй линии, но ее эффективность требует подтверждения в рамках широкомасштабных многоцентровых исследований.

Авторы выражают благодарность главному детскому патологоанатому Министерства здравоохранения Республики Башкортостан И. Н. Огородниковой за неоценимую помощь в работе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Scarpignato C. Towards the ideal regimen for *Helicobacter pylori* eradication: the search continues // *Dig. Liver. Dis.* — 2004. — V. 36. — P. 243–247.
- Щербаков П. Л., Корсунский А. А., Филин В. А., Цветкова Л. Н. Новые подходы к диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у детей // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* — 2001. — Т. 11 (приложение 13). — С. 116–118.
- Nakayama Y., Graham D. *Helicobacter pylori* infection: diagnosis and treatment // *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* — 2004. — V. 2. — P. 599–610.
- Хомерики Н. М., Хомерики С. Г. Некоторые механизмы развития побочных эффектов антихеликобактерной терапии и пути их коррекции // *Consilium medicum.* — 2005. — № 2 (приложение). — С. 22–25.
- Holton J., Vaira D., Menegatti M., Barbara L. The susceptibility of *Helicobacter pylori* to the rifamycin, rifaximin // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1995. — V. 35. — P. 545–549.
- Fujimura S., Kato S., Kawamura T., Watanabe A. In vitro activity of rifampicin against *Helicobacter pylori* isolated from children and adults // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2002. — V. 49. — P. 541–543.
- Venturini A. P. Pharmacokinetics of L/105, a new rifamycin, in rats and dogs, after oral administration // *Chemotherapy.* — 1983. — V. 29. — P. 1–3.
- Scarpignato C., Pelosini I. Bismuth compounds for eradication of *Helicobacter pylori*: pharmacology and safety // *Progr. Basic. Clin. Pharmacol.* — 1999. — V. 11. — P. 87–126.
- Scarpignato C., Pelosini I. Antisecretory drugs for eradication of *Helicobacter pylori*: antibacterial activity and synergism with antimicrobial agents // *Progr. Basic. Clin. Pharmacol.* — 1999. — V. 11. — P. 136–180.
- Quesada M., Sanfeliu I., Junquera F. et al. Evaluation of *Helicobacter pylori* susceptibility to rifaximin // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — V. 27. — P. 393–396.
- Pretolani S., Bonvicini F., Brocci E. et al. Effect of rifaximin, a new non-absorbed antibiotic, in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Acta Gastroenterol. Belg.* — 1993. — V. 56. — P. 144.
- Nijevitch A. A., Shcherbakov P. L., Sataev V. U. et al. *Helicobacter pylori* eradication in childhood after failure of initial treatment: advantage of quadruple therapy with nifuratel to furazolidone // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — V. 22. — P. 881–887.
- Dell'Anna A., Azzarone P., Ferrieri A. A randomized openly comparative study between rifaximin suspension versus rifaximin pills for the eradication of *Helicobacter pylori* // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 1999. — V. 3. — P. 105–110.
- Gasbarrini A., Gasbarrini G., Pelosini I., Scarpignato C. Eradication of *Helicobacter pylori*: are rifaximin — based regimens effective // *Digestion.* — 2006. — V. 73 (Suppl. 1). — P. 129–135.

Т.И. Гаращенко, В. Г. Володарская

Российский государственный медицинский университет, Москва

Смесь лизатов бактерий для топического применения в профилактике и лечении хронического тонзиллита у детей

Контактная информация:

Гаращенко Татьяна Ильинична, доктор медицинских наук, профессор кафедры ЛОР-болезней педиатрического факультета с курсом диагностической и хирургической эндоскопии Российского государственного медицинского университета

Адрес: 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1, тел.: (495) 959-87-58

Статья поступила: 12.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

Хронический тонзиллит — инфекционно-аллергическое заболевание, клиническая картина которого проявляется хроническим воспалением нёбных миндалин. Распространенность хронического тонзиллита достигает уровня 10% среди взрослых и 15% — среди детей. Несомненно, предупреждение обострений хронического тонзиллита — сложная задача. В ней есть, бесспорно, важная составляющая, это — иммунокоррекция с элементами вакцинального процесса, поскольку сами миндалины являются неотъемлемой частью формирующейся иммунной системы ребенка. Больным хроническим тонзиллитом, с гипертрофией нёбных миндалин и рецидивирующим тонзиллофарингитом может быть рекомендован Имудон для включения в ежегодные профилактические курсы лечения.

Ключевые слова: дети, хронический тонзиллит, профилактика, лечение, смесь лизатов бактерий.

Хронический тонзиллит — инфекционно-аллергическое заболевание, клиническая картина которого проявляется хроническим воспалением нёбных миндалин. Распространенность хронического тонзиллита достигает уровня 10% среди взрослых и 15% — среди детей [1–4]. В группе часто и длительно болеющих детей этот показатель еще выше и составляет более 50% [5]. В группе диспансерного наблюдения у оториноларинголога пациенты этой категории составляют от 64 до 79% всех больных. С хроническим тонзиллитом связывают развитие более 80 тяжелых заболеваний, среди которых преобладают

заболевания с гетеро- и аутоиммунным патогенезом: ревматизм [6], гломерулонефриты, артриты, коллагенозы [7], иммуногемоцитопатии (тромбоцитопеническая пурпура, анемии, васкулиты) [8], заболевания глаз, кожи, эндокринной системы [9, 10], болезни органов половой сферы [2]. В связи с этим, контроль состояния нёбных миндалин, поддержание в них биологического равновесия, представляется особенно важным. Нёбные миндалины относятся к лимфоэпителиальным органам и являются составной частью лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT —

T.I. Garaszhenko, V.G. Volodarskaya

Russian State Medical University, Moscow

Bacterial lysates mixture for the topical administration in prophylaxis and treatment of chronic tonsillitis in children

Chronic tonsillitis is the infectious and allergic disease; the main clinical symptom of this disease is chronic inflammation of palatine tonsils. The prevalence of chronic tonsillitis is up to 10% among adults and 15% — among children. Undoubtedly, the prevention of exacerbations of chronic tonsillitis is difficult task. Its significant component is immunocorrection with elements of vaccinal process, because tonsils themselves are the part of forming immune system of a child. Imudon can be recommended for the inclusion to the yearly prophylactic treatment courses in patients with chronic tonsillitis, hypertrophy of palatine tonsils and recurrent tonsillopharyngitis.

Key words: children, chronic tonsillitis, prophylaxis, treatment, bacterial lysates mixture.

mucosa associated lymphoid tissue) и входящей в лимфоидную ткань дыхательной системы (BALT). Миндалины за счет эффекторных клеток иммунной системы и клеток памяти способны контролировать региональную защиту орофарингеального пространства верхних дыхательных путей, трахеобронхиального дерева, пищевода и части желудка, конъюнктивы [11–14]. Нёбные миндалины расположены «на перекрестке» дыхательного и пищеварительного тракта, со своеобразием микробного и антигенного присутствия в этих 2-х системах с одной стороны и постоянным контактом с пищевыми антигенами с другой стороны. Все это обуславливает участие крипталного ретикулярного эпителия в представлении всего разнообразия антигенов лимфоцитам с последующей их дифференцировкой [12, 14–17]. Исходное состояние самой иммунной системы ребенка, ее конституциональные особенности, вид антигена, его количественные параметры обуславливают индивидуальный профиль дифференцировки лимфоцитов в небных миндалинах. В связи с этим воспалительный процесс может являться частью физиологического ответа, проявляться местной гиперергической реакцией в виде ангины, носящей катаральный, паренхиматозный, либо деструктивный (лакунарная, фолликулярная, паратонзиллит) характер. Общебиологические реакции организма (температура, лихорадка, озноб и т.д.) связаны с гематогенным распространением инфекции, токсических и метаболитических продуктов воспаления. Формирование заболеваний, сопряженных с хроническим тонзиллитом — ревматизма, гломерулонефрита, васкулита [1, 7, 8, 15] — во многом обусловлено исходным состоянием общего иммунитета. Чаще хронический тонзиллит наблюдается при так называемом аутоиммунном типе конституции. Развитие этих заболеваний связано с одним из ведущих патогенов — вегетирующем в ротоглотке β-гемолитическим стрептококком группы А (*Streptococcus pyogenes*), имеющим антигенное сродство к различным органам и тканям человека.

Колонизация глотки, степень ее обсеменения β-гемолитическим стрептококком, во много раз возрастает при хроническом тонзиллите, отчасти являясь следствием местной иммуносупрессии (снижения способности синтезировать антитела, изменения цитотоксичности иммунокомпетентных клеток, локализованных в небных миндалинах) [17–20]. Все это ведет к вегетированию в небных миндалинах условно-патогенной микрофлоры (*Staphylococcus aureus*, анаэробов и др.), лакуны колонизируют пневмококк (*S. pneumoniae*) и гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*), способные продуцировать β-лактамазы, а также *Escherichia coli*, протей, возбудители стоматогенной инфекции (спирохеты). В результате развивается дисбиоз с клинической картиной микоза [18, 19, 21, 22]. Обилие такой микрофлоры опасно для детей с нарушениями в иммунной системе, пациентов с сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, а также

для тех, кто получает иммуносупрессивные препараты по поводу коллагенозов или других заболеваний.

Лечение хронического тонзиллита проводится, как правило, по 3 направлениям: медикаментозное лечение самого заболевания, его обострений (ангины) и выполнение хирургической санации (тонзилэктомии). Если для лечения острой ангины разрабатываются протоколы, стандартизируются его схемы в зависимости от вида ангины, возбудителя, то профилактическое лечение в настоящее время остается далеко не совершенным, узконаправленным. Многие из традиционных методов не имеют аргументированных доводов (промывание миндалин раствором фурацилина, смазывание миндалин растворами антисептиков и т.д.). Несомненно, профилактическое лечение, предупреждение обострений хронического тонзиллита — сложная задача. В ней есть, бесспорно, важная составляющая, это — иммунокоррекция с элементами вакцинального процесса, поскольку сами миндалины являются неотъемлемой частью формирующейся иммунной системы ребенка. Основная группа заболеваний, связанных с тонзиллитом, — это вирусные, вирусно-бактериальные или бактериальные инфекции, предупреждать развитие которых позволяет в том числе вакцинопрофилактика.

В течение последних 6–7 лет проведен ряд исследований [18–19, 21–23], позволяющих включить лизаты бактерий для топического применения в разряд препаратов, используя которые, можно в значительной мере снижать уровень заболеваемости инфекцией верхних дыхательных путей, в том числе лимфоглоточного кольца.

Наиболее адаптированным препаратом, способным активно воздействовать на лимфоидную ткань небной миндалины, слизистую оболочку среднего отдела глотки и полости рта, является Имудон (таблетки для рассасывания в полости рта, содержащий сухую лиофилизированную смесь 13 штаммов бактерий. В составе препарата — бактериальные лизаты β-гемолитического стрептококка группы А, *S. aureus*, условно-патогенной инфекции — лактобактерии 4 видов, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Fusobacterium nucleatum subsp. nucleatum*, *Enterococcus faecalis* и *faecium*, а также основной возбудитель кандидоза глотки — *Candida albicans*. Способность смеси лизатов бактерий увеличивать в слизистой оболочке лимфоидной ткани число антителообразующих клеток (за счет их кооперативного взаимодействия), активировать альвеолярные макрофаги, индуцировать синтез sIgA с формированием защитной пленки, покрывающей слизистую оболочку, определяет целевую профилактическую направленность действия этого топического иммуномодулятора.

Ниже представлен опыт применения смеси лизатов бактерий с целью оценки его профилактической эффективности у детей с хроническим тонзиллитом.

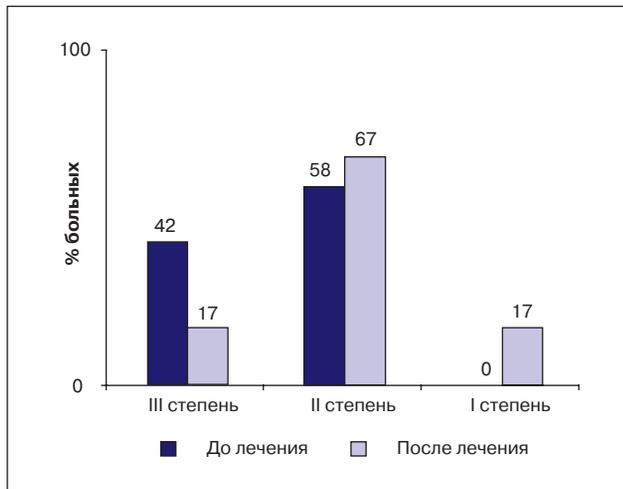
Под наблюдением находились 48 детей в возрасте от 5 до 10 лет (период физиологической гиперплазии нёб-

Таблица 1. Микрофлора ротоглотки у детей с хроническим тонзиллитом до и после лечения

Микроорганизм	До лечения, %	После лечения, %
<i>S. aureus</i>	51	43
<i>S. pyogenes</i> A	37	12
<i>S. epiderm</i>	8	–
<i>C. albicans</i>	47	12
Другие	4	4

ИМУДОН®

Рис. Изменение размеров миндалин у детей с хроническим тонзиллитом на фоне топического применения смеси лизатов бактерий



ных миндалин), состоящих на учете у оториноларинголога как больные хроническим тонзиллитом. Профилактическое применение препарата Имудон (ежедневное применение 6 таблеток) проводилось в течение 20 дней.

Оценивая фарингоскопическую картину глотки у обследованных, следует отметить, что в данной возрастной группе у 42% детей наблюдалась гипертрофия небных миндалин III степени, которая сопровождалась нарушением фонации, дыхания во сне, периодической дисфагией. У 58% гипертрофия небных миндалин была II степени. После применения смеси лизатов бактерий число детей с выраженной гипертрофией миндалин уменьшилось почти в 3 раза (см. рис.). Две трети детей по окончании лечения имели гипертрофию миндалин II степени, а у 17% пациентов размер миндалин уменьшился до I степени. Указанное уменьшение объема лимфоидной ткани может свидетельствовать о снижении активности воспаления, на что косвенно указывали данные микробиологического исследования (у больных хроническим тонзиллитом типировали возбудитель и оценивали степень обсемененности им ротоглотки).

Как видно из табл. 1, у 51% детей с хроническим тонзиллитом выделяли золотистый стафилококк (из них 34% имели высокую, IV степень обсемененности ротоглотки), у 37% детей — *S. pyogenes* A (III–IV степень обсемененности — у 28%). У 47% — *Candida albicans* (фарингоскопические проявления кандидоза обнаружены у 23% детей).

После завершения лечения у детей с хроническим тонзиллитом сохранялось выделение *S. aureus*, однако превалировала I–II степень интенсивности обсеменения (см. табл. 1). Фарингоскопические проявления кандидоза отсутствовали. Важно подчеркнуть, что под влиянием бактериальных лизатов в 3 раза сократилось выделение основного и самого опасного микробного агента — пиогенного стрептококка; при этом степень обсемененности была клинически незначимой. Эти данные еще раз подтвердили положительные результаты исследования, полученные при применении бактериальных лизатов у часто и длительно болеющих детей [18, 19].

Санирующее влияние бактериальных лизатов на носительство β -гемолитического стрептококка группы А у детей с хроническим тонзиллитом, которым в случае постоянного выделения этого возбудителя и положительных серологических пробах рекомендуется хирургическое удаление небных миндалин [17, 24], является



Эффективная защита слизистой оболочки глотки и полости рта



- фарингит
- хронический тонзиллит
- пародонтоз
- пародонтит
- гингивит
- стоматит
- профилактика изъязвлений, вызванных зубными протезами
- профилактика и лечение инфекции после удаления зубов



**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,
http://www.dentalsite.ru

Таблица 2. Показатели заболеваемости хроническим тонзиллитом на фоне топической терапии смесью лизатов бактерий

Показатель	До лечения	После лечения
Частота обострений ОРИ, %	2,2	0,6
Суммарная длительность ОРИ, дни	262	72
Длительность обострений тонзиллита у 1 пациента, дни	22	6
Использование антибиотиков, %	69	38
Суммарная длительность применения антибиотиков, дни	180	21

Примечание.

ОРИ — острые респираторные инфекции.

весьма важным фактом. С одной стороны, появляется альтернатива бициллинопрофилактике у больных этой категории, а с другой — снижается активность воспалительных проявлений в глотке, развивается возрастная нормализация структуры небных миндалин. Это может уменьшить потребность в хирургических методах санации у таких детей и сохранить ребенку лимфоидную ткань.

Оценивая изменения характера клинического течения обострений хронического тонзиллита и заболеваемости у принимавших смесь лизатов бактерий (табл. 2), следует отметить, что у 50% детей обострений заболевания не было в течение 3 мес после окончания лечения (только 6% детей не ответили на терапию). Приведенные данные указывают на снижение заболеваемости почти в 3 раза, суммарной потребности в антибактериальном лечении — в 10 раз; частота выделения *S. pyogenes* А снизилась

в 3 раза. Отмечена также тенденция к нормализации микробиоценоза глотки.

Таким образом, больным хроническим тонзиллитом, с гипертрофией небных миндалин и рецидивирующим тонзиллофарингитом смесь лизатов бактерий для топического применения может быть рекомендована для включения в ежегодные профилактические курсы лечения. Предупреждение заболеваний лимфоглочного кольца и их осложнений является, безусловно, трудной и сложной задачей со многими неизвестными; активное внедрение препаратов с вакцинальной направленностью — топических бактериальных иммунокорректоров (лизатов), их своевременное использование, позволит эффективно решить указанную выше задачу. Как указывал один из лидеров отечественной педиатрии А.А. Кисель: «целью нашей работы должно быть предупреждение болезней», и данное профилактическое применение препарата Имудон вполне отвечает такой цели.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаращенко Т.И. Тонзиллярная проблема в педиатрии // Российская ринология. — 1999. — № 1. — С. 68–71.
2. Маккаев Х.М. Распространенность, особенности клинических проявлений и осложнений хронических заболеваний лимфоидного кольца у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2002. — № 1. — С. 28–32.
3. Антонив В.Ф., Перекрест А.И., Короткова Т.В. Некоторые аспекты тонзиллярной болезни в настоящее время // Вестник оториноларингологии. — 1995. — № 6. — С. 43–45.
4. Солдатов И.Б. Проблема тонзиллярной патологии и пути ее разрешения // Вестник АМН. — 1974. — № 10. — С. 61–67.
5. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. — Нижний Новгород: НГМА, 2003. — 179 с.
6. Glesby M., Peyeritz R. Association of mitral valve prolapsed and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // JAMA. — 1989. — V. 262. — P. 523–528.
7. Kivirikko K. Collagens and their abnormalities in a wide spectrum of diseases // Ann. Med. — 1993. — V. 25. — P. 113–126.
8. Гаращенко Т.И., Козарезова Т.И. Состояние гемокоагуляции и фибринолитических свойств крови при хроническом тонзиллите у больных геморрагическим васкулитом // Журнал ушных, носовых, горловых болезней. — 1981. — № 4. — С. 50–53.
9. Китайгородский А.П. О положительном эффекте адено-тонзиллэктомии у детей, больных хроническим тонзиллитом, аденоидитом, сахарным диабетом // Вестник оториноларингологии. — 1984. — № 3. — С. 34–38.
10. Власова В.В. Клинико-иммунологические аспекты хронического тонзиллита при алиментарном ожирении // Новости оториноларингологии. — 1998. — № 1. — С. 61–61.
11. Быкова В.П. Морфофункциональная организация небных миндалин как лимфоэпителиального органа // Вестник оториноларингологии. — 1998. — № 1. — С. 41–45.
12. Быкова В.П. Современный аспект проблемы тонзиллярной болезни // Архив патологии. — 1996. — № 3. — С. 23–29.
13. Быкова В.П., Иванов А.А., Пакина В.Р. Морфофункциональная характеристика небной и глоточной миндалин у детей с хроническим тонзиллитом // Архив патологии. — 1996. — № 6. — С. 16–21.
14. Brandzaeg P. The B-development in tonsillar lymphoid follicles // Acta Otolaryngol. (Stockh.) — 1996. — V. 523. — P. 55–56.
15. Zhou M., Zhou W., Yin H. Immunohistological observation of tonsillae in IgA nephropathy // Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. — 2000. — V. 14, № 12. — P. 536–537.
16. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Кишук В.В. Исследование роли небных миндалин в формировании местного гуморального иммунитета в слизистой оболочке носа // Журнал ушных, носовых, горловых болезней. — 1998. — № 5. — С. 5–8.
17. Мельников О.Ф., Тимэн Г.Э., Хоцяновский К.А. Исследование состояния небных миндалин в условиях экспериментальной тонзилломиии // Журнал ушных, носовых, горловых болезней. — 1999. — № 4. — С. 15–18.
18. Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В. и др. Профилактическое применение Имудона у часто и длительно болеющих школьников // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 5. — С. 27–30.
19. Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р., Маркова Т.П. Бактериальные иммунокорректоры в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха и часто болеющих детей // Consilium medicum (Педиатрия). — 2002. — № 1. — С. 7–13.
20. Udovicki J., Radic S., Milanov O. Bacterial study in patients with chronic disease of the palatine tonsils // Med. Pregl. — 1995. — V. 48, № 3–4. — P. 103–107.
21. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Длительно и часто болеющие дети // РМЖ. — 2002. — V. 10, № 3. — С. 125–127.
22. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Клинико-иммунологическое обоснование применения Имудона у длительно и часто болеющих детей // Детский доктор. — 2001. — № 7. — С. 23–26.
23. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Применение топических иммуномодуляторов в группе длительно и часто болеющих детей // В кн.: Иммунокоррекция в педиатрии. — М., 2001. — С. 91–98.
24. Ying M. Immunological basis of indication for tonsillectomy and adenoidectomy // Acta Otolaryngol. (Stockh.). — 1988. — V. 454. — P. 278–285.
25. Пальчун В.Т., Полякова Т.С., Романова О.Н. Лечебно-диагностические подходы к проблеме хронического тонзиллита // Вестник оториноларингологии. — 2001. — № 1. — С. 4–7.

М.Г. Галицкая

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Аногенитальные кондиломы. Этиология, клиническая картина, лечение, профилактика

Контактная информация:

Галицкая Марина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-20-92

Статья поступила: 05.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

Статья посвящена одному из наиболее частых клинических проявлений папилломавирусной инфекции — аногенитальным кондиломам. Известно, что папилломавирусная инфекция — самая распространенная инфекция, передаваемая половым путем. Автором описывается клиническая картина генитальных кондилом, доказывается актуальность данной проблемы. С учетом низкой эффективности лечения, рассматривается уникальная возможность первичной специфической профилактики заболевания путем вакцинации.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, аногенитальные кондиломы, вакцинопрофилактика.

113

ЭТИОЛОГИЯ АНОГЕНИТАЛЬНЫХ КОНДИЛОМ

Аногенитальные кондиломы — одно из клинических проявлений папилломавирусной инфекции. Возбудителем заболевания является вирус папилломы человека (ВПЧ). Он относится к семейству ДНК-содержащих паповирусов (*Papoviridae*), обладает эпителиотропностью, чаще всего поражает кожу, а также слизистые оболочки рта, конъюнктивы, пищевода, бронхов, прямой кишки, половых органов [1–3]. В пораженных тканях вирионы

ВПЧ могут быть обнаружены при электронном микропировании. Вирус также может быть идентифицирован с помощью полимеразной цепной реакции. Известно более 100 типов папилломавирусов, каждый из которых обуславливает специфическое клиническое проявление заболевания [4]. Чаще всего поражение слизистых оболочек гениталий вызывают следующие типы ВПЧ: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42–45, 54–59, 66–70 [5]. В свою очередь, они делятся на типы низкого и высокого онко-

M.G. Galitskaya

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

The anogenital condylomas. Etiology, clinical symptoms, treatment, prophylaxis

The article is dedicated to the one of the most frequent clinical manifestations of papillomavirus infections – the anogenital condylomas. It is known fact, that viral papilloma infection is the most prevalent sexually transmitted infections. The author described clinical signs of genital condylomas and proved the urgency of this problem. Taking into account low effectiveness of treatment, the unique opportunity of initial specific prophylaxis of a disease with vaccination is observed.

Key words: papillomavirus infections, anogenital condylomas, vaccine prophylaxis.

генного риска, т. е. способные вызывать, соответственно, доброкачественные или злокачественные заболевания. Самые распространенные типы ВПЧ высокого онкогенного риска — типы 16 и 18. При длительном персистировании они вызывают цервикальные неоплазии у женщин, реже — злокачественные поражения половых органов и ануса у мужчин. Клиническим проявлением персистирующей ВПЧ-инфекции типов 6 и 11 являются аногенитальные бородавки (кондиломы).

Основной путь передачи ВПЧ — половой. Вероятность заражения ВПЧ при половом контакте составляет около 70%. При этом риск заражения выше в начале половой жизни (что, видимо, связано с большей восприимчивостью эпителия генитального тракта у молодых людей), поэтому пик заболеваемости приходится на 15–25-летних пациентов. Кондиломатоз развивается через 2–3 мес после заражения. В 20–30% случаев наступает самоизлечение; у остальных — заболеванию свойственно рецидивирующее течение. Довольно редким проявлением инфекции ВПЧ низкого онкогенного риска (особенно типов 6 и 11) служит рецидивирующий респираторный папилломатоз, который развивается вследствие заражения новорожденного при прохождении через родовые пути инфицированной ВПЧ матери. Рецидивирующий респираторный папилломатоз может встречаться и у взрослых лиц, являясь следствием инфицирования при орально-генитальном сексуальном контакте. Заболеваемость генитальными кондиломами одинакова среди мужчин и женщин. К кофакторам инфицирования ВПЧ относятся злоупотребление алкоголем, курение и иммунодефициты [6].

Папилломавирусная инфекция занимает особое место среди инфекций, передаваемых половым путем. По статистическим данным Центра, среди инфекционных заболеваний в Атланта (США) эта инфекция встречается в 3 раза чаще, чем генитальный герпес. По данным органов здравоохранения Великобритании и Австралии, распространенность остроконечных кондилом как одно из проявлений папилломавирусной инфекции составляет от 4 до 13% [1]. В некоторых регионах России этот показатель достигает 120–150 случаев на 100 тыс. населения, однако считается, что данные по заболеваемости папилломавирусной инфекцией занижены из-за стертости клинической картины.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Аногенитальные кондиломы представляют собой разрастания соединительной ткани с сосудами, покрытые плоским эпителием, выступающие над поверхностью кожи и слизистой оболочкой. Они могут иметь ножку или широкое основание. Чаще всего остроконечные кондиломы (так их иногда называют из-за характерной формы) представлены множественными разрастаниями, но могут быть и одиночными. Основание их не спаяно с окружающими тканями, подвижно; может быть как мягкой, так и плотной консистенции; цвет на коже — беловатый или коричневый, на слизистых оболочки — от бледно-розового до красноватого. На поверхности возможны признаки ороговения. Остроконечные кондиломы сопровождаются воспалением, нарушениями микроциркуляции, отеком. Остроконечные кондиломы имеют характерную кольпоскопическую картину: видны белесые эпителиальные образования с пальцеобразными выростами, придающи-

ми им неправильную форму. Наиболее важный диагностический критерий — наличие правильной капиллярной сети в выростах, которая выявляется после обработки места поражения 3% раствором уксусной кислоты [7]. Дифференциальная диагностика субклинической формы остроконечных кондилом и предраковых состояний может оказаться затруднительной. Принято считать, что одним из признаков плоских кондилом является неравномерное поглощение эпителием водного раствора Люголя. Это отличает его от не содержащего глюкоген атипичского эпителия при раковых и предраковых состояниях. Прицельная биопсия позволяет повысить точность дифференциальной диагностики [8].

Выделяют клиническую, субклиническую и латентную формы папилломавирусной инфекции. Субклиническая форма не сопровождается клиническими симптомами, но может диагностироваться при кольпоскопии и микроскопическом исследовании ткани [9–11]. Латентная форма папилломавирусной инфекции не диагностируется ни кольпоскопически, ни цитологически, ни гистологически. Диагноз ставят на основании результатов полимеразной цепной реакции, при этом определяется тип вируса и, соответственно, прогноз заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

К сожалению, в настоящее время специфического противовирусного лечения папилломавирусной инфекции не существует. Поэтому терапия клинических проявлений ВПЧ-инфекции, в том числе генитальных кондилом, только симптоматическая. Эффект от нее нестойкий и зависит от многих факторов. Используют разные способы физической и химической деструкции генитальных кондилом (криохирургия, лазерная терапия с использованием CO₂-лазера, препаратов салициловой, трихлоруксусной кислоты, подофилина, блеомицина). Помимо местного лечения проводят системную иммуномодулирующую терапию с использованием препаратов интерферона. К сожалению, лечение не гарантирует прекращения инфекционного процесса, и, соответственно, не предотвращает выделение вируса из организма больного.

ПРОФИЛАКТИКА ВПЧ-ИНФЕКЦИИ

Меры по предотвращению передачи ВПЧ сводятся к санитарно-просветительской работе, направленной на профилактику раннего сексуального дебюта, половой распущенности, на пропаганду здорового образа жизни, моногамных отношений, отказ от вредных привычек и использование барьерных методов контрацепции (презервативов), однако однозначных доказательств пользы таких методов в профилактике заражения папилломавирусной инфекцией не получено. Презерватив обеспечивает лишь частичную защиту от инфицирования, так как не закрывает всю область гениталий. К сожалению, все эти меры не могут полностью защитить от папилломавирусной инфекции и повлиять на ее распространенность. Специфическим и высокоэффективным методом предупреждения ВПЧ-инфекции является вакцинопрофилактика. В настоящее время в мире используются 2 вакцины против ВПЧ: двухвалентная (от ВПЧ типов 16 и 18) — Церварикс и квадριвалентная (от ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18) — Гардасил («Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды).

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


ГАРДАСИЛ®

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

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

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

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

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

**Получите консультацию
по телефону:**

8-800-555-8888

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

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

Все, что возможно!



АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ



Союз
педиатров
России

ЛЮБАЯ ВАКЦИНА ИМЕЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИНЯТИЕМ РЕШЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Онкогенные типы ВПЧ, входящие в состав вакцин, являются наиболее распространенными и актуальными для всех стран мира. Как показали эпидемиологические исследования, вакцины против ВПЧ типов 16 и 18 могут предотвратить более 70% всех видов цервикального рака [12]. Включение в квадριвалентную вакцину рекомбинантных частиц капсидного белка неонкогенных вирусов типов 6 и 11 делает ее еще более полезной, поскольку позволяет предупредить абсолютное большинство аногенитальных кондилом, а также цервикальных неоплазий низкой степени градации.

Вакцинация против ВПЧ проводится девочкам и молодым женщинам в возрасте от 9 до 26 лет, мальчикам — от 9 до 17 лет. Проведение вакцинации мальчикам показано по 2 причинам: у привитых будущих мужчин не развиваются заболевания, связанные с ВПЧ. Они также не будут непреднамеренно передавать ВПЧ сексуальным партнерам. Клинические исследования по оценке иммуногенности квадριвалентной вакцины у мужчин показали, что иммунный ответ у мальчиков в возрасте 9–17 лет сопоставим с таковым у девушек этого возраста.

Доказана эффективность вакцинации у женщин старшего возраста. Прививка показана также лицам, инфицированным ВПЧ от 1 до 3 типов, включенных в состав вакцины, с целью предотвращения инфицирования другими типами ВПЧ и развития связанных с ними заболеваний. При этом обследование на наличие ВПЧ-инфекции перед

прививкой не требуется, так как вероятность инфицирования сразу всеми 4 типами ВПЧ очень низка. С учетом сказанного выше считается, что вакцинироваться могут люди того и другого пола любого возраста. Вакцина не предназначена для лечения папилломавирусной инфекции и связанных с ней заболеваний, но, по некоторым данным, она может снизить частоту персистенции ВПЧ-инфекции. Для достижения наибольшего эффекта полный курс вакцинации необходимо провести до первого сексуального контакта. В то же время эффективность вакцины зависит не столько от возраста, сколько от образа жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя наличие генитальных кондилом не представляет угрозу для жизни, их появление значительно ухудшает ее качество. Часто кондиломы кровоточат, бывают болезненны и порождают психосоциальные проблемы в сфере половых отношений [13]. Рецидивирующий респираторный папилломатоз, который развивается вследствие заражения новорожденного ВПЧ типами 6 и 11 при прохождении через родовые пути инфицированной матери, — опасное и с трудом поддающееся лечению заболевание. Сложности диагностики, отсутствие этиотропного лечения способствуют распространению инфекции и увеличению числа инфицированных лиц. В настоящее время только вакцинация, как первичная профилактика ВПЧ, способна препятствовать этому процессу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shanley J. Papillomavirus. Доступно на: <http://emedicine.medscape.com> / (обновление от 16 ноября 2009 г.).
2. Васильев М.М., Богатырева И.И., Котова Л.К., Белавин А.С. Современные аспекты папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта (клиника, диагностика, лечение) // ИППП. — 1999. — № 5. — С. 20–25.
3. Gross G., Jablonska S., Pfister H., Stegner H. E. Genital papillomavirus infections modern diagnosis and treatment. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 452.
4. Минкина Г.Н. Рак шейки матки и другие заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека, — можно ли их предотвратить? / Тезисы докладов научно-практической конференции «Здоровье будущих поколений». — М., 2006. — С. 6.
5. Кулаков В.И., Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Заболевания шейки матки. — М., 1999.
6. Yoshicava H., Nagata C., Noda C. et al. Human papillomavirus infection and other risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in Japan // Br. J. Cancer. — 1999. — V. 80, № 3–4. — P. 621–624.
7. Краснопольский В.И., Радзинский В.Е., Буянова С.Н. и др. Патология влагалища и шейки матки. — М.: Медицина, 1997. — С. 128–135.
8. Головина Л.И. Кольпоскопическая и цитологическая оценка плоских кондилом и их связи с интраэпителиальной неоплазией шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1994. — С. 24.
9. Kilkenny M., Marks R. The descriptive epidemiology of warts in the community // Australas J. Dermatol. — 1996. — V. 37, № 2. — P. 80–86.
10. Нурмухаметова Е. Инфицирование папилломавирусами в перинатальном периоде // РМЖ. — 1997. — Т. 5, № 6. Доступно на: <http://rmj.ru>.
11. Cason J., Kaye J.N., Jewers R.J. et al. Perinatal infection and persistence of human papillomavirus types 16 and 18 in infants // J. Med. Virol. — 1995. — V. 47, № 3. — P. 209–218.
12. Garland S., Hernandez-Avila M., Wheeler C. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases // N. Engl. J. Med. — 2007. — V. 356, № 19. — P. 1928–1943.
13. Maw R., Reitano M., Roy M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle // Int. J. STD AIDS. — 1998. — V. 9, № 10. — P. 571–578.

А.В. Суржик

ООО «Нутриция», Москва

Новые данные о влиянии пребиотиков на заболеваемость детей раннего возраста

Контактная информация:

Суржик Александра Витальевна, кандидат медицинских наук, руководитель научного отдела Danone Baby Nutrition (Нутриция)

Адрес: 141407, Московская обл., Химки, ул. Панфилова, вл. 19., стр. 1, тел.: (495) 739-48-09

Статья поступила: 16.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

В статье приводятся новые данные, подтверждающие позитивное влияние пребиотического комплекса на иммунную систему. На фоне вскармливания обогащенной пребиотиками адаптированной молочной смесью отмечено снижение заболеваемости как кишечными инфекциями, так и инфекциями верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: дети раннего возраста, адаптированные молочные смеси, пребиотики, иммунитет, инфекции.

117

Два постулата нутрициологии и педиатрии: о важности адекватного вскармливания и об уникальности грудного молока — лежат в основе многочисленных исследований по совершенствованию продуктов для вскармливания детей раннего возраста. Рассматривая грудное молоко как «золотой стандарт» питания детей грудного возраста, современные исследования направлены не только на имитацию его состава, но в них делаются попытки повторить те или иные его свойства. Одним из таких уникальных свойств грудного молока является его способность модулировать иммунный ответ организма.

Известно, что уровень инфекционной заболеваемости у детей на грудном вскармливании существенно ниже, чем у получающих заменители грудного молока [1, 2]. В качестве одной из возможных причин рассматриваются особенности колонизации кишечника ребенка микроорганизмами [3, 4], а также выраженный пребиотический потенциал грудного молока за счет высокого содержания в нем олигосахаридов [5].

В поисках альтернативного способа моделирования пребиотического эффекта материнского молока была

разработана пребиотическая смесь из 90% коротких цепей галактоолигосахаридов (ГОС) и 10% длинных цепей фруктоолигосахаридов (ФОС) — IMMUNOFORTIS (Nutricia, Нидерланды) [6]. Несмотря на то, что эти олигосахариды не идентичны олигосахаридам грудного молока, исследования у недоношенных [7] и доношенных детей [8–10] показали, что молочная смесь, обогащенная пребиотическими ГОС/ФОС, способствует развитию кишечной микрофлоры, схожей с выявленной у детей, находящихся на грудном вскармливании.

Однако с учетом данных о важности формирования оптимального микробного пейзажа [6–10], для вывода о возможности имитации иммуномодулирующего эффекта грудного молока необходимо подтвердить наличие клинически значимых последствий от применения пребиотиков для здоровья в целом. Концепция влияния пребиотиков на формирование иммунной системы основывается на том факте, что микрофлора кишечника находится в симбиотических отношениях с организмом хозяина; последние могут обеспечивать реакции импринтинга в иммунной системе на ранних

A.V. Surzhik

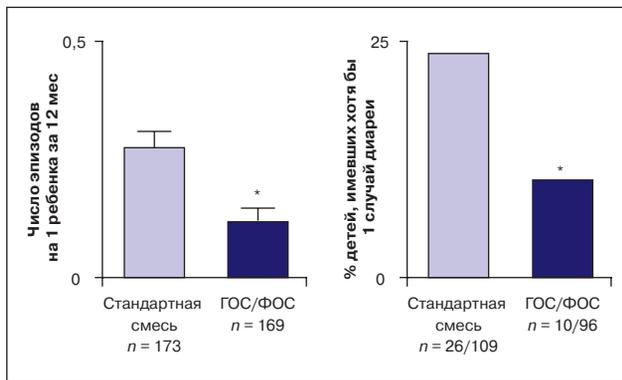
ООО «Nutricia», Moscow

New data on influence of prebiotics on morbidity of infants

The article presents new data on positive effect of prebiotical complex on immune system. The decrease of mortality with as intestinal infections, as infections of upper airways was shown on the basis of nutrition with milk compound, fortified with prebiotics.

Key words: infants, adapted milk compounds, prebiotics, immunity, infections.

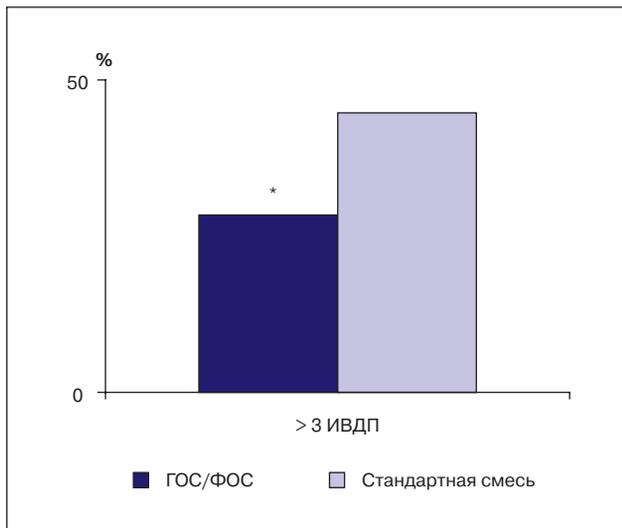
Рис. 1. Случаи острой диареи у детей в зависимости от типа вскармливания



Примечание.

* $p < 0,01$ — по сравнению с показателем в группе сравнения (стандартная смесь).

Рис. 2. Процент детей, у которых отмечены рецидивирующие (> 3 эпизодов) инфекции верхних дыхательных путей



Примечание.

* $p = 0,06$ — по сравнению с показателем в группе сравнения (стандартная смесь).

этапах жизни [11–13]. Следовательно, компоненты диеты, которые могут менять состав микрофлоры кишечника, способны повлиять и на развитие иммунной системы в постнатальном периоде, что приведет к клинически значимым эффектам.

Уровень инфекционной заболеваемости — значимый фактор, свидетельствующий об адекватности иммунного ответа. Изучению влияния обогащения адаптированной молочной смеси комплексом пребиотиков на уровень заболеваемости кишечными и респираторными инфекциями посвящено исследование, опубликованное в 2009 г. в журнале *Clinical Nutrition*¹ [14]. Оно организовано как многоцентровое проспективное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование. В него включали

детей в возрасте 15–120 дней, которые находились под наблюдением 38 педиатров 7 областей Италии; обязательным условием являлось получение информированного согласия родителей. Всего в исследование было включено 342 ребенка. Они были распределены случайным образом на 2 группы. Одна группа (контрольная; $n = 173$) получала стандартную молочную смесь, другая (основная; $n = 169$) — смесь аналогичного состава, обогащенную ГОС/ФОС в соотношении 9:1. Различий между группами по полу, гестационному возрасту, средней массе тела детей при рождении, средней продолжительности грудного вскармливания, среднему возрасту, массе тела, длине тела, окружности головы не было.

В ходе наблюдения оценивали число случаев острой диареи, частоту развития инфекции верхних и нижних дыхательных путей, число курсов лечения антибактериальными препаратами, назначенными по поводу респираторных инфекций. Острую диарею определяли по следующим параметрам: 3 и более эпизода полужидкого или водянистого стула в день в течение не менее 3 дней. Инфекциями верхних дыхательных путей считали отит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит. Все случаи инфекций были документированы. Наблюдение продолжалось 12 мес. Промежуточная контрольная оценка нутритивного статуса, психомоторного развития проводилась через 3, 6 и 9 мес после начала исследования. Полный цикл наблюдения завершили 96 детей основной группы (получавшие обогащенную смесь) и 105 детей — контрольной. Часть детей была исключена из анализа, так как у них имелись нарушения в выполнении протокола исследования и (или) были некорректно заполнены индивидуальные карты наблюдения.

В течение первых 3 мес исследования у 3 грудных детей в группе ГОС/ФОС и у 2 в контрольной группе развилась непереносимость белка коровьего молока. Данных о наличии причинной связи между введением обогащенной молочной смеси и непереносимостью белка коровьего молока не выявлено.

По результатам наблюдения отмечены статистически значимые различия в частоте развития острой диареи в зависимости от вида используемой смеси (рис. 1). Так, частота выявления эпизодов диареи в расчете на 1 ребенка в основной группе составила $0,12 \pm 0,04$. В контрольной группе — $0,29 \pm 0,05$ на одного ребенка (за 12 мес наблюдения; $p = 0,015$). Кроме того, число детей хотя бы с одним эпизодом острой диареи оказалось в основной группе статистически значимо ниже, чем в группе сравнения (10,4 и 23,8%, соответственно; $p = 0,01$).

Число эпизодов инфекций верхних дыхательных путей в группах сравнения было одинаковым ($p = 0,4$). Однако среди детей, имевших хотя бы 1 эпизод, частота повторных инфекций (более 3 эпизодов за год) была ниже в группе, получавшей обогащенную смесь (17 из 60 против 29 из 65), а различие было близким к уровню статистической значимости ($p = 0,06$; рис. 2).

Назначение пребиотиков уменьшало число случаев, потребовавших применения антибиотиков. Так, средняя частота использования антибиотиков у детей в основной и контрольной группах, была, соответственно, $1,03 \pm 0,15$ и $1,48 \pm 0,16$; ($p = 0,02$; рис. 3). Более того, доля детей, которым в течение года проводили 2 или более курсов терапии антибиотиками, также оказалось статистически значимо ниже в группе, получавшей пребиотики (см. рис. 3).

¹ *Clinical Nutrition* — официальный журнал ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism). Этот международный журнал публикует исключительно научные данные по нутрициологии и метаболическим проблемам; данные о взаимосвязи питания и развития тех или иных заболеваний; данные, основанные на научных исследованиях и клинической практике.



Nutrilon®



IMMUNOFORTIS

естественное
укрепление
иммунной
системы

Единственная молочная смесь
с **IMMUNOFORTIS®**,
имеющая клиническое подтверждение
продолжительного влияния
на укрепление иммунной системы



с рождения

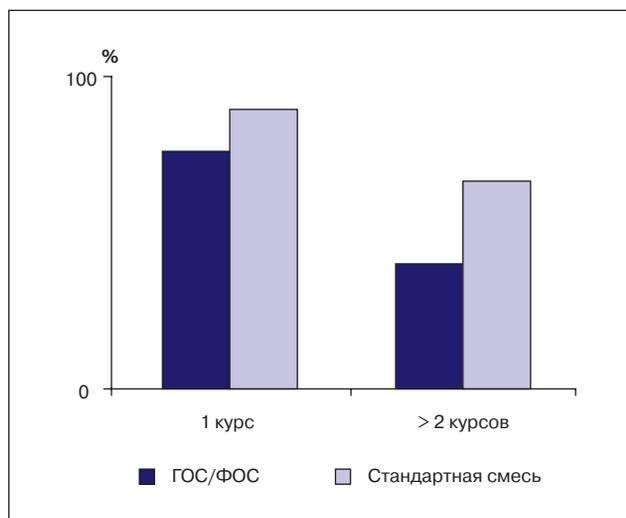
с 6 месяцев

с 12 месяцев

www.nutrilon.ru

ВАЖНО: 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.

Рис. 3. Частота случаев назначения антибактериальной терапии в зависимости от типа вскармливания



Средние показатели роста (масса и длина тела, окружность головы) оставались в обеих группах в пределах нормальных значений.

Проведенное исследование позволяет заключить, что между использованием пребиотиков и развитием клинических эффектов у здоровых грудных детей имеется определенная связь. Наиболее убедительно их профилактическое влияние, выявленное в отношении кишечных инфекций; весьма интересно снижение частоты развития респираторных инфекций. В пользу защитного действия пребиотиков свидетельствовало также статистически значимое снижение частоты назначения курсов терапии антибиотиками у грудных детей, получавших обогащенную молочную смесь.

Кишечные инфекции и инфекции верхних дыхательных путей встречаются у грудных детей очень часто, и на их лечение требуются значительные расходы. Стратегия профилактики предусматривает вакцинацию от наиболее частых возбудителей, т. е. вируса гриппа и ротавируса [15, 16], в то время как этиотропной терапии этих заболеваний не существует. Результаты представленного исследования могут открыть новые перспективы в профилактике инфекционных заболеваний у детей первого года жизни путем обеспечения функционального питания. Хотя на рынке (в том числе и в России) присутствует большое число молочных смесей, обогащенных пребиотиками, в большинстве исследований приводятся только микробиологические данные, основанные на предположении, что микробиологию кишечника детей, находящихся на искусственном вскармливании, необходимо приводить к такому составу, как при естественном вскармливании. Не подвергая сомнению этот тезис, хотелось бы подчеркнуть, что необходим следующий шаг — подтверждение влияния пребиотиков на показатели здоровья. С учетом того, что имеются данные о дозозависимом эффекте пребиотиков [17], а также о различных воздействиях в зависимости от вида используемых пребиотиков [18, 19], необходимо тщательное изучение конкретных продуктов и используемых для их обогащения пребиотиков. Следует помнить, что данные о влиянии функционального питания на организм взрослого, исследования на животных, *in vitro* далеко не всегда могут быть экстраполированы в клиническую практику для такой особой категории, которой являются дети раннего возраста. Именно поэтому исследование, продемонстрировавшее снижение инфекционной заболеваемости на фоне применения адаптированной молочной смеси, обогащенной смесью пребиотиков ГОС/ФОС (IMMUNOFORTIS), зарегистрированной в России как Nutrilon, имеет существенное значение как для практической медицины, так и для нутрициологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Howie P., Forsyth J., Ogston S. et al. Protective effect of breast feeding against infection // *Br. Med. J.* — 1990. — V. 300. — P. 11–16.
- Kunz C., Rudloff S., Baier W. et al. Oligosaccharides in human milk: structural, functional and metabolic aspects // *Ann. Rev. Nutr.* — 2000. — V. 20. — P. 699–722.
- Newburg D. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — V. 30. — P. 8–17.
- Orrhage K., Nord C. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breast fed infants // *Acta Paediatr.* — 1999. — V. 88 (Suppl. 430). — P. 47–57.
- Gibson G., Roberfroid M. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics // *J. Nutr.* — 1995. — V. 125. — P. 1401–1412.
- Boehm G., Stahl B. Oligosaccharides. In: Mattila-Sandholm T, editor. *Functional dairy products.* — Cambridge: Woodhead Publ, 2003. — P. 203–243.
- Boehm G., Lidestri M., Casetta P. et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of fecal bifidobacteria in preterm infants // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 2002. — V. 86. — P. 178–181.
- Moro G., Minoli I., Mosca M. et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2002. — V. 34. — P. 291–295.
- Knol J., Scholtens P., Kafka C. et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005. — V. 40. — P. 36–42.
- Harmsen H., Wildeboer-Veloo A., Raangs G. et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — V. 30. — P. 61–67.
- Ouweland A., Isolauri E., Salminen S. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood // *Eur. J. Nutr.* — 2002. — V. 41 (Suppl. 1). — P. 132–137.
- Bjorksten B., Sepp E., Julge K. et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2001. — V. 108. — P. 516–520.
- Kohler H., McCormick B., Walker W. Bacterial-enterocyte crosstalk: cellular mechanisms in health and disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2003. — V. 36. — P. 175–185.
- Bruzzese E., Volpicelli M., Squeglia V. et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study // *Clin. Nutr.* — 2009. — V. 28, № 2. — P. 156–161.
- Vesikari T., Van Damme P., Giaquinto C. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases. Evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2008. — V. 46, № 2. — P. 38–48.
- American Academy of Paediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of influenza: recommendations for influenza immunization of children 2006–2007 // *Pediatrics.* — 2007. — V. 119. — P. 846–851.
- Moro G., Minoli I., Mosca M. et al. Dosage related bifidogenic effects of galacto- and fructo oligosaccharides in formula fed term infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2002. — V. 34. — P. 291–295.
- Vos A., Haarman M., Bucu A. et al. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model // *Int. Immunopharmacol.* — 2006. — V. 6. — P. 1277–1286.
- Vos A., Haarman M., van Ginkel J-W. et al. Dietary supplementation of neutral and acidic oligosaccharides enhances Th1-dependent vaccination responses in mice // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2007. — V. 18. — P. 304–312.

И.Ю. Мельникова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Современные принципы введения прикорма

Контактная информация:

Мельникова Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, тел.: (812) 710-32-23

Статья поступила: 06.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

В статье представлены основные принципы организации оптимального питания детей 1-го года жизни. В соответствии с принятой на XVI Съезде педиатров России (2009) «Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» пересмотрены сроки введения прикорма. На основании исследований ведущих отечественных специалистов-нутрициологов в статье обсуждается целесообразность и очередность введения разных видов прикорма.

Ключевые слова: дети грудного возраста, вскармливание, прикорм.

Рациональное вскармливание ребенка первого года жизни — одна из важнейших составляющих его гармоничного развития и оптимального уровня здоровья в последующие годы. Дефекты вскармливания в отдаленном будущем могут способствовать формированию целого ряда заболеваний не только органов пищеварения, но и других систем организма. Особое значение оптимальное питание имеет в раннем возрасте, так как именно этот период развития ребенка характеризуется физиологической и метаболической незрелостью ряда систем его организма, а также механизмов защиты и регуляции обмена веществ. В последние годы суще-

ственно изменились привычные представления о питании детей первого года жизни [1–3].

При организации вскармливания ребенка первого года жизни в задачи педиатра входит: контроль показателей здоровья и развития организма, профилактика алиментарно зависимых патологических состояний, адекватное вскармливание детей с отклонениями в состоянии здоровья. Безусловно, наиболее успешное решение этих задач возможно при естественном вскармливании ребенка и адекватных сроках введения прикорма. Положение о том, что грудное вскармливание является оптимальным способом питания детей первого года

I.Yu. Mel'nikova

St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

Modern principles of feeding up

The article presents the main principles of optimal nutrition organization in infants. According to the «National Program of Nutrition of Infants Optimization in Russian Federation» (2009), accepted on XVI Congress of Pediatricists of Russia, the terms of feeding up are revised. Taking into account the data from studies of leading Russian specialists-nutriciologists, the article considers the expediency and queue of different types of a lure.

Key words: infants, nutrition, lure.

жизни, не вызывает сомнений, однако проблему прикорма активно обсуждают как отечественные, так и зарубежные педиатры.

Нерешенными остаются и вопросы о сроках введения прикорма, об очередности введения тех или иных продуктов и блюд прикорма и даже о самом термине «прикорм». В последнее время врачи в большинстве развитых стран отказались от практики раннего введения прикорма. Пересмотрены сроки введения прикорма и в Российской Федерации. На XVI Съезде педиатров России (2009) была одобрена и принята «Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» [4].

Как известно, прикорм предназначен для коррекции детского питания, необходимость в которой возникает с возрастом при появлении дефицита белков, жиров, углеводов, калорий и микронутриентов в расчете на 1 кг массы тела ребенка. Согласно современным представлениям, под прикормом подразумевают все продукты, кроме женского молока и адаптированных детских молочных смесей, дополняющие рацион питания необходимыми пищевыми веществами, для обеспечения дальнейшего адекватного роста и развития организма ребенка [4]. Следует выделять продукты прикорма и блюда прикорма. К первым относятся соки, творог, яичный желток, а к блюдам прикорма — фруктовые и овощные пюре, каши, мясные, рыбные, мясо-растительные и рыбо-растительные пюре.

Материнское молоко — идеальный продукт питания для ребенка грудного возраста при условии рационального питания кормящей матери. Однако, если ребенок лишен грудного вскармливания, перед педиатром стоит задача выбора адекватного заменителя женского молока. На продуктовом рынке представлен широкий ассортимент заменителей (как отечественных, так и зарубежных производителей), отвечающих современным требованиям СанПиН к данному виду продукции. Учитывая, что каждая смесь имеет некоторые особенности состава, следует дифференцированно назначать ее в каждом конкретном случае и тем самым улучшать качество искусственного вскармливания.

В первые 4 мес жизни организм младенца оптимально приспособлен к лактотрофному питанию, поэтому введение каких-либо дополнительных продуктов, кроме материнского молока или при необходимости искусственных

заменителей женского молока, нецелесообразно из-за физиологической незрелости ЖКТ ребенка и его недостаточной ферментативной активности. Во 2-м полугодии жизни еще сохраняются высокие темпы физического развития ребенка, к четырем-пяти месяцам жизни происходит удвоение массы тела (от момента рождения). Активно развивается психомоторная деятельность ребенка, он начинает больше двигаться, поэтому ему требуется больше энергии и пищевых веществ. Однако, на протяжении лактационного периода в женском молоке снижается содержание белка (к 6 мес лактационного периода — до 7–8 г/л), незаменимых аминокислот, жирных кислот и других важных компонентов; изменяется соотношение сывороточных белков и казеина в сторону казеиновой фракции. Ко 2-му полугодю жизни поступление железа, цинка, меди, кальция, фосфора, магния и большинства витаминов с женским молоком становится недостаточным, а эндогенные запасы пищевых веществ у ребенка существенно ограничены, поэтому может возникнуть дефицит этих элементов, особенно железа. Именно с целью его предотвращения и назначают прикорм.

Цель прикорма — расширение спектра пищевых веществ за счет растительных белков, жирных кислот и др. для обеспечения возрастающих потребностей ребенка, тренировки и развития пищеварительной системы, жевательного аппарата и моторики ЖКТ. Кроме того, согласно современным представлениям, пищевое разнообразие стимулирует развитие нервной системы младенца. Решение о введении прикорма мать должна принимать по совету врача-педиатра, с учетом индивидуальных особенностей ребенка: темпов психомоторного и физического развития, зрелости ферментов желудочно-кишечного тракта и др. Единых международных рекомендаций о сроках введения прикорма нет: ВОЗ рекомендует введение прикорма после 6 мес, ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) — в 4–6 мес, в Российской Федерации прикорм вводится также на 4–6 месяце жизни ребенка.

Обоснование целесообразности введения прикорма сформулировано физиологами и нутрициологами (табл. 1).

Минимальный возраст ребенка, при котором допустимо введение прикорма — 4 мес. При более раннем введении прикорма у детей, как правило, развиваются самые разнообразные функциональные нарушения ЖКТ, т.к.

Таблица 1. Физиологические и метаболические детерминанты сроков введения прикорма (В.А. Тутельян, И.Я. Конь, 2004)

Процесс	Возраст, мес
Созревание ферментативных процессов переваривания пищи: <ul style="list-style-type: none"> • усиление секреции соляной кислоты, • повышение активности пепсина и других протеиназ, • повышение активности амилазы 	3 3–4 с 2–3 до 12
Созревание рефлекторных механизмов, необходимых для проглатывания полужидкой и твердой пищи (угасание «рефлекса выталкивания ложки») и поддержания туловища в вертикальном положении	4–5
Повышение уровня секретного иммуноглобулина А в кишечнике	3–4
Снижение повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника: <ul style="list-style-type: none"> • созревание гликопротеидного компонента слизи • снижение текучести мембран энтероцитов 	3

Nestlé
Помогайка

Животик
может
быть
спокоен

Каши НЕСТЛЕ «Помогайка» уникальны тем, что в их состав включены **бифидобактерии комплекса В_L** и пребиотики (Prebio®).



БИФИДОБАКТЕРИИ КОМПЛЕКСА В_L (живые микроорганизмы, способные поддерживать баланс кишечной микрофлоры) **помогают росту здоровой кишечной микрофлоры и укреплению иммунитета.**



ПРЕБИОТИКИ (натуральные пищевые волокна, необходимые для развития здоровой микрофлоры) **способствуют здоровому и комфортному пищеварению (без срыгиваний, без колик, без запоров).**



Каши «Помогайка» производятся **без добавления сахара.**



НЕСТЛЕ использует натуральное, специально отобранное сырьё для производства детского питания и не использует ГМИ, искусственные консерванты, красители и ароматизаторы.

Идеальной пищей для грудного ребёнка является молоко матери. Необходима консультация специалиста.
Телефон бесплатной Горячей линии: 8-800-200-7-200.
E-mail: contact@ru.nestle.com.
Товар сертифицирован. На правах рекламы.

**140 ЛЕТ ОПЫТА
В ДЕТСКОМ ПИТАНИИ**

Всё
полезное
и интересное о
развитии малыша на
www.nestlebaby.ru

до 4 мес ребенок еще физиологически не подготовлен к усвоению иной пищи, чем женское грудное молоко или адаптированная молочная смесь. С другой стороны, запоздалое введение прикорма (после 6 месяцев жизни) может привести к дефицитным состояниям по целому ряду микроэлементов, таким как железо, цинк, кальций, фосфор, а также способствовать задержке формирования навыков жевания и развития вкусовых ощущений.

Следовательно, ребенку, находящемуся на грудном вскармливании, первый прикорм целесообразно назначить в возрасте 4–6 месяцев жизни. При этом следует указать на существенные национальные различия в сроках введения разных видов прикорма [3]. В последние годы почти во всех странах отмечена тенденция к введению прикорма в более поздние сроки, чем это рекомендовалось ранее. Подобные рекомендации предлагал А. В. Мазурин и соавт. в 60-е годы XX столетия: желток — с 5 мес, мясной фарш — с 7–7,5 месяцев жизни [5]. Однако в 80-е годы прошлого века, благодаря, прежде всего, исследованиям В. Г. Кисляковской и соавт. [6], было доказано положительное влияние раннего введения в детское питание фруктовых и овощных соков и пюре на обмен кальция и магния у детей грудного возраста: соки с 1 мес, яичный желток — с 3–4 мес, творог — с 4 мес жизни. Е. М. Фатеева и соавт. (1982) рекомендовали фруктовые соки с 1 мес, М. Я. Студеникин, К. С. Ладодо (1981) предлагали вводить фруктовые соки в еще более ранние сроки — с 3–4 недель жизни [7]. С этим можно было бы согласиться при проверке толерантности ЖКТ у конкретного ребенка.

В связи с указанными противоречиями был проведен анализ литературы, посвященной этой проблеме. Пересмотр коснулся, в первую очередь, сроков введения соков и их ассортимента. Многочисленными исследованиями показано, что у детей, находящихся на естественном вскармливании, фруктовые соки не следует вводить в рацион ранее четвертого месяца жизни. Более раннее введение соков нецелесообразно, так как приводит к возникновению аллергических реакций и гастроинтестинальных нарушений.

Согласно резолюции Всемирной ассамблеи здравоохранения № 54.2 от 18 мая 2002 г. и № 59.13 от 4 мая 2006 г., детям, находящимся исключительно на грудном вскармливании, рекомендуется продолжать его до 6 мес и, следовательно, прикорм нужно вводить с этого возраста. Отечественные ученые считают, что это возможно только в отношении здоровых детей, родившихся с нормальной массой тела (без гипотрофии или задержки внутриутробного развития), при полноценном питании матери с использованием специализированных обогащенных продуктов или комплексных витаминно-минеральных препаратов. В этом случае первым видом прикорма должны быть не фруктовые соки и пюре, используемые в России в настоящее время, а продукты с высокой энергетической плотностью — каши промышленного производства, обогащенные необходимыми минеральными веществами, витаминами, пре- и пробиотиками [8]. Примером являются каши «Помогайка» (Нестле), в состав которых одновременно включены пробиотики (бифидобактерии) и пребиотики, которые в сочетании способствуют росту здоровой кишечной микрофлоры малыша и при регулярном употреблении укрепляют естественные

защитные силы организма. В качестве первого прикорма лучше выбрать кашу без глютена — из риса, кукурузы или гречки. Первая каша малыша должна быть монокомпонентной, т. е. состоять из одного вида злаков и не содержать фруктовых или овощных добавок. Это существенно снижает риск развития аллергических реакций.

Детские каши обеспечивают плавный переход от жидкой пищи к более густой консистенции блюд прикорма. Лучше всего подготавливают ребенка к новой для него форме пищи специально измельченные в промышленных условиях каши.

Мясное пюре рекомендуют вводить с 6 мес. Мясо является основным источником высокоусвояемого гемового железа. Кроме того, среди детей 2-го полугодия жизни значительно распространена железодефицитная анемия, и более раннее введение мяса будет способствовать профилактике железодефицитных состояний. Начинать следует с мясорастительных пюре промышленного производства. Содержание мяса в них невелико (10–20% от общей массы пюре), и функциональная нагрузка на ЖКТ будет существенно меньшей, чем при использовании чистого мясного пюре.

Примерно через 1 мес после введения в рацион ребенка мясного пюре можно начинать давать ему рыбу (пюре). Однако необходимо учитывать, что рыба может вызвать аллергию. Именно поэтому следует соблюдать осторожность и вводить рыбные продукты в рацион ребенка постепенно и в небольшом количестве.

Изменения коснулись также и сроков введения в рацион творога и яичного желтка. Творог следует включать в рацион детского питания с 6,5–7 мес, яичный желток — с 7 мес жизни. Кисломолочные продукты рекомендуется использовать в виде так называемых «последующих формул» — специальных молочных продуктов с пониженным содержанием белка коровьего молока (для уменьшения риска развития аллергии). Кефир, йогурты целесообразно давать ребенку не ранее 8-го мес жизни. Цельное коровье молоко до 1 года жизни используется только для приготовления различных блюд (овощное пюре, каши). Более раннее его введение чревато возникновением аллергических реакций у детей в связи с высокой сенсибилизирующей активностью данного продукта.

Детям на грудном вскармливании, при достаточном количестве молока у матери, прикорм рекомендуется вводить с 6 мес (табл. 2).

При назначении прикорма следует придерживаться следующих правил:

- сроки и очередность введения продуктов прикорма зависят от особенностей развития ребенка;
- любой новый продукт следует вводить постепенно, начиная с 5–10 г. При хорошем усвоении продукта прикорма, отсутствии аллергической реакции продукт можно предлагать регулярно, за 1–2 нед постепенно увеличивая объем до рекомендуемого количества;
- новый продукт или блюдо прикорма следует давать в 1-й половине дня, чтобы оценить реакцию на его введение;
- прикорм дают с ложечки, до кормления грудью или детской молочной смесью (за исключением фруктовых соков);
- предпочтение следует отдавать специализированным детским продуктам промышленного производства, которые имеют значительные преимущества перед

Таблица 2. Схема введения прикорма, предлагаемая Национальной программой [4]

Виды прикорма	Возраст, мес						
	4,5–5,5	6	6,5	7	7,5	8	9–12
Каша, обогащенная Fe, Ca, Zn	+						
Овощное пюре	+						
Мясные пюре	–	+					
Фруктовые пюре и соки	–	+					
Творог	–	–	+				
Желток	–	–	–	+			
Кефир, йогурт — не более 200 мл	–	–	–	–	–	+	
Молоко	–	–	–	–	–	–	–

блюдами домашнего приготовления. Они изготовлены из экологически чистого сырья с применением современных технологий, имеют гарантированный состав и сохранность витаминов (независимо от сезона), высокую биологическую и пищевую ценность, удобны для использования, представлены широким ассортиментом, позволяющим разнообразить рацион ребенка;

- не следует вводить пюре или каши сразу из нескольких компонентов. Для начала лучше придерживаться принципа монокомпонентности — так при необходимости легче выявить причину аллергической реакции. Постепенно рацион ребенка можно расширять, добавляя каждый новый компонент в течение 4–5 дней;
- при выборе продуктов для 1-го прикорма учитываются нутритивный статус ребенка и функциональное состояние его желудочно-кишечного тракта. Так, детям с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии,

склонностью к диарее, недостаточным питанием предпочтительнее назначать кашу, а детям с паратрофией, запором — овощное пюре или каши с пре- и пробиотиками промышленного производства;

- новые продукты не применяют, если ребенок болен, а также в период проведения профилактических прививок;
- при приготовлении блюд желательно использовать специальную детскую воду, выпускаемую отечественными и зарубежными фирмами. Детская вода бактериологически безопасна, не содержит вредных химических и радиоактивных веществ, обладает хорошими органолептическими свойствами, не требует кипячения, отличается низкой минерализацией.

Таким образом, организация питания здоровых детей и определение возможности введения им прикорма — процесс сложный, требующий осторожности, последовательности и контроля со стороны педиатра.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Конь И.Я. Современные принципы рационального питания здоровых детей // Детский доктор. — 1999. — № 1. — С. 40–46.
2. Современные принципы и методы вскармливания детей первого года жизни. Методические указания № 225. — М.: Минздрав РФ, 1999. — С. 50.
3. Руководство по детскому питанию / Под ред. В.А. Тутельяна и И.Я. Коня. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004.
4. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М., 2009.

5. Справочник по детской диетике / Под ред. И.М. Воронцова, А.В. Мазурина. — М.: Медицина, 1982. — С. 23–29.
6. Кисляковская В.Г. // Вопросы охраны материнства и детства. — 1970. — № 4. — С. 37–43.
7. Студеникин М.Я., Ладодо К.С. Питание детей раннего возраста. — М, 1991. — 175 с.
8. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Яцык Г.В. и соавт. Национальная стратегия вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Организация прикорма // Практика педиатра. — 2008. — № 3. — С. 81–87.

Л.Н. Мазанкова, А.А. Чебуркин

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Тактика и стратегия этиотропной терапии ОРВИ и гриппа у детей

Контактная информация:

Мазанкова Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней РМАПО

Адрес: 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2. **тел.:** (495) 949-17-22**Статья поступила:** 13.10.2009 г., **принята к печати:** 07.12.2009 г.

В дополнение к вакцинации как основной стратегии борьбы с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) и гриппом у детей, целесообразно применение этиотропных химиопрепаратов, которые блокируют проникновение вируса в клетку и(или) подавляют его репликацию. Поскольку этиологическая диагностика ОРВИ и гриппа требует времени и не всегда возможна, противовирусное лечение можно начинать при наличии показаний, без идентификации возбудителя респираторной инфекции, руководствуясь анамнезом и клинической картиной заболевания. Одним из самых распространенных препаратов этиотропного действия является римантадин. Новый полимерный препарат для детей на основе римантадина — Орвирем представляет собой комплекс римантадина, фиксированного к альгинату натрия, усиливающему антитоксическую активность препарата и обеспечивающему лучшую его переносимость. Указанная фармакологическая форма обеспечивает постепенное поступление римантадина в кровь, пролонгированную его циркуляцию в организме, постоянную концентрацию в крови и снижение токсического действия препарата. Благодаря этим свойствам препарат может применяться для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 1 года. Препарат сочетает в себе как прямое противовирусное, так и иммуномодулирующее действие, способствуя восстановлению клеточного звена иммунитета. Проведенные клинические исследования выявили его высокую эффективность и безопасность у больных гриппом А и В с аденовирусной, респираторно-синтициальной вирусной и микоплазменной инфекциями. Несомненно также и профилактический эффект препарата в ситуациях неизбежного контакта с больными ОРВИ, в том числе — в детских коллективах.

Ключевые слова: дети, вирусные инфекции, римантадин, лечение.**L.N. Mazankova, A.A. Cheburkin**

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Tactics and strategy of etiotropic treatment of ARVI and influenza in children

Administration of etiotropic medications, blocking a penetration of virus into the cell and/or suppress its replication, is advisable additionally to the vaccination as main strategy against acute respiratory viral infection (ARVI) and influenza in children. As etiological diagnostics of ARVI and influenza demands time and sometimes it can't be provided, the antiviral treatment may be started if there are indications for its administration without identification of pathogen, following medical history and clinical picture of the disease. One of the main prevalent medications with etiotropic activity is rimantadine. New polymeric medication for children based on rimantadine is Orvirem. It is complex of rimantadine, fixed to sodium alginate, amplifying antitoxic activity of a medication and providing its improved tolerance. Such pharmacological formula provides gradual entrance of rimantadine into the blood, its prolonged circulation in organism, constant concentration in blood and decreasing of toxic effect of the drug. Due to these properties, the medication can be used for the prophylaxis and treatment of influenza and ARVI in children older than 1 year old. The medication combines as direct antiviral activity, as immunomodulating effect, resulting in restoration of cell immunity. Clinical studies showed drug's effectiveness and safety in patients with influenza type A and B, with adenoviral, respiratory-syncytial viral and mycoplasmal infections. Prophylactic effect of the medication in inevitable contact with patients with ARVI, including children's group was also proved.

Key words: children, viral infections, rimantadine, treatment.

Среди детских инфекционных заболеваний от 70 до 95% занимают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп. По данным ВОЗ ежегодно гриппом болеют 100 млн человек, а смертность от острых респираторных вирусных инфекций и их осложнений составляет почти 4,5 млн случаев в год. Особую опасность представляют ОРВИ и грипп у детей в возрасте до 3 лет, так как в этом возрасте выше потенциальный риск развития серьезных осложнений и летального исхода [1, 2].

Среди более 250 различных возбудителей ОРВИ наиболее значимыми являются ортомиксовирусы, парамиксовирусы, пикорнавирусы, аденовирусы, коронавирусы. Кроме того, примерно у 30% пациентов имеется сочетанная вирусно-вирусная и (или) вирусно-бактериальная инфекция. Основной стратегией борьбы с инфекционными заболеваниями является вакцинация, однако ее возможности для профилактики ОРВИ ограничены огромным числом вирусов и их изменчивостью. Поэтому исследователи ограничиваются созданием вакцин против наиболее распространенных и опасных вирусов. К их числу, несомненно, принадлежит вирус гриппа, вакцинация против которого предупреждает развитие заболевания у 80% детей и взрослых. Эффективность вакцинопрофилактики гриппа напрямую зависит от включения в нее актуальных для данного эпидемиологического сезона штаммов вакцинного вируса, однако для этого, а также для производства вакцины в необходимом количестве, необходимо не менее 4 мес [3].

Для лечения ОРВИ и гриппа используют противовирусные препараты, средства, обладающие иммуномодулирующими свойствами, а также противовоспалительные (жаропонижающие) и симптоматические лекарственные средства. Не вызывает сомнения необходимость патогенетической и симптоматической терапии ОРВИ и гриппа, однако мнение педиатров об использовании противовирусных, интерфероновых, гомеопатических препаратов, иммуномодуляторов и избираемая ими терапевтическая тактика различны. Прослеживаются две крайности — от полного отрицания до обязательного применения какой-либо из групп препаратов.

Наиболее эффективным лечением вирусных инфекций является этиотропное — блокада проникновения вируса в клетку и (или) подавление его репликации. Эксперты ВОЗ в дополнение к вакцинации как основной стратегии борьбы с гриппом рекомендуют применение этиотропных химиопрепаратов [4]. Выбор средств прямого противовирусного действия осложняется тем, что в последние годы чаще стала проявляться резистентность ряда респираторных вирусов к химиопрепаратам. Одной из причин этого считают природную изменчивость вирусов, высокую вариабельность генома и генетическую предрасположенность к многочисленным точечным мутациям, другой — нерациональную фармакотерапию [5, 6]. В связи с этим, помимо поиска специфических ингибиторов, блокирующих функциональную активность вируса на разных этапах его репликативного цикла, необходимо определить показания к проведению специфической противовирусной терапии и применять препараты с учетом клинической ситуации, необходимой длительности лечения.

Этиотропную терапию целесообразно начинать как можно быстрее, поскольку раннее ее применение обуслов-

ливает максимальную эффективность. Этиологическая диагностика ОРВИ и гриппа требует времени и не всегда возможна, поэтому противовирусное лечение можно начинать при наличии показаний, без идентификации возбудителя ОРВИ и гриппа, руководствуясь анамнезом и клинической картиной заболевания. Такими показаниями являются:

- гипертермия, неполно купирующаяся антипиретиками;
- среднетяжелое или тяжелое течение заболевания с самого его начала;
- наличие сопутствующих хронических болезней, независимо от степени тяжести ОРВИ и гриппа;
- перенесенное ранее острое инфекционное заболевание (в предшествующие 3 нед).

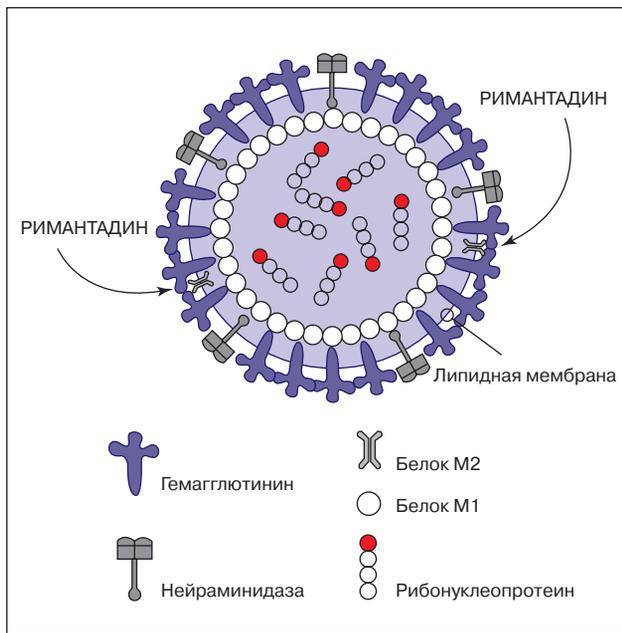
К препаратам этиотропной терапии гриппа и ОРВИ у детей относятся производные римантадина, ингибиторы нейраминидазы, моноклональные антитела против респираторно-синцитиального вируса.

Одним из самых распространенных препаратов этиотропного действия является римантадин. Антивирусный его эффект реализуется путем блокирования мест связывания вируса с поверхностью клеточной мембраны. Кроме того, препарат угнетает выход вирусных частиц из клетки. В основе антитоксического действия римантадина лежит его способность предотвращать развитие капилляротоксикоза. Однако его применение у детей до недавнего времени было строго ограничено возрастными рамками.

В настоящее время появился новый полимерный препарат для детей на основе римантадина — Орвирем («Корпорация ОЛИФЕН», Россия), разрешенный к применению для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей в возрасте 1 года и старше. Данная фармакологическая форма римантадина была разработана НИИ гриппа (Санкт-Петербург) совместно с другими организациями РАМН с целью расширения показаний для применения римантадина у детей [7].

Новая форма римантадина представляет собой комплекс препарата, фиксированного к альгинату натрия — низкомолекулярному модифицированному полисахариду, усиливающему антитоксическую активность препарата и обеспечивающему лучшую его переносимость. Указанная фармакологическая форма обеспечивает постепенное поступление римантадина в кровь, пролонгированную его циркуляцию в организме, постоянную концентрацию в крови и снижение токсического действия препарата. Римантадин эффективно взаимодействует с клеточными мембранами, в частности, с отрицательно заряженными фосфолипидами в их структуре. Гидрофобное ядро адамантана проникает внутрь мембран между остатками жирных кислот. Поэтому римантадин относится к мембранотропным препаратам. Высокая аттрактивность (притяжение) к мембранам позволяет римантадину, фиксированному на полимере, быстро достигнуть вирусного белка-мишени. Таким белком является белок М2 вируса гриппа (см. рис.). Вирус гриппа кодирует в 7-м фрагменте 2 мембранных белка: М1 и М2. Белок М2 организован в вирусной и клеточной мембране в виде тетрамера, который выполняет функции ионного канала — протонной помпы. Именно поэтому вирус гриппа является зависимым от рН, т.е. кислотности окружающей среды. Римантадин, связываясь с мембранами инфицированных клеток, увлекается потоком протонов внутрь ионного

Рис. Механизм действия римантадина на вирус гриппа



канала тетрамера белка M2. Положительно заряженная аминогруппа римантадина взаимодействует с гидроксилом серина в 31 положении белка M2, что приводит к практически полной блокаде протонного насоса и, следовательно, блокирует инфекционную активность вируса на уровне лизосомального этапа декапсидации вирусных частиц. Будучи липотропным препаратом, римантадин подавляет синтез белка M2 вируса гриппа, нарушая тем самым процесс репродукции и сборку полноценных вирионов. Фактически этот эффект римантадина блокирует развитие инфекции. Следует добавить, что римантадин адамантановым ядром прочно связывается с так называемым адамантансвязывающим сайтом белка M2, составляющим часть трансмембранного домена: 25-Пролей-Вал-Вал-Ала-Ала-Сер-31. Эта связь необратима, поэтому римантадин относится к ингибиторам белка M2. Именно этим и объясняются его высокая специфичность в отношении вирусов гриппа А и, соответственно, его высокая эффективность при лечении гриппозной инфекции. В силу свойств оболочки препарата и его мембранотропной аттрактивности римантадин обладает антитоксическим эффектом и способностью ингибировать репродукцию вирусов гриппа В и других респираторных вирусов на 30–65%.

Кроме прямого противовирусного действия, препарат индуцирует продукцию интерферона, что позволяет усилить химиотерапевтическое действие и предотвратить развитие осложнений [7].

Препарат имеет более чем 5-летнюю историю успешного применения. В первых исследованиях анализировались эффективность и безопасность препарата в ранние сроки заболевания у детей в возрасте 1–7 лет. Было установлено, что раннее применение препарата Орвирем (ранее препарат выпускался под торговой маркой «Альгирем») приводило к существенному улучшению результатов лечения по сравнению с таковыми при только симптоматической терапии. Это различие заключалось в более быстрой ликвидации проявлений острого инфекционного пора-

жения респираторного тракта: повышенной температуры тела, проявлений интоксикации, а также катаральных симптомов — ринита, кашля, стеноза гортани. При этом эффект отмечен не только у детей с гриппом, но и с ОРВИ, обусловленными различными вирусными возбудителями. Лечение с использованием новой формы римантадина способствовало сокращению длительности выделения антигенов респираторных вирусов в эпителии слизистой оболочки носа. Уже на 2-е сутки после приема препарата значительно снижалась частота обнаружения антигенов вирусов по сравнению с детьми контрольной группы (соответственно, до 34 и 60%; $p < 0,05$). Различия сохранялись и при обследовании детей на 3–4-е сутки. При этом в основной группе в единичных случаях определялись только антигены аденовирусов (5%), в то время как в контрольной были обнаружены как антигены вируса гриппа А, так и аденовируса (соответственно, у 5 и 11%) [8, 9].

Лечебная и профилактическая эффективность новой формы римантадина изучалась еще в одном исследовании, включавшем 227 детей [10]. При возникновении симптомов ОРВИ препарат назначали: детям в возрасте от 1 года до 3 лет: в 1-е сут — 10 мл сиропа (20 мг) трижды, на 2–3-е сут — 10 мл по 2 раза в день, на 4-е сут — 10 мл 1 раз. Дети в возрасте от 3 до 7 лет получали: в 1-е сут — 15 мл сиропа (30 мг) 3 раза, на 2–3 сут — 15 мл 2 раза в день, на 4 сут — 15 мл 1 раз в день. При возникновении вспышки гриппа или ОРВИ в коллективе здоровым детям в возрасте от 1 года и старше назначали препарат по профилактической схеме: в возрасте 1–2 лет по 10 мл; в возрасте 3 лет — 15 мл сиропа 1 раз в сут в течение 10–14 дней. Особый интерес представляет тот факт, что у большинства пролеченных детей (72%) заболевание протекало на неблагоприятном преморбидном фоне. Сопутствующая патология была представлена различными проявлениями кожной и дыхательной аллергии (у 30% детей), энцефалопатией, хроническими заболеваниями ЛОР-органов, частыми острыми респираторными инфекциями в анамнезе. Этиология заболеваний по результатам определения антигенов различных вирусов была следующей: наиболее часто обнаруживали антигены вирусов гриппа типов АН1N1, АН3N2 и В — изолировано или в сочетании с антигенами других респираторных вирусов. Из ассоциаций преобладали комбинации антигенов вирусов гриппа и парагриппа (13%), гриппа и аденовирусов (11%), реже — гриппа и РС-вируса (4%). Было установлено, что дополнение симптоматической терапии новой формой римантадина в ранние сроки заболевания (1–3-й день) способствовало более быстрому выздоровлению — сокращался лихорадочный период и быстрее ликвидировались проявления интоксикации. Особенно четко показано положительное влияние препарата на динамику температурной реакции. Максимальное сокращение продолжительности гипертермии на фоне его применения как у детей при гриппе без бронхолегочных изменений, так и у пациентов с поражением гортани или бронхов наблюдалось на 3-и сутки от начала его приема. Если в контрольной группе повышенная температура тела в это время сохранялась в 54% случаев, то на фоне применения препарата — лишь у 21% больных. Сравнительный анализ влияния новой формы римантадина на продолжительность клинических проявлений

Таблица. Результаты сравнительного изучения лечебной эффективности препарата Орвирем — новой формы римантадина, фиксированного к альгинату натрия, при гриппе и других ОРВИ у детей [10]

Этиология	Группа	Число детей	Продолжительность клинических симптомов, дни		
			Температурная реакция	Интоксикация	Катаральные явления в носоглотке
Грипп	Контроль	62	3,3 ± 0,03	3,3 ± 0,03	3,6 ± 0,12
	Орвирем	63	1,2 ± 0,03*	2,3 ± 0,03*	3,2 ± 0,11
ОРВИ	Контроль	55	2,9 ± 0,14	3,2 ± 0,15	4,9 ± 0,09
	Орвирем	59	2,0 ± 0,07*	2,5 ± 0,07*	4,6 ± 0,38

Примечание.

Продолжительность клинических симптомов представлена в виде среднего арифметического значения ± стандартная ошибка;

* $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в контрольной группе (симптоматическая терапия).

гриппа, подтвержденного лабораторными методами, и других ОРВИ, выполненный по результатам 2-летних наблюдений, продемонстрировал эффективность препарата при всех этиологических формах заболевания, независимо от их вариантов (см. таблицу).

Поскольку римантадин относится к препаратам комбинированного действия, то есть сочетает противовирус-

ную и иммуномодулирующую составляющие, представляют интерес полученные сотрудниками Всесоюзного НИИ гриппа (Санкт-Петербург) данные о влиянии препарата на состав иммунокомпетентных клеток крови [8]. Оказалось, что у 70% детей в начале заболевания отмечалось увеличение процентного содержания Т-хелперов (CD4+), у 40% больных — уменьшение содержания цито-



Полимерное соединение римантадина с альгинатом натрия

СОСТАВ: чайная ложка сиропа (5 мл) содержит: Активное вещество: 10 мг римантадина гидрохлорид. Вспомогательные вещества: сахар, альгинат натрия, вода очищенная.

Форма выпуска: сироп, содержащий 2 мг/мл римантадина, флакон 100 мл. Срок годности: 3 года

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА. Противовирусное средство.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Из Орвирема, являющегося полимерным соединением римантадина с альгинатом натрия, действующее вещество высвобождается не сразу, что обуславливает постепенное поступление римантадина в кровь, пролонгированную циркуляцию его в организме, постоянную концентрацию препарата в крови, снижение токсического действия римантадина. Активен в отношении штаммов вируса гриппа А. Оказывает антитоксическое действие при ОРВИ и гриппе, вызванном вирусом типа В.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ у детей от 1 года.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Возраст до 1 года, острые и хронические заболевания печени, почек, тиреотоксикоз, сахарный диабет, беременность и лактация, повышенная чувствительность к Римантадину и другим компонентам препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Римантадин снижает действие противозипелептических препаратов. Усиливает действие кофеина; аспирин и парацетамол снижают концентрацию римантадина в крови.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Препарат обычно хорошо переносится. На фоне приема Орвирема может крайне редко наблюдаться тошнота, метеоризм, анорексия, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Орвирем принимают внутрь, после еды, запивая водой, по следующей схеме:

Лечебная схема: детям 1-3-х лет – в первый день приема 10 мл (2 чайные ложки) сиропа (20 мг) 3 раза в день (суточная доза -60 мг); 2 и 3 дни – по 10 мл 2 раза в день (суточная доза – 40 мг); 4 день – по 10 мл 1 раз в день (суточная доза – 20 мг)

детям 3-7-х лет – в первый день приема 15 мл (3 чайные ложки) сиропа (30 мг) 3 раза в день (суточная доза -90 мг); 2 и 3 дни – по 3 чайных ложки 2 раза в день (суточная доза – 60 мг), 4 день – 3 чайных ложки 1 раз в день (суточная доза – 30 мг).

Профилактическая схема: детям 1-3-х лет –10 мл (2 чайные ложки) сиропа (20 мг) 1 раз в день, детям 3-7-х лет – 15 мл (3 чайные ложки) сиропа (30 мг) 1 раз в день в течении 10-15 дней в зависимости от очага инфекции.

Полная информация о препарате представлена в зарегистрированной инструкции по медицинскому применению.

Лекарство нового поколения для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей от 1-го года

Почему в арсенале врачей-педиатров появился Орвирем?

- ✦ 1-я линия защиты - ингибция репродукции вируса;
- ✦ 2-я линия защиты - индукция выработки интерферонов альфа и гамма;
- ✦ удобная и вкусная форма в виде сиропа для детей от 1 года;
- ✦ действует быстро и надежно;
- ✦ выгодная фармакоэкономика;



ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА
Имеются противопоказания
Перед назначением, ознакомьтесь с инструкцией
СГР № Р N000044/01 от 20.03.2008

Производитель ЗАО "Корпорация ОЛИФЕН", г. Москва
тел.: 8 (499)156-40-10, E-mail: sale@vegafarm.ru
Подробная информация о препарате: www.orvirum.ru

токсических лимфоцитов (CD8+). При этом абсолютное число клеток указанных субпопуляций исходно было снижено у 40% пациентов. На фоне терапии римантадином у 70% детей была отмечена нормализация иммунорегуляторного индекса за счет уменьшения относительного содержания CD4-клеток с 43 до 40% и увеличения уровня CD8-лимфоцитов с 24 до 27%. У большинства детей, получавших только симптоматическое лечение, иммунорегуляторный индекс к моменту выписки оставался выше нормы, хотя и снизился с 2,1 до 1,9.

Что касается профилактики ОРВИ при вспышках инфекций в детских коллективах с помощью новой формы римантадина, то она оказалась эффективной, независимо от этиологии инфекции. Наибольшая эффективность препарата наблюдалась при вспышке заболеваний, вызванных ассоциацией аденовирусов и вирусов парагриппа. В целом, индекс эффективности препарата составил 2,6, а коэффициент эффективности (показатель защищенности) — 62% [10]. Так, за весь период наблюдения среди детей, получавших апробируемый препарат, во время вспышек ни разу не заболели 71% детей, а среди тех, кто не получал препарат, — только каждый четвертый (26%). Важно также, что дети, заболевшие ОРВИ и гриппом на фоне профилактического применения новой формы римантадина переносили инфекцию существенно легче, чем не получавшие препарат. У них наблюдалась менее выраженная клиническая симптоматика болезни, было отмечено снижение частоты осложнений. У таких пациентов ранний переход с профилактической схемы введения препарата на терапевтическую способствовал более быстрому исчезновению основных симптомов заболевания. Профилактическая эффективность новой формы римантадина была оценена авторами как отличная у 72%, удовлетворительная — у 12% и неудовлетворительная — у 17% больных [10].

В ходе проведенных исследований побочных эффектов при применении новой формы римантадина не выявлено. Особо следует подчеркнуть, что у детей с аллергическими

заболеваниями кожи и дыхательной системы не было ни аллергических реакций, ни обострений заболевания. Таким образом, исследование эффективности и безопасности римантадина, фиксированного к альгинату натрия, в ранние сроки заболевания у детей в возрасте 1–7 лет показывает, что препарат способствует более быстрой ликвидации основных симптомов острого инфекционного поражения респираторного тракта, ускоряет выздоровление детей. Препарат сочетает в себе как прямое противовирусное, так и иммуномодулирующее действие, способствуя восстановлению клеточного звена иммунитета путем нормализации субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток при гриппозной инфекции [10]. У больных, получавших новую форму римантадина, отмечено достоверное уменьшение продолжительности периода гипертермии, катаральных явлений, уменьшение воспалительных изменений со стороны верхних дыхательных путей, независимо от этиологии ОРВИ [11].

Заключение

Несмотря на ограниченные возможности этиотропной противовирусной терапии, особенно у детей раннего возраста, имеющиеся препараты существенно облегчают течение ОРВИ и гриппа у детей. Возможности лечения и профилактики этих инфекций значительно расширились с появлением новой лекарственной формы римантадина — Орвирем, эффективность и безопасность которого была отмечена в проанализированных выше исследованиях. Особо следует отметить возможность применения препарата у детей в возрасте 1 года. Опыт применения новой формы римантадина (прежнее название — Альгирем) в ходе стационарного лечения часто болеющих детей подтвердил его высокую эффективность у больных гриппом А или В с аденовирусной, респираторно-синтициальной вирусной и микоплазменной инфекцией. Несомненен также и профилактический эффект препарата в ситуациях неизбежного контакта с больными ОРВИ, в том числе — в детских коллективах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О.И. Киселева, И.Г. Маринича, А.А. Сомининой. — СПб., 2003. — 245 с.
2. Заплатников А.Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей // Лечащий врач. — 2006. — № 9. — С. 50–56.
3. Гендон Ю.З. Этиология острых респираторных заболеваний // Вакцинация. — 2001. — Т. 5, № 17. — С. 4–5.
4. Hayden F. WHO Guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza. Annex 5 — Considerations for the use of antivirals during an influenza pandemic. — Geneva, 2002.
5. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРВИ / Под ред. Киселева О.И. — СПб., 2000. — 132 с.
6. Molla A., Kohlbrenner W. Resistance to antiretroviral drug therapy // Ann. Rep. Med. Chem. — 1997. — V. 32. — P. 131–140.
7. Поиск эффективных средств профилактики и лечения гриппа в ряду полимерных соединений аминопроизводных адамантана. Химиотерапия и химиопрофилактика гриппа и ОРЗ / Под ред. Платонова В.Г. — Л., 1990. — С. 24–29.
8. Отчет о результатах клинического изучения лечебной эффективности препарата «АЛЬГИРЕМ» у детей с гриппом и ОРВИ. — СПб.: Всесоюзный НИИ гриппа, 2003. — 9 с.
9. Кладова О.В. Альгирем как средство этиотропного лечения при острых респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста // Детские инфекции. — 2003. — № 2. — С. 36–40.
10. Отчет о результатах клинического изучения лечебной эффективности препарата «АЛЬГИРЕМ» у детей с гриппом и ОРВИ. — СПб.: Всесоюзный НИИ гриппа, 2004. — 17 с.
11. Шамшева О.В., Бойцов В.П., Зверева Н.Н. и др. Опыт применения препарата Орвирем при острых респираторных вирусных инфекциях у детей // Детские инфекции. — 2009. — № 3. — С. 44–48.

М.П. Костинов, Д.В. Пахомов, О.О. Магаршак, М.В. Сухинин

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции как одной из причин осложнений и летальности при гриппе

Контактная информация:

Костинов Михаил Петрович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории вакцинопрофилактики НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а, тел.: (495) 917-08-91

Статья поступила: 13.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

Дана характеристика патогенетических и клинических взаимосвязей гриппозной и пневмококковой инфекций. Приведены результаты анализа данных международных исследований, подтверждающих ведущую роль пневмококковой инфекции как основной причины смертности во время пандемии гриппа 1918 г. Показана роль вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины у детей первых 5 лет жизни и полисахаридной 23-валентной вакцины у взрослых высокого риска для профилактики осложнений гриппа, в том числе и нового высокопатогенного гриппа А/Н1N1 Калифорния.

Ключевые слова: дети, грипп, пневмококковая инфекция, вакцинация.

Вакцинопрофилактика является одним из неоспоримых достижений профилактической медицины XX столетия. В настоящее время в арсенале врачей имеется широкий спектр вакцин, позволяющих успешно предотвращать десятки опасных инфекционных заболеваний. Опасность развития пандемии вирусного гриппа ставит перед учеными всех стран необходимость разработки новых методов ее профилактики. Эндемический сезонный грипп существенно влияет на заболеваемость и смертность, в том числе и детей [1]. В исследо-

вании «фатальных сосредоточений» V. Smil утверждает, что несмотря на частые стихийные бедствия, такие как цунами и землетрясения, в последующие 50 лет вероятность массовой гибели людей во всем мире от пандемического гриппа будет сопоставима или даже выше, чем во время пандемии 1918 г. [2]. В прошлом веке пандемия гриппа была описана трижды. За пандемией гриппа H1N1 (1918 г.) следовала пандемия вируса H2N2 в 1957 г. и H3N2 в 1968 г. [3]. Если летальность во время пандемии H1N1 («испанки») составляла 1,5%,

M.P. Kostinov, D.V. Pahomov, O.O. Magarshak, M.V. Sukhinin

I.I. Mechnikov Scientific Center of Vaccines and Serums, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Vaccine prophylaxis of pneumococcal infection as one of the reasons of complications and mortality in patients with influenza

Authors give characteristics of pathogenetic and clinical correlations between influenza and pneumococcal infection. The results of analysis of data from international studies, confirming the role of pneumococcal infection as main reason of mortality during the influenza pandemic of 1918 year are presented. The role of vaccination against pneumococcal infection with the use of pneumococcal conjugated 7-valent vaccine in children under 5 years old and polysaccharide 23-valent vaccine in adults undergoing high risk factors, for the purpose of influenza complications including new high-pathogenic influenza A/H1N1 California, is shown.

Key words: children, influenza, pneumococcal infection, vaccination.

а в случаях пандемий гриппа 1957 и 1968 г. — 0,5%, то в случае нынешней пандемии гриппа H1N1, по предварительным данным, она составляет 0,4%, то есть, мало отличается от ранних пандемий. Одной из важнейших причин осложнений и смертности при гриппе является присоединение бактериальных инфекций. Так, при анализе 77 случаев летального исхода после гриппа A/H1N1 в США в 2009 г., в 22 (29%) случаях была отмечена бактериальная ко-инфекция, в т.ч. в 10 случаях она была вызвана *Streptococcus pneumoniae* [4]. Анализ архивных отчетов по заболеваемости и летальности во время «испанки» также подтверждает роль бактериальной ко-инфекции [5]. Следовательно, поиск новых методов профилактики и лечения осложнений гриппозной инфекции является одним из приоритетных направлений современной медицины.

В 2000 г. в США было одобрено введение в Национальный календарь профилактических прививок пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины для детей от 2 мес до 5 лет. Результаты анализа массовой вакцинации детей выявили непредвиденный эпидемиологический и социальный эффект по снижению частоты инвазивных пневмококковых инфекций среди всех возрастных групп. Так, при оценке эффективности указанной вакцины в отношении предотвращения случаев пневмонии любой этиологии у детей первых 2 лет жизни составила 30–55% [6, 7]. Клинические испытания другой пневмококковой вакцины (9-валентной) в Южной Африке, Гамбии, также показали ее эффективность на уровне 20–25 и 37%, соответственно [8]. Эффективность вакцинации по предотвращению инвазивных пневмококковых инфекций, вызванных серотипами, представленными в вакцине, оказалась еще выше и составила 77% в Гамбии и 92% в США. Число случаев госпитализации с диагнозом пневмония после введения пневмококковой вакцины в Национальный календарь профилактических прививок Гамбии снизилось на 15%, а общая смертность от пневмококковых инфекций — на 16% [9]. В США, аналогично, частота госпитализаций среди детей до 2 лет с пневмококковой пневмонией снизилась с 0,63 до 0,27, а количество амбулаторных посещений — с 1,73 до 0,92 на 1000 человек детского населения [10]. Данные исследований С. Grikhald и соавт. показали, что с введением в практику 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины заболеваемость пневмококковой пневмонией снизилась на 65% у детей старше 2 лет, а число случаев пневмонии любой этиологии снизилось на 39% [11].

О частом присоединении к гриппу пневмококковой инфекции известно уже достаточно давно. Еще в 1958 г. F. Brimblecombe и соавт. было проведено проспективное исследование распространения пневмококковой инфекции в британских семьях. Была отмечена возрастающая частота развития этой инфекции вместе с увеличением частоты заболеваний верхних дыхательных путей [12]. Исследователи пришли к выводу, что нарушение барьерной функции слизистой оболочки верхних дыхательных путей (к чему может приводить вирусная инфекция) способствует увеличению восприимчивости к пневмококку [12].

Недавно были проведены исследования влияния врожденной восприимчивости к вирусной инфекции, которая ослабляет врожденную защиту от пневмококка. Исследования, проведенные на животных, показали, что высокое содержание интерферона γ является показателем «смещения» активности иммунитета в сторону противовирусного и ослабления противобактериального иммунитета, что способствует увеличению восприим-

чивости к пневмококку. Это ведет к поражению легких и повышению смертности. Подтверждением этому являются данные, которые показывают, что среди животных с недостаточным количеством интерферона γ реже наблюдался летальный исход от пневмококковой инфекции [13]. Таким образом, биологическая основа развития пневмококковой инфекции после инфицирования респираторными вирусами, определяется воздействием нейраминидазы вирусов на клетки слизистой оболочки, что ведет к ослаблению механической защиты от пневмококка [14].

Существуют различные гипотезы, объясняющие механизм сочетанного вирусно-бактериального инфицирования человека. Так, было показано снижение в этих условиях продолжительности жизни нейтрофилов. Нейтрофилы, контактировавшие с вирусом гриппа А и пневмококком, выделяют достоверно большее количество перекиси водорода, чем нейтрофилы, контактирующие с этими патогенами по-отдельности. К тому же, названное выше сочетание патогенов ускоряет апоптоз нейтрофилов [13].

Несмотря на то, что инвазивная пневмококковая бактериемия является относительно редким проявлением пневмококковой инфекции, были описаны вспышки пневмококковой бактериемии во время эпидемии сезонного гриппа [15, 16]. Анализ этих наблюдений показал, что риск развития инвазивной пневмококковой инфекции у детей с гриппоподобными заболеваниями в последующие 7–28 дней в 12,4 раза выше, чем у детей не перенесших грипп. После респираторно-синцитиальной (РС) вирусной инфекции, риск инфицирования пневмококком в последующие 30 дней, напротив, ниже — в 7,1 раза [17]. При проведении вирусологической и ПЦР-диагностики было выявлено, что 23% случаев пневмококковой внебольничной пневмонии связаны именно с вирусом гриппа [18]. К тому же пневмококковая инфекция является наиболее частой разновидностью бактериальной суперинфекции, осложняющей течение гриппа.

При предыдущих пандемиях гриппа исследования аутопсийных проб показали, что большинство смертей объясняются сочетанием вирусной инфекции гриппа А с одновременно протекающей бактериальной пневмонией [19]. Полученные в настоящее время данные аутопсий подтверждают высокую частоту бактериальных инфекций легких у людей, умерших во время пандемии гриппа А/H1N1 (2009), что подчеркивает важность вакцинации лиц с высоким риском развития пневмококковой пневмонии, а также необходимость ранней диагностики бактериальной пневмонии у больных гриппом. Известно, что из 77 случаев смерти заболевших гриппом А/H1N1 в мае-августе 2009 г. 22 имели гистопатологические, иммуногистохимические и молекулярные признаки бактериальной ко-инфекции, включая 10 случаев с *S. pneumoniae*, 6 — с *Streptococcus pyogenes*, 7 — с *Staphylococcus aureus*, два — с *Streptococcus mitis*, и один — с *Haemophilus influenzae*; 4 случая включали множественные патогены. 16 из 21 пациентов, у которых известна предыдущая история болезни, имели хронические заболевания, увеличивающие риск ассоциированных с гриппом осложнений, и имели показания для вакцинации 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной, а один ребенок мог быть вакцинирован конъюгированной пневмококковой 7-валентной вакциной [20].

Вакцинация детей пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакциной уменьшает частоту гриппа с осложненным течением. Так в 2004 г., рандомизированное двойное слепое исследование показало снижение риска

УНИКАЛЬНЫЙ МИРОВОЙ ОПЫТ ВДУШАЕТ 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, 6В, 9V, 14, 18С, 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 № ЛСП-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

госпитализации детей с гриппом, ассоциированным с пневмонией, по сравнению с невакцинированными детьми, на 45% ($p = 0,01$) [18]. Показана эффективность этой вакцины (44%) против пневмонии, связанной с вирусом парагриппа ($p = 0,02$) и 22% с РС-вирусом. Полученные клинические эффекты 9-валентной пневмококковой вакцины против пневмонии, связанной с гриппом, позволяет предположить, что значительная доля смертности от гриппа может быть связана с возбудителем пневмококковой инфекции.

До сих пор дискутируется вопрос о роли пневмококковой инфекции как причины летальных исходов во время пандемии гриппа 1918 г. По опубликованным данным, примерно 5% летальных исходов наступали в результате молниеносного (3 дня) течения гриппа и развития остро респираторного дистресс-синдрома. Наиболее распространенной причиной смерти во время пандемии 1918 г. была бактериальная пневмония. Из 58 пересмотренных в последнее время аутопсийных препаратов пациентов, умерших от пневмонии за время пандемии, во всех были обнаружены признаки распространенной бактериальной инфекции [19]. Посевы крови живых пациентов с гриппозной пневмонией в военных лагерях показали положительные результаты на пневмококк (до 50% случаев), который был наиболее часто выделяемым микроорганизмом во время пандемии 1918 г. К тому же представляется, что синергизм воздействия вируса гриппа и пневмококков мог привести к высокой летальности. Более широкая распространенность

пневмококков IV серогруппы по сравнению с другими возбудителями пневмонии, диагностированной во время пандемии 1918 г., подтверждает гипотезу о том, что вирус гриппа 1918 г. увеличивал восприимчивость организма к вторичной пневмококковой инфекции, обычно колонизирующей дыхательные пути [2]. Взаимное усиление риска для здоровья этими двумя инфекционными агентами весьма существенно и приводит к заключению, что ассоциированная с гриппом смертность, вероятно, будет преобладать над таковой в других глобальных катастрофах в последующие пять десятилетий [2].

Таким образом, значительное число случаев пневмококковой инфекции ассоциируется с респираторными вирусными инфекциями, особенно с гриппом и гриппоподобными заболеваниями. Вакцинация против пневмококковой инфекции уменьшает число госпитализаций, связанных с тяжелым течением гриппа у детей. Учитывая то, что большинство летальных исходов во время пандемии гриппа в 1918 г. было связано с бактериальной, в том числе и пневмококковой инфекцией, а также то, что около трети случаев смерти больных гриппом вируса А/Н1N1 в 2009 г. являлись результатом бактериальных осложнений, вакцинация 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной детей и 23-валентной полисахаридной вакциной взрослых может считаться неотъемлемой частью подготовки к очередной пандемии гриппа. Это указано в рекомендациях CDC и принято за основу в аналогичных рекомендациях Роспотребнадзора РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neuzil K. M., Mellen B. G., Wright P. F. et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotic in children // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — V. 342. — P. 225–231.
2. Smil V. The next 50 years: fatal discontinuities // *Pop Dev Rev.* — 2005. — V. 1. — P. 201–236.
3. Henig R. M. The emergence of a new flu. In: *A Dancing Matrix; Voyages Along the Viral Frontier.* New York: Alfred A. Knopf. — 1993.
4. MMWR. Bacterial Coinfections in Lung Tissue Specimens from Fatal Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) — United States, May–August 2009. — 2009. — V. 58 (38). — P. 1071–1074.
5. Klugman K. P., Chien Y., Madhi S. Pneumococcal pneumonia and influenza: A deadly combination // *Vaccine.* — 2009. — V. 27, Suppl. 3. — C9–C14.
6. Hansen J., Black S., Shinefield H., et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiation // *Pediatr Infect Dis. J.* — 2006. — V. 25. — P. 779–781.
7. Cherian T., Mulholland E. K., Carlin J. B. et al. WHO Radiology Working Group Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnostics of pneumonia in epidemiological studies // *Bull World Health Organ.* — 2005. — V. 83. — P. 353–359.
8. Klugman K. P., Madhi S. A., Huebner R. E. et al. Vaccine Trialists Group. A trial of 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV-infection // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 349. — P. 1341–1348.
9. Cutts F. T., Zaman S. M. A., Enwere G. et al. Gambial Pneumococcal Vaccine Trial Group. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in Gambia: randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2005. — V. 365. — P. 1139–1146.
10. Zhou F., Kyaw M. N., Shefer A. et al. Health care utilization for pneumoniae in young children after routine pneumococcal conjugate vaccine use in the United States // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2007. — V. 161. — P. 1162–1168.
11. Grijalva C. G., Nuorti J. P., Arbogast P. G. et al. Decline in pneumoniae admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis // *Lancet.* — 2007. — V. 369. — P. 1179–1186.
12. Brimblecombe F. S. W., Cruickshank R., Masters P. L. et al. Family studies of respiratory infections // *BMJ.* — 1958. — P. 119–128.
13. McCullers J. A. Insights into interaction between influenza virus and pneumococcus // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2006. — V. 19. — P. 571–582.
14. Smillie W. G., Warnock G. H., White H. J. A study of a type I pneumococcus epidemic at the state hospital of Worcester, MA // *Am. J. Public Health.* — 1938. — V. 28. — P. 293–302.
15. O'Brien K. L., Walters M. L., Sellman J. et al. Severe pneumococcal pneumoniae in previously healthy children: the role of preceding influenza infection // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — V. 30. — P. 784–789.
16. Stensballe L. G., Hjulter T., Andersen A. et al. Hospitalization for respiratory syncytial virus infection and invasive pneumococcal disease: in Danish children aged < 2 years: a population based cohort study // *Clin. Infect. Dis.* — V. 46. — P. 1165–1171.
17. Michelow I. C., Olsen K., Lozano J. et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumoniae in hospitalized children // *Pediatrics.* — 2004. — V. 113. — P. 701–707.
18. Madhi S. A., Klugman K. P. Vaccine trialist group. A role for Streptococcus pneumoniae in virus associated pneumonia // *Na. Med.* — 2004. — V. 10. — P. 811–813.
19. Morens D. M., Taubenberger J. K., Fauci A. S. Predominant role of bacterial pneumoniae as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness // *J. Infect. Dis.* — 2008. — V. 198. — P. 962–970.
20. CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009, MMWR. — 2009. — V. 58. — № RR-8.

Г.Г. Кетова

Челябинская государственная медицинская академия
Челябинский региональный центр мониторинга безопасности

Анальгетики — антипиретики в практике педиатра: взгляд клинического фармаколога

Контактная информация:

Кетова Галина Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии Челябинской государственной медицинской академии, руководитель регионального центра мониторинга безопасности лекарств

Адрес: 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64, тел.: (351) 728-72-21

Статья поступила: 19.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

135

В статье обсуждается одна из самых важных проблем в педиатрии — проблема гипертермии у детей и применение антипиретиков. Представлены патогенез лихорадки и «точки приложения» жаропонижающих средств, данные об эффективности и побочных действиях этой группы препаратов.

Ключевые слова: дети, лихорадка, жаропонижающие средства, показания к применению.

Число групп лекарственных средств, применяемых у детей, ограничено: из 12 тысяч препаратов, зарегистрированных в России, в педиатрии применяют менее тысячи [1]. Несмотря на то, что лекарственная терапия составляет основу всей лечебной работы педиатров, эта деятельность, главным образом, построена на экстраполяции — переносе принципов фармакотерапии болезней взрослых на лечение болезней детского возраста [2]. Применение многих высокоэффективных лекарств допускается лишь с определенного

возраста только потому, что соответствующие клинко-фармакологические исследования не были проведены у детей раннего возраста. Это объясняется трудностями проведения подобных исследований у новорожденных и детей раннего возраста, отсутствием адаптированных к раннему детскому возрасту согласованных рекомендаций по испытанию лекарственных препаратов [3]. По данным других исследователей, три четверти используемых при лечении детей лекарственных средств в США не имеют одобрения на использование в педиатриче-

G.G. Ketova

Chelyabinsk State Medical Academy
Chelyabinsk Regional Center of Monitoring of Safety

Analgetics-antipyretics in pediatrician's practice: the point of view of clinical pharmacologist

The article discusses on of the main problems of pediatrics — the problem of hyperthermia in children and administration of antipyretics. A pathogenesis of a fever and «point of attack» of antipyretics, data on effectiveness and adverse events of this group of medications are presented.

Key words: children, fever, antipyretics, indications.

ской практике [4, 5]. Лечение безрецептурными препаратами, безусловно, также требует контроля, особенно с точки зрения безопасности терапии.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются самыми распространенными в детском возрасте, на их долю приходится до 90% всех регистрируемых заболеваний. Существует ошибочное мнение, что ОРИ можно не лечить — болезнь «пройдет» самостоятельно.

Повышение температуры тела является наиболее частым и одним из самых важных симптомов заболеваний детского возраста. Лихорадочные состояния у детей — наиболее распространенный повод обращений к врачу, хотя нередко многие родители пытаются снизить повышенную температуру тела у детей самостоятельно, применяя жаропонижающие лекарственные средства. Поэтому вопросы терапии лихорадочных состояний до настоящего времени остаются актуальными проблемами педиатрии.

В ответ на воздействие патогенных раздражителей происходит перестройка температурного гомеостаза, направленная на повышение температуры тела с целью повышения естественной реактивности организма. Такое повышение температуры называют лихорадкой. Лихорадка рассматривается как защитно-приспособительная реакция организма, которая возникает в ответ на воздействие патогенных раздражителей и характеризуется перестройкой процессов терморегуляции, приводящих к повышению температуры тела и стимулирующих естественную реактивность организма. Биологическое значение лихорадки заключается в повышении иммунологической защиты. Повышение температуры тела приводит к повышению фагоцитоза, увеличению синтеза интерферонов, стимуляции антителогенеза, активации и дифференцировке лимфоцитов. Повышенная температура тела препятствует размножению вирусов, кокков и других микроорганизмов. Однако защитно-приспособительный характер лихорадки сохраняется только при относительно небольшом повышении температуры. Гипертермия может стать одним из неблагоприятных патогенетических факторов течения болезни, а порою и причиной фатального исхода [6].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ «Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях у детей» (1993) и отечественными рекомендациями, жаропонижающие препараты следует назначать, когда температура у ребенка превышает 39,0°C (измеренная ректально) или 38,5°C (измеренная субаксиллярно). Исключение составляют дети с риском развития фебрильных судорог, дети с тяжелым заболеванием легочной или сердечно-сосудистой системы и дети первых 2 мес жизни.

Неопиоидные анальгетики (анальгетики-антипиретики) относятся к числу наиболее широко используемых в педиатрической практике лекарственных средств. Их отличает уникальное сочетание жаропонижающего, противовоспалительного, анальгезирующего и антитромботического механизмов действия, что делает возможным применение этих лекарственных средств для облегчения симптомов многих заболеваний [7].

Несмотря на высокую эффективность анальгетиков-антипиретиков, использование их у детей не всегда безопасно. Применение ацетилсалициловой кислоты при

вирусных инфекциях у детей может сопровождаться развитием синдрома Рея [8]. Кроме того, ацетилсалициловая кислота повышает риск развития воспалительных изменений со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушает свертываемость крови, повышает ломкость сосудов, а у новорожденных может вытеснять билирубин из его связи с альбуминами и, тем самым, способствовать развитию билирубиновой энцефалопатии. Амидопирин из-за своей высокой токсичности был исключен из номенклатуры лекарственных средств. Метамизол натрия может угнетать кроветворение вплоть до развития фатального агранулоцитоза, что стало причиной резкого ограничения его использования во многих странах мира. Однако в urgentных ситуациях (гипертермический синдром, острые боли в послеоперационном периоде), не поддающихся иной терапии, допустимо парентеральное использование метамизола натрия. В настоящее время только ацетаминофен (парацетамол) и ибупрофен полностью отвечают критериям высокой эффективности и безопасности и рекомендуются ВОЗ и национальными программами в качестве жаропонижающих средств для применения в педиатрии [9].

Ацетаминофен и ибупрофен могут назначаться детям с 3-месячного возраста. Разовые дозы ацетаминофена — 10–15 мг/кг, ибупрофена — 5–10 мг/кг. Повторное использование антипиретиков возможно не ранее чем через 4–5 ч, но не более 4 раз в сут. Ацетаминофен обладает жаропонижающим, анальгезирующим и незначительным противовоспалительным действием, так как блокирует циклооксигеназу преимущественно в ЦНС и не обладает периферическим действием. Отмечены качественные изменения метаболизма ацетаминофена в зависимости от возраста ребенка, которые определяются зрелостью системы цитохрома P450. При нарушении функций печени и почек может отмечаться задержка выведения этого препарата и его метаболитов. Суточная доза 60 мг/кг у детей является безопасной, но при ее увеличении может наблюдаться гепатотоксическое действие препарата. При наличии у ребенка недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и редуктазы глутатиона назначение парацетамола может вызвать гемолиз эритроцитов [10]. Анализ данных 19 исследований с участием более 425 тыс. человек показал, что ацетаминофен увеличивает риск астмы в 1,6 раза. У детей, получавших препарат внутривутробно, риск развития астмы повышался в 1,3 раз, а сухих хрипов — в 1,5 раз. В одном из исследований было обнаружено, что препарат повышает риск развития астмы у детей в 3 раза. Однако от применения препарата по этой причине не следует отказываться. Если врач рекомендует ацетаминофен для лечения лихорадки у детей, родители должны следовать рекомендациям, несмотря на то, что «некоторый риск при приеме лекарственных средств существует всегда» [11].

Ибупрофен (Нурофен для детей) обладает выраженным жаропонижающим, анальгезирующим и противовоспалительным действием. В 1983 г. в Великобритании ибупрофен впервые получил статус безрецептурного препарата. Успех ибупрофена был поистине потрясающий — уже к концу 1985 г. более 100 млн человек применяли этот препарат.

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.

Препарат выпускается в виде суспензии для приема внутрь (с апельсиновым или клубничным вкусом) во флаконах по 100 мл, не содержит сахара, красителей и других компонентов, которые бы могли вызвать аллергическую реакцию. Бутылочки с суспензией «Нурофен для детей» снабжены мерным шприцем для точного и удобного дозирования. Шприц крепится на горлышко флакона, с его помощью можно легко и быстро отмерить необходимую дозу препарата, что значительно облегчает применение лекарства.

Сегодня ибупрофен представлен в более чем 120 странах мира и эффективно применяется при лечении различного рода болей и лихорадки миллионами людей. В большинстве исследований показано, что ибупрофен эффективен при лихорадке так же, как и ацетаминофен. В других исследованиях установлено, что жаропонижающий эффект ибупрофена в дозе 7,5 мг/кг выше, чем у ацетаминофена в дозе 10 мг/кг [12]: это проявлялось значительным снижением температуры через 4 ч у большего числа детей. Такие же данные получены в двойном слепом исследовании в параллельных группах при повторном приеме ибупрофена в дозах 7 и 10 мг/кг и ацетаминофена в дозе 10 мг/кг у детей в возрасте от 5 мес до 13 лет [12]. Благодаря противовоспалительному, жаропонижающему и анальгетическому действиям нестероидный противовоспалительный препарат ибупрофен нашел широкое применение в терапии ОРВИ у детей раннего возраста. Обоснованием для использования ибупрофена у этих больных явилось то, что респираторные инфекции часто сопровождаются подъемом температуры тела и болевым синдромом, которые связаны с активацией фермента циклооксигеназы и повыше-

нием синтеза простагландинов — основных медиаторов лихорадки и боли.

Болевой синдром ухудшает самочувствие ребенка, замедляет репаративные процессы и, как следствие, выздоровление. Клинические исследования свидетельствуют, что ибупрофен и, в меньшей степени, ацетаминофен являются препаратами выбора в терапии острой боли умеренной интенсивности у детей. Ибупрофен (уже в дозе 5 мг/кг) оказывает двойное болеутоляющее действие — периферическое и центральное, и оно более выражено, чем у ацетаминофена. Это позволяет эффективно использовать ибупрофен при слабой и умеренной боли в горле, острых средних отитах, зубной боли, боли при прорезывании зубов, а также для купирования поствакцинальных реакций [13, 14].

Подводя итог, можно отметить, что ибупрофен и парацетамол являются одними из наиболее применяемых лекарственных средств в педиатрической практике. Это препараты выбора у детей в качестве жаропонижающих средств. Однако при наличии у ребенка боли умеренной интенсивности или сочетании лихорадки и болевого синдрома, а также при развитии поствакцинальных реакций предпочтение следует отдать ибупрофену. Оригинальный препарат «Нурофен для детей» может применяться у детей с 3-месячного возраста, а при необходимости назначения детям более раннего возраста — под контролем врача. Однако при назначении любого анальгетика-антипиретика необходимо внимательно определять дозу, избегать использования комбинированных препаратов, содержащих более чем одно жаропонижающее средство. Недопустимо курсовое применение антипиретиков без уточнения причин лихорадки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О. И. Киселева, И. Г. Маринича, А. А. Сомининой. — СПб., 2003. — 245 с.
2. Заплатников А. Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей // Лечащий врач. — 2006. — № 9. — С. 50–56.
3. Гендон Ю. З. Этиология острых респираторных заболеваний // Вакцинация. — 2001. — Т. 5, № 17. — С. 4–5.
4. Hayden F. WHO Guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza. Annex 5 — Considerations for the use of antivirals during an influenza pandemic. — Geneva, 2002.
5. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРВИ / Под ред. О. И. Киселева. — СПб., 2000. — 132 с.
6. Molla A., Kohlbrenner W. Resistance to antiretroviral drug therapy // Ann. Rep. Med. Chem. — 1997. — V. 32. — P. 131–140.
7. Поиск эффективных средств профилактики и лечения гриппа в ряду полимерных соединений аминопроизводных адамантана. Химиотерапия и химиопрофилактика гриппа и ОРЗ / Под ред. В. Г. Платонова. — Л., 1990. — С. 24–29.
8. Отчет о результатах клинического изучения лечебной эффективности препарата «АЛЬГИРЕМ» у детей с гриппом и ОРВИ. — СПб.: Всесоюзный НИИ гриппа, 2003. — 9 с.
9. Кладова О. В. Альгирем как средство этиотропного лечения при острых респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста // Детские инфекции. — 2003. — № 2. — С. 36–40.
10. Отчет о результатах клинического изучения лечебной эффективности препарата «АЛЬГИРЕМ» у детей с гриппом и ОРВИ. — СПб.: Всесоюзный НИИ гриппа, 2004. — 17 с.
11. Шамшева О. В., Бойцов В. П., Зверева Н. Н. и др. Опыт применения препарата Орвирем при острых респираторных вирусных инфекциях у детей // Детские инфекции. — 2009. — № 3. — С. 44–48.

О.В. Быкова¹, А.Н. Платонова¹, Н.В. Гольцова¹, Г.В. Кузнецова¹, Л.М. Кузенкова¹, А.Н. Бойко²

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Российский государственный медицинский университет, Москва

Ранняя дифференциальная диагностика и длительная иммуномодулирующая терапия хронических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы у детей и подростков

139

Контактная информация:

Быкова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии Научного центра здоровья детей РАМН

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

Статья поступила: 29.09.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

Воспалительные демиелинизирующие заболевания в детском и подростковом возрасте являются важной проблемой. Актуальность ее обусловлена как традиционно высокой частотой встречаемости острых демиелинизирующих состояний (таких, как острый рассеянный энцефаломиелит), так и ростом заболеваемости хронических демиелинизирующих форм патологии (таких, как рассеянный склероз) у детей. Отсутствие четкого алгоритма диагностики этих заболеваний создает трудности для определения терапевтической тактики и прогноза на ранних этапах их развития, когда наиболее эффективно лечение с использованием иммуномодулирующих препаратов. Тем более, что перечень препаратов, зарегистрированных в России, для длительного иммуномодулирующего лечения демиелинизирующих заболеваний, уже включает интерферон бета 1а для подкожного введения, официально аннотированный к применению с двенадцатилетнего возраста.

Ключевые слова: дети, воспалительные демиелинизирующие заболевания, диагностика, лечение.

O.V. Bykova¹, A.N. Platonova¹, N.V. Gol'tsova¹, G.V. Kuznetsova¹, L.M. Kuzenkova¹, A.N. Boyko²

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

² Russian State Medical University, Moscow

Early differential diagnostics and prolonged immunomodulatory therapy of chronic inflammatory demyelinating diseases of central nervous system in children and adolescents

Inflammatory demyelinating diseases in children and adolescents are sufficient problem of modern medicine. Its topicality is conditioned by as traditionally high prevalence of acute demyelinating conditions (acute disseminated encephalomyelitis) as increase of morbidity with chronic demyelinating forms of pathology (disseminated sclerosis) in children. The absence of clear diagnostic algorithm presents difficulties for the determination of tactics of treatment and prognosis on early stages of their development, e.g. at the time of maximal effectiveness of immunomodulatory medications. Besides, the list of medications for the prolonged immunomodulatory treatment of demyelinating diseases, registered in Russia, includes such drugs as interferon beta 1a for the subcutaneous injection, officially annotated for the use from 12-year old age.

Key words: children, inflammatory demyelinating diseases, diagnostics, treatment.

Воспалительные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы (ЦНС) в детском и подростковом возрасте включают в себя как кратковременные, так и хронические состояния, которые трудно различить на ранних этапах клинической манифестации.

Множество спорных моментов дифференциальной диагностики этой полиморфной группы заболеваний остаются в настоящее время нерешенными. Актуальность этой проблемы обусловлена тем, что детский и подростковый возраст — это, как правило, период самых начальных этапов хронических воспалительных демиелинизирующих процессов. Более того, такие состояния, как острые рассеянные энцефаломиелиты, вообще характерны именно для детского возраста.

До недавнего времени в повседневной практике на большинство вопросов ответ давало только динамическое наблюдение. Таким образом, время, которое можно было бы эффективно использовать для раннего начала адекватной терапии, уходило на диагностический процесс. Более того, если для рассеянного склероза существует группа иммуномодулирующих препаратов, которые снижают темпы инвалидизации пациентов, то для лечения других воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС разработана только тактика купирования острых состояний и симптоматическая терапия. Известно, что и при рассеянном склерозе иммуномодулирующие препараты имеют наибольшую эффективность при их назначении на ранних этапах заболевания. Согласно результатам исследований последних лет, ряд иммуномодулирующих препаратов, а именно интерфероны β , показаны уже после первого демиелинизирующего эпизода в структуре рассеянного склероза, что позволяет снизить риск повторных обострений.

Таким образом, требуют обсуждения две важные проблемы: 1) как распознать уже на ранних этапах заболевания воспалительные демиелинизирующие состояния и 2) какую терапевтическую тактику избрать в отношении детей и подростков с диагностированным воспалительным демиелинизирующим заболеванием.

Ранняя дифференциальная диагностика демиелинизирующих заболеваний у детей и подростков

На первый вопрос попыталась ответить Международная группа по изучению детского рассеянного склероза, которая разработала определенный алгоритм диагностических подходов к воспалительным демиелинизирующим заболеваниям ЦНС, наиболее часто встречающимся у детей и подростков [8].

Итогом работы стал свод рекомендаций по дифференциальной диагностике рассеянного склероза, острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ), его возвратной и мультифазной клинических форм, оптического нейромиелита и клинически-изолированного синдрома. Приоритетной задачей специалистов, разрабатывавших консенсус рекомендаций, безусловно, являлось определение критериев для дифференцировки транзиторных демиелинизирующих синдромов от хронического процесса, такого как рассеянный склероз на его ранних стадиях.

ОРЭМ (монофазный) — монофазный или одноэтапный клинический эпизод воспалительно-демиелинизирующего генеза, характеризующийся острым или подострым многоочаговым поражением ЦНС. Клиническая манифестация, как правило, полисимптомная, сопровождающаяся признаками энцефалопатии, для которой характерны нарушения поведения и/или сознания. Наиболее часто исходом эпизода является клиническое

улучшение и/или позитивная динамика процесса по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако в ряде случаев возможно персистирование остаточного неврологического дефицита [5]. Условиями, необходимыми для постановки диагноза ОРЭМ, являются [19]:

- отсутствие в анамнезе эпизодов с признаками демиелинизирующего поражения ЦНС;
- ассоциация (часто) заболевания с перенесенной вирусной инфекцией или вакцинацией в анамнезе;
- отсутствие каких-либо других причин возникновения острой или подострой многоочаговой симптоматики со стороны ЦНС;
- обнаружение типичных лабораторных изменений (повышение белка в ликворе и лимфоцитарный плеоцитоз > 50 клеток/ мм^3);
- отсутствие флюктуации или возникновения новых клинически явных или подтвержденных МРТ признаков заболевания в течение 3-х месяцев динамического наблюдения;
- наличие при нейровизуализации фокальных или мультифокальных очагов, преимущественно в белом веществе без признаков его первичной деструкции [1];
- выявление на МРТ головного мозга (в режиме FLAIR и на T2-взвешенных изображениях) больших ($> 1-2$ см диаметром) мультифокальных, гиперинтенсивных очагов, располагающихся супра- или инфратенториально в белом веществе; часто в патологический процесс вовлекается и серое вещество — в основном базальные ганглии и таламус;
- наличие (редко) на МРТ головного мозга больших единичных очагов ($> 1-2$ см диаметром), с преимущественной локализацией в белом веществе;
- выявление на МРТ спинного мозга сливных интрамедуллярных очагов (в дополнение к вышеперечисленным изменениям на МРТ головного мозга) [4].

Возвратный (рекуррентный) ОРЭМ — определяется как новый эпизод какого-либо из неврологических симптомов в течение 3-х месяцев после уже перенесенного заболевания, без клинических, нейрофизиологических или МРТ признаков вовлечения новых отделов ЦНС. Такой эпизод появляется не ранее чем через месяц после завершения стероидной терапии ОРЭМ и не связан с отменой кортикостероидов. На МРТ нет новых очагов, однако может отмечаться увеличение размеров уже имевшихся. И, наконец, диагноз возвратного ОРЭМ устанавливается только в случае отсутствия каких-либо других объяснений имеющейся клинической и МРТ картины [9].

Мультифазный (рецидивирующий) ОРЭМ — характеризуется новым клиническим эпизодом, возникшим после уже перенесенного заболевания и, соответствующим его основным критериям, но с вовлечением новых отделов ЦНС по данным клинической и МРТ картины. При этом клинические и МРТ признаки патологического процесса должны соответствовать следующим условиям:

- последующий демиелинизирующий эпизод возникает, как минимум, через 3 месяца после предыдущего и, как минимум, через месяц после прекращения лечения кортикостероидами;
- последующий эпизод характеризуется полисимптомностью (включая энцефалопатию) с неврологическими симптомами, отличными от первого эпизода (симптомы энцефалопатии могут не отличаться от таковых при первом эпизоде);
- на МРТ головного мозга определяются новые очаги поражения ЦНС, однако также есть признаки разрешения очагов, ассоциированных с предыдущим эпизодом.

Рецидивирующий ОРЭМ выделен в отдельную нозологическую форму, как заболевание с предположительно вирусной этиологией, однако требует тщательного динамического наблюдения для дифференцирования во времени с рассеянным склерозом [2].

Оптический нейромиелит (болезнь Девика). Признаками его являются [14, 20, 21]:

- наличие оптического неврита и острого миелита (главный критерий);
- выявление очагов при МРТ спинного мозга (не менее трех сегментов) и/или антител к аквапорину 4 — специфического маркера оптического нейромиелита.
- плеоцитоз в ликворе;
- монофазное или мультифазное течение.

Значимость диагностики оптического нейромиелита на ранних его этапах заключается в том, что в патогенезе этого инвалидизирующего заболевания, в отличие от рассеянного склероза, участвует преимущественно гуморальное звено иммунитета. Это требует отличной от рассеянного склероза терапии противоопухолевыми или цитостатическими препаратами.

Клинически-изолированный синдром (первый демиелинизирующий эпизод рассеянного склероза). Так обозначают первый эпизод отрицательной неврологической симптоматики (с предположительно воспалительно-демиелинизирующим генезом) при отсутствии предшествующего демиелинизирующего анамнеза. Этот клинический эпизод может быть как монофокальным, так и мультифокальным, однако, как правило, он не сопровождается симптомами энцефалопатии (за исключением синдромов поражения ствола мозга) [21, 22]. Термин «клинически-изолированный синдром» возник как обозначение клинического синдрома (демиелинизирующего эпизода), изолированного во времени.

Вариантами течения клинически-изолированного синдрома могут быть:

- оптические невриты (унилатеральные или билатеральные);
- поперечные миелиты (в типичных случаях, парциальные);
- поражения ствола, мозжечка и/или полушария мозга.

Ассоциация клинически-изолированного синдрома с многоочаговым бессимптомным поражением ЦНС, выявляемым по данным МРТ, характеризуется высоким риском прогрессирования демиелинизирующего процесса — то есть развитием рассеянного склероза.

Педиатрический рассеянный склероз. Для постановки диагноза педиатрического рассеянного склероза необходимо наличие нескольких эпизодов очаговой неврологической симптоматики демиелинизирующего генеза, диссеминированных во времени и месте (см. диагностические критерии заболевания МакДональда) [10, 16]. Таким образом, общепринятые диагностические критерии рассеянного склероза, разработанные изначально для взрослых больных, в настоящее время не имеют возрастных ограничений и применяются для всей популяции больных, включая пациентов младше 10 лет [17].

Данные МРТ используются для подтверждения топической диссеминации («диссеминации в месте») в случае, если они удовлетворяют критериям МакДональда и соответствуют любым трем позициям из нижеперечисленных:

- девять или более очагов в белом веществе или один очаг, накапливающий контрастное вещество;
- три или более очага перивентрикулярной локализации;
- один очаг юстакортикальной локализации;
- один очаг инфратенториальной локализации.

Комбинация двух очагов на МРТ и характерных изменений в ликворе также может удовлетворять критериям

топической диссеминации. Характерными для рассеянного склероза изменениями ликвора считается обнаружение олигоклональных цепей иммуноглобулинов или повышение общего индекса иммуноглобулина G [7].

Для подтверждения в динамике критерия «диссеминации во времени» МРТ может использоваться даже при отсутствии нового клинического демиелинизирующего эпизода. При обнаружении через 3 мес после первого демиелинизирующего эпизода на МРТ новых гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях или очагов, накапливающих контрастное вещество, критерий диссеминации во времени считается реализованным [3].

Клинический демиелинизирующий эпизод, отвечающий критериям ОРЭМ, не может считаться дебютом рассеянного склероза, если дальнейшее течение заболевания не отвечает следующим позициям: второй демиелинизирующий эпизод, зафиксированный не менее чем через 3 мес, без симптомов энцефалопатии и третий клинический эпизод, зарегистрированный не менее чем с 3-месячным интервалом, или обнаружение не менее чем через 3 мес от второго эпизода новых МРТ изменений, удовлетворяющих критериям топической диссеминации (табл. 1).

Таким образом, диагностические рекомендации, предложенные специалистами Международной группы по изучению педиатрического рассеянного склероза, позволяющие практическому неврологу сориентироваться в полиморфной группе воспалительных демиелинизирующих заболеваний, встречающихся в детском и подростковом возрасте. Перечисленные критерии нельзя считать диагностическими, однако их практическая значимость безусловна.

Терапевтическая тактика на ранних этапах воспалительных демиелинизирующих заболеваний у детей и подростков

Второй актуальной проблемой является значимость дифференциальной диагностики воспалительных демиелинизирующих состояний для выработки терапевтической тактики.

В остром периоде все перечисленные выше нозологические формы воспалительных демиелинизирующих заболеваний, как правило, требуют стандартного комплексного лечения, направленного на купирование острой неврологической симптоматики, либо не требуют лечения вообще, когда симптоматика регрессирует самопроизвольно. Комплексная терапия при всех вышеперечисленных заболеваниях может включать кортикостероиды (как правило, в пульс-дозах), сеансы плазмафереза, внутривенные иммуноглобулины, нейропротекторы. Однако, как только курс лечения острого демиелинизирующего эпизода подходит к концу, перед неврологом встает сложный вопрос — нуждается ли данный больной в длительной иммуномодулирующей терапии по предотвращению повторных демиелинизирующих эпизодов и какой препарат для такой терапии предпочесть. На этапе первого демиелинизирующего эпизода, дальнейшую полифазность течения демиелинизирующего процесса прогнозировать крайне сложно, в то время как единственной из вышеперечисленных, но тем не менее часто встречающейся в педиатрической популяции нозологической формой, не требующей проведения длительной иммуномодулирующей терапии, является монофазный ОРЭМ.

В настоящее время в России зарегистрированы представители четырех клинико-фармакологических групп лекарственных средств, которые могут применяться с целью длительной иммуномодулирующей терапии воспалительных демиелинизирующих заболеваний с рецидивирующим или полифазным течением (табл. 2).

Таблица 1. Сравнительные характеристики острого рассеянного энцефаломиелита и рассеянного склероза у детей и подростков

Характеристики	Острый рассеянный энцефаломиелит	Рассеянный склероз
Демографические	Чаще встречается в возрастной группе младше 10 лет, соотношение мальчики/девочки 1:1	Чаще встречается в подростковой возрастной группе, девочки предрасположены заболеванию больше, чем мальчики
Ассоциация с предшествующими вирусными инфекциями/вакцинациями	Очень частая	Частота переменная
Симптомы энцефалопатии	Обязательны	В дебюте заболевания встречаются редко
Эпилептиформные пароксизмы	Частота переменная	В дебюте заболевания встречаются редко
Продолжительность и частота эпизодов	Демиелинизирующий эпизод может варьировать по продолжительности до 12 нед	Демиелинизирующие эпизоды должны быть разделены между собой временными интервалами продолжительностью не менее 4 нед
На МРТ большие очаги, локализованные как в белом, так и сером веществе мозга	Часто	Редко
На МРТ очаги, накапливающие контрастное вещество	Часто	Часто
Динамические изменения на МРТ	Характеризуются либо разрешением, либо персистенцией уже имеющихся очагов	Характеризуются образованием новых очагов
Плеоцитоз ликвора	Частота переменная	Крайне редко
Олигоклональные цепи иммуноглобулинов	Частота переменная	Часто
Высокая эффективность кортикостероидов	Как правило	Как правило

Таблица 2. Препараты для длительной иммуномодулирующей терапии воспалительных демиелинизирующих заболеваний с полифазным течением, зарегистрированных в России

Клинико-фармакологическая группа и соответствующие лекарственные средства (МНН)
Интерфероны, применяемые при рассеянном склерозе <ul style="list-style-type: none"> интерферон β 1a интерферон β 1b
Другие иммуномодуляторы, применяемые при рассеянном склерозе <ul style="list-style-type: none"> глатирамера ацетат
Имуноглобулины <ul style="list-style-type: none"> человеческий нормальный иммуноглобулин
Противоопухолевые и цитостатические препараты <ul style="list-style-type: none"> митоксантрон ритуксимаб* даклизумаб* циклофосфамид метотрексат азатиоприн

Примечание.

* — моноклональные антитела, зарегистрированные для лечения других форм патологии, применяются у пациентов с воспалительными демиелинизирующими заболеваниями только в исследовательских целях [15].

Для длительной иммуномодулирующей терапии воспалительных демиелинизирующих заболеваний с полифазным течением наиболее эффективными являются препараты, применяемые при рассеянном склерозе (табл. 3). Этот выбор обусловлен относительно редкой встречаемостью полифазных вариантов ОРЭМ и оптического нейромиеелита, составляющих не более 10% от всех случаев ОРЭМ. Тем не менее, следует крайне внимательно относиться к своевременной диагностике оптического нейромиеелита, так как в отличие от дифференцируемых нозологических групп, это заболевание уже на ранних стадиях нуждается в агрессивной терапии препаратами противоопухолевого и цитостатического ряда. Потеря времени на подбор терапии может привести к тяжелой необратимой инвалидизации больных.

Таким образом, в детском и подростковом возрасте наиболее распространенными воспалительными демиелинизирующими заболеваниями с полифазным течением, требующими длительной иммуномодулирующей терапии, являются рассеянный склероз и клинически-изолированный синдром как первый демиелинизирующий эпизод рассеянного склероза. В ряде случаев, клинически изолированный синдром требует длительной иммуномодулирующей терапии еще до установления диагноза клинически достоверного рассеянного склероза. По результатам многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований BENEFIT, CHAMPS и ETOMS, изучавших целесообразность применения интерферонов бета

Ребиф®

Эффективность и безопасность – наилучший баланс

**Факты свидетельствуют:
Ребиф обладает наиболее благоприятным
соотношением «польза : риск»
среди всех доступных на сегодня
иммуномодулирующих препаратов
для лечения рассеянного склероза***

*(Goodin DS et al. Neurology 2007;68:977–984.
Francis GS. J. Neurol 2004;251(Suppl. 5):v42–v49.)

**Ребиф®**
(интерферон бета-1a)
для подкожного введения

Взвешенное решение при РС

**MERCK**
SERONO

РЕБИФ (REBIF). Регистрационный номер: П N014563/01 от 27.03.2008

СОСТАВ: в 0,5 мл раствора содержится 22 мкг или 44 мкг интерферона бета-1a (interferon β -1a) и вспомогательные вещества: маннитол, человеческий сывороточный альбумин. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Лечение ремиттирующего рассеянного склероза. Эффективность не была продемонстрирована у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в отсутствие активного течения заболевания. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к природному или рекомбинантному интерферону бета, сывороточному альбумину человека или к другим компонентам препарата, беременность и лактация, тяжелые депрессивные нарушения и/или суицидальные идеи, эпилепсия в случае отсутствия эффекта от применения соответствующей терапии, возраст до 12 лет, т.к. действие препарата на эту возрастную группу изучено недостаточно. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам со следующими заболеваниями: депрессия, судороги, заболевания сердца (стенокардия, застойная сердечная недостаточность, нарушения ритма), нарушения функции печени, выраженная почечная недостаточность и миелосупрессия. В период лечения Ребифом рекомендуется каждые 1, 3 и 6 мес. определять полную и лейкоцитарную формулу крови, содержание

тромбоцитов, проводить биохимическое исследование крови, включая функциональные пробы печени. Рекомендуется проводить исследование функции щитовидной железы до начала лечения и, если выявлены нарушения, каждые 6-12 мес. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Лечение следует начинать под контролем врача, имеющего опыт лечения данного заболевания. Препарат вводят подкожно 3 раза в неделю. Рекомендуемая терапевтическая дозировка – 44 мкг. В дозе 22 мкг Ребиф назначают тем пациентам, которые, по мнению лечащего врача, недостаточно хорошо переносят высокую дозу. За более подробной информацией обращайтесь к инструкции по медицинскому применению.

Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях просим Вас направлять по указанному адресу:
ООО «Мерк», Подразделение Мерк Сероно,
Москва, ул. Смольная, д. 24 Д
Тел.: +7 (495) 937 33 04
Факс.: +7 (495) 937 33 05

Таблица 3. Препараты для длительной иммуномодулирующей терапии воспалительных демиелинизирующих заболеваний с полифазным течением

Нозологические группы	Препараты первой линии выбора	Препараты второй линии выбора
Монофазный острый рассеянный энцефаломиелит	Необходимости нет	Необходимости нет
Полифазные варианты острого рассеянного энцефаломиелита (рекуррентный, рецидивирующий)	Иммуноглобулины	При агрессивном течении — противоопухолевые и цитостатические препараты
Оптический нейромиелит	Противоопухолевые и цитостатические препараты (возможно — моноклональные антитела)	Иммуноглобулины
Клинически-изолированный синдром (первый эпизод рассеянного склероза)	Интерфероны β	Иммуноглобулины
Рассеянный склероз с обострениями	Интерфероны β ; глатирамера ацетат; при агрессивном течении — противоопухолевые и цитостатические препараты	Иммуноглобулины

Таблица 4. Препараты интерферонов β , зарегистрированные в России

Действующее вещество	Интерферон β 1a		Интерферон β 1b	
	Авонекс	Ребиф	Бетаферон	Экставия
Торговое наименование	Авонекс	Ребиф	Бетаферон	Экставия
Способ введения	в/м	п/к	п/к	п/к
Доза и кратность введения	30 мкг \times 1 раз в нед	22 мкг \times 3 раза в нед; 44 мкг \times 3 раза в нед	8 ММЕ через день	0,25 мг через день
Возрастные ограничения	Нет данных об эффективности и безопасности применения до 16 лет	Препарат разрешен к применению с 12 лет	Применение до 18 лет с осторожностью	Нет данных об эффективности и безопасности применения до 18 лет

после первого демиелинизирующего эпизода, к группе высокого риска развития клинически достоверного рассеянного склероза относятся пациенты с моноочаговым клинически-изолированным синдромом (клиническими проявлениями 1 очага в ЦНС) и \geq T2-очагами на МРТ и/или очагами, накапливающими контрастное вещество [13, 6, 1]. Пациенты с многоочаговым вариантом синдрома относятся к группе высокого риска развития рассеянного склероза независимо от количества очагов на МРТ [11, 12]. Высокий риск развития клинически достоверного рассеянного склероза после клинически-изолированного синдрома является показанием для начала длительной иммуномодулирующей терапии препаратами интерферонов бета (первая линия терапии).

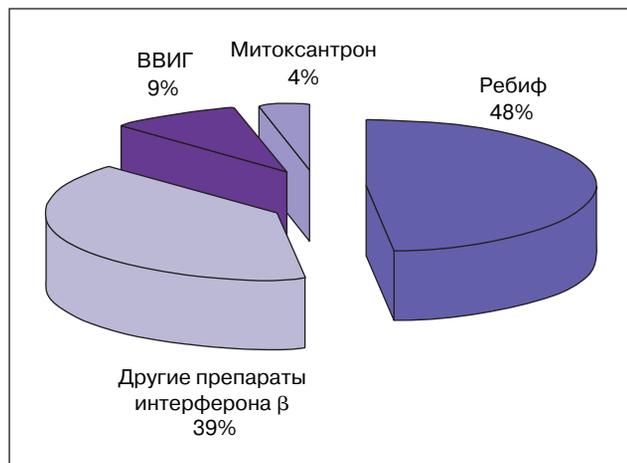
До последнего времени подавляющее большинство сведений о применении интерферонов бета в педиатрии собиралось на основе назначения этих препаратов детям и подросткам в режиме *off label* [18]. В настоящее время в России правовые аспекты использования интерферонов бета претерпели значительные изменения, однако и на сегодняшний день единственным представителем этой группы, официально разрешенным для применения с 12 лет, является интерферон β 1a для подкожного введения «Ребиф» (Industria Farmaceutica Serono, Италия) (табл. 4).

Учет возрастных критериев (изначально «Ребиф» был единственным интерфероном β , разрешенным к применению с 16, а затем и с 12 лет), а также наличие препарата в двух дозировках (22 и 44 мкг), позволяющих экономно подбирать его дозу по мере взросления и увеличения веса пациента, привели к тому, что «Ребиф» стал одним из наиболее часто применяемых препаратов для длительного иммуномодулирующего лечения хронических демиелинизирующих заболеваний ЦНС (см. рис.).

Препараты второй линии выбора — иммуноглобулины, как правило, применяются для длительной иммуномодулирующей терапии больных с рассеянным склерозом и клинически-изолированным синдромом в тех случаях, когда пациент отказывается от применения интерферона бета, а также если препараты этой группы недоступны или противопоказаны. С точки зрения доказательной медицины, эффективность внутривенных иммуноглобулинов в терапии больных этой категории убедительно не подтверждена.

Препараты противоопухолевого и цитостатического действия на ранних этапах демиелинизирующего процесса могут быть применены только при изначально агрессивном течении рассеянного склероза с обострениями или при полифазных вариантах ОРЭМ. В последнем случае

Рис. Препараты для длительной иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза и клинически-изолированного синдрома, применяемые у детей и подростков в России (по данным Научного центра здоровья детей РАМН, 2009 г.)



Примечание.

ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин.

следует учитывать возможность развития патологического процесса вирусной этиологии.

Заключение

Ранняя дифференциальная диагностика воспалительных демиелинизирующих заболеваний в детском и подростковом возрасте крайне трудоемка, но необходима. Многообразие нозологических форм, манифестирующихся в педиатрическом возрасте с острого демиелинизирующего эпизода, вынуждает уже на первых этапах заболевания начинать длительную иммуномодулирующую терапию. Современный лекарственный арсенал невролога позволяет как во взрослом, так и в подростковом и детском возрасте подобрать необходимые методы лечения для большинства пациентов. Безусловно, выбор долговременной стратегии лечения на ранних стадиях патологического процесса требует особой тщательности и понимания патогенетических особенностей различных заболеваний, однако именно адекватность терапевтической тактики и своевременность начала лечения определяют отдаленный прогноз инвалидизации пациента и благоприятный исход заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barkhof F., Polman C., Radue E.-W. et al. Betaferon in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment (BENEFIT): magnetic resonance imaging outcomes. 21-th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. — Greece, 2005. — P. 583.
2. Dale R.C., de Sousa C., Chong W.K. et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children // *Brain*. — 2000. — V. 123, № 12. — P. 2407–2422.
3. Hahn C.D., Shroff M.M., Blaser S.I., Banwell B.L. MRI criteria for multiple sclerosis: evaluation in a pediatric cohort // *Neurology*. — 2004. — V. 62. — P. 806–808.
4. Hynson J.L., Kornberg A.J., Coleman L.T. et al. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children // *Neurology*. — 2001. — V. 56. — P. 1308–1312.
5. Idrissova Z., Boldyreva M.N., Dekonenko E.P. et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: clinical features and HLA-DR linkage // *Eur. J. Neurol*. — 2003. — V. 10. — P. 537–546.
6. Jacobs L.D., Beck R.W., Simon J.H. et al. CHAMPS Study Group. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med*. — 2000. — V. 343. — P. 898–904.
7. Krupp L., Pohl D., Rostasy K. et al. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis // *Neurology*. — 2004. — V. 63. — P. 1966–1967.
8. Krupp Lauren B., Banwell B., Tenenbaum S. For the International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders // *Neurology*. — 2007. — V. 68. — P. 7–12.
9. Marchioni E., Ravaglia S., Piccolo G. et al. Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up // *Neurology*. — 2005. — V. 65. — P. 1057–1065.
10. McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis // *Ann. Neurol*. — 2001. — V. 50. — P. 121–127.
11. Mikaeloff Y., Adamsbaum C., Husson B. et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood // *Brain*. — 2004. — V. 127. — P. 1942–1947.
12. Mikaeloff Y., Suissa S., Vallee L. et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability // *J. Pediatr*. — 2004. — V. 144. — P. 246–252.
13. Panitch H., Goodin D.S., Francis G. et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial // *Neurology*. — 2002. — V. 59. — P. 1496–1506.
14. Pittock S.J., Wingerchuk D.M., Krecke K. et al. Brain abnormalities in patients with neuromyelitis optica (NMO) // *Neurology*. — 2005. — V. 64. — P. 39.
15. Pohl D., Waubant E., Banwell B. et al. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants // *Neurology*. — 2007. — V. 68, № 2. — P. 54–65.
16. Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols // *Ann. Neurol*. — 1983. — V. 13. — P. 227–231.
17. Ruggieri M., Iannetti P., Polizzi A. et al. Multiple sclerosis in children under 10 years of age // *Neurol. Sci*. — 2004. — V. 25, № 4. — P. 326–335.
18. Schumacker G.A., Beebe G., Kibler R.F. et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis // *Ann. N.Y. Acad. Sci*. — 1965. — № 122. — P. 552–568.
19. Tenenbaum S., Chamois N., Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients // *Neurology*. — 2002. — V. 59. — P. 1224–1231.
20. Wingerchuk D.M., Pittock S.J., Lennon V.A. et al. Neuromyelitis optica diagnostic criteria revisited: Validation and incorporation of the NMO-IgG serum autoantibody // *Neurology*. — 2005. — V. 64. — P. 38.
21. Wingerchuk D.M., Weinshenker B.G. Neuromyelitis optica — Clinical predictors of a relapsing course and survival // *Neurology*. — 2003. — V. 60. — P. 848–853.
22. Wingerchuk D.M. Acute disseminated encephalomyelitis: distinction from multiple sclerosis and treatment issues // *Adv. Neurol*. — 2006. — V. 98. — P. 303–318.

А.А. Алексеева, Ю.Г. Левина, Е.А. Вишнева, С.К. Аршба

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Применение топических кортикостероидов в стандартной схеме терапии атопического дерматита у детей

Контактная информация:

Алексеева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-12

Статья поступила: 06.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

В статье представлены данные о морфофункциональных особенностях кожи детей, а также об использовании топических кортикостероидов при аллергодерматозах. Описан опыт применения мометазона фууроата, охарактеризованы преимущества препарата при лечении детей с атопическим дерматитом.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, топические кортикостероиды, лечение.

Наиболее ранней и частой клинической формой аллергии у детей являются аллергодерматозы. В структуре детских болезней частота аллергических поражений кожи неуклонно увеличивается. Более того, в последнее время отмечается тенденция к росту частоты аллергических болезней кожи с хроническим и рецидивирующим течением, торпидных к традиционной терапии. В настоящее время аллергодерматозы рассматриваются как аллергическое воспаление кожи, имеющее наследственную предрасположенность и IgE-зависимый механизм развития [1]. Процесс характеризуется клиническим полиморфизмом и склонностью к хроническому или рецидивирующему течению. Ведущими факторами риска аллергодерматозов у детей являются наследственная предрасположенность к аллергии, внутриутробная сенсибилизация плода к различным аллергенам, раннее искусственное вскармливание, патология желудочно-

кишечного тракта, частые эпизоды острых респираторных вирусных инфекций и очаги хронической инфекции, а также нарушение функций центральной и вегетативной нервной системы [1]. В соответствии с предложенной рабочей классификацией аллергических болезней кожи у детей наиболее часто встречается атопический дерматит (АтД) — до 72% всех случаев, острая крапивница (15%), хроническая рецидивирующая крапивница (5%), отек Квинке (2,3%), строфулюс (1,8%) [1, 2]. Эпидемиологические исследования показали, что распространенность АтД среди детей составляет 50–75%, и этот показатель за последние 10 лет продолжал увеличиваться. Изменился и патоморфоз и клиническое течение АтД: отмечается более раннее (с 1–2-месячного возраста) появление первых признаков заболевания, более тяжелое течение с расширением площади поражения кожи, увеличение числа детей с тяжелым, непре-

A.A. Alekseyeva, Yu.G. Levina, Ye.A. Vishnyeva, S.K. Arshba

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

Administration of topical corticosteroids in standard scheme of atopic dermatitis in children

The article presents the data on morphological and functional peculiarities of children's skin and on the administration of topical corticosteroids in children with allergodermatosis. An experience of administration of mometasone furoate, its advantages in treatment of children with atopic dermatitis is characterized.

Key words: children, atopic dermatitis, topical corticosteroids, treatment.

рывно рецидивирующим течением, торпидным к традиционной терапии и приводящим к инвалидности [3].

Клинические проявления АД многообразны и во многом определяются возрастом, в котором обнаружилось заболевание. Ведущими симптомами АД являются зуд кожи, полиморфные высыпания, типичная локализация, наследственная предрасположенность, возрастная стадийность, неспецифическая гиперреактивность кожи — склонность к сухости, раздражению, воспалению [4].

Местная терапия является очень важным звеном комплексного лечения аллергодерматозов и, в частности, АД у детей, которая обязательно проводится с учетом стадии болезни, фазы воспаления и степени выраженности кожных проявлений. При этом, рациональное использование наружной терапии существенно влияет на разрешение воспалительного процесса в коже. В раннем возрасте, особенно у грудных детей, вследствие высокой проницаемости кожных покровов традиционная наружная терапия начинается с применения индифферентных паст, масел, болтушек, содержащих противовоспалительные, кератолитические и кератопластические средства. При отсутствии эффекта такой терапии, а также при более тяжелых ее формах возникает необходимость применения топических глюкокортикостероидов (ГКС) [5].

При atopических болезнях кожи топические ГКС применяются уже более 40 лет. Первым топическим ГКС был гидрокортизона ацетат. Различные модификации этого гормона привели к разработке эффективных синтетических ГКС с более высокой активностью. Механизм действия топических ГКС определяется их многообразным влиянием на звенья патогенеза воспаления в коже [6]. Наиболее важными эффектами ГКС являются противовоспалительный, противоаллергический, иммуносупрессивный, а также антимитотический и сосудосуживающий [7, 8]. При этом наблюдается увеличение связывания гистамина и серотонина в коже и уменьшение чувствительности нервных окончаний к нейротропикам и гистамину; угнетение синтеза интерлейкинов 4, 5 и 13, интерферона γ и других цитокинов, мукополисахаридов и нуклеиновых кислот; уменьшение активности фосфолипазы A_2 и образования эйкозаноидов, а также снижение экспрессии молекул клеточной адгезии и чувствительности эндотелия к медиаторам аллергии; торможение миграции эозинофилов и пролиферации Т лимфоцитов; снижение сосудистой проницаемости и нарушений микроциркуляции; уменьшения интенсивности образования свободных кислородных радикалов. Очевидно, что топические ГКС действуют на раннюю и позднюю фазы аллергической реакции и обладают мощными противовоспалительными и мембраностабилизирующими эффектами.

В соответствии с Европейской классификацией активности местных ГКС, по силе действия различают четыре класса препаратов: слабые, средней силы, сильные, очень сильные. Выделяют также ГКС, содержащие в структуре галогены (преимущественно фтор и хлор). Среди содержащих фтор — флуоцинолон, триамцинолон, флуметазон и бетаметазон. Обладая мощным локальным действием и длительно задерживаясь в коже, эти ГКС дают большое число местных побочных эффектов, вплоть до атрофии кожи, особенно при длительном применении.

Наличие хлора и боковой цепи фууроата в структуре мометазона способствует увеличению противовоспалительной активности и сохранению высокой безопасности этого препарата.

Негалогенизированными ГКС являются гидрокортизон, предникарбат, метилпреднизолон. Среди преимуществ этих ГКС выделяют их высокую липофильность, быстрое проникновение через эпидермис и хорошее местное дей-

ствие. Однако эти же свойства ГКС определяют их выраженные системные побочные эффекты при аппликации на большую поверхность кожи и особенно при применении более 4 нед [9, 10].

В педиатрической практике осторожность в использовании топических ГКС обусловлена возрастными анатомо-физиологическими особенностями кожи детей:

- нейтральной или слабощелочной средой (рН варьирует от 6,1 до 6,7);
- нежным и рыхлым эпидермисом с тонкой базальной мембраной;
- сглаженностью сосочкового слоя;
- морфологической неполноценностью эластических и коллагеновых волокон;
- богатой васкуляризацией с большим количеством поверхностно расположенных кровеносных сосудов, находящихся в состоянии физиологической дилатации;
- гидрофильностью и лабильностью осмотического состояния клеточных и волокнистых компонентов соединительной ткани дермы и подкожной жировой клетчатки;
- повышенной проницаемостью эндотелия сосудов;
- большим количеством тканевых базофилов, расположенных периваскулярно, и их повышенной активностью;
- лабильностью лимфатических сосудов и капилляров;
- функциональной незрелостью нервно-рецепторного аппарата;
- высокой резорбционной способностью жирорастворимых веществ, особенно в складках кожи на лице и волосистой части головы, которая еще больше увеличивается при воспалительных процессах;
- большим соотношением площади кожи к массе тела у пациентов раннего возраста.

Вышеперечисленные анатомо-физиологические особенности строения кожи детей приводят к быстрому всасыванию лекарственных средств, применяемых для наружной терапии, в том числе и топических ГКС, и, следовательно, диктуют необходимость использования новых, высокоэффективных и безопасных нефторированных, гормональных препаратов для применения в детской дерматологической практике [1, 4].

В настоящее время синтезировано несколько эффективных препаратов для наружного применения, отвечающих современным требованиям к топическим ГКС: сильное противовоспалительное действие, низкая системная биодоступность, быстрое начало действия и минимальные местные побочные эффекты. Всем этим требованиям в полной мере соответствует хорошо изученный в клинических условиях и активно используемый при лечении аллергодерматозов препарат — мометазона фууроат, Элоком (Шеринг-Плау, США), полученный посредством введения двух атомов хлора и сложного эфира двойной фуранилкарбоновой кислоты в структуру метилпреднизолона. Именно эти особенности структуры мометазона фууроата определяют его уникальные свойства, значительно отличающие его от прочих ГКС [7, 11]. По сравнению с другими топическими ГКС этой группы мометазона фууроат обладает высокой местной активностью. Это позволяет отнести его к 3-му классу по силе действия. Он имеет низкий системный эффект и уровень безопасности, аналогичный слабым ГКС, таким как 1%-ный крем гидрокортизона. Мометазона фууроат отличает его высокая переносимость. По данным клинических исследований, использование препарата более чем у 22 тыс. больных не приводило к возникновению побочных эффектов. При этом клинически и гистологически не было зафиксировано ни одного случая атрофии кожи даже при длительном нанесении его на участки, более других подверженные

атрофии (кожа лица, уши, подмышечные впадины) [8, 9]. В специальных испытаниях было установлено, что при нанесении препарата в форме мази под окклюзионную повязку в системный кровоток в течение 8 ч абсорбируется не более 0,7% препарата и 0,4% — при его применении в форме крема. Это указывает на отсутствие влияния мометазона фууроата на гормональную систему [12, 13]. Высокая эффективность и быстрота наступления эффекта во многом обусловлена преимущественно внегеномным механизмом действия мометазона фууроата, что отличает его от других топических ГКС [14, 15]. Мометазон, образуя комплекс глюкокортикоид-глюкокортикоидный рецептор, может связываться непосредственно с факторами транскрипции, активирующимися под влиянием медиаторов воспаления. Связывание факторов транскрипции, в свою очередь, позволяет быстро уменьшить продукцию провоспалительных цитокинов [14, 15]. Так как при наличии выраженного внегеномного эффекта влияние на геном минимально, при использовании мометазона фууроата не свойственно и развитие связанных с ним побочных эффектов. Высокая безопасность препарата позволила разрешить крем и мазь, содержащие мометазона фууроат, для применения без возрастных ограничений, что дает возможность назначать их детям в возрасте до 2-х лет.

Фармацевтическое преимущество мометазона фууроата реализовано в трех лекарственных формах: креме, мази и лосьоне Элоком, которые разрешены Фармакологическим комитетом России для применения у детей без указаний на возрастные ограничения. В связи с этим, для детей первых месяцев жизни, имеющих воспалительные проявления на коже, целесообразно применение крема с 0,1% мометазона фууроата. Это дает быстрый

положительный эффект (в течение первых 5–7 дней), а также устраняет психологический дискомфорт в семье, снимает страх перед перспективой развития АТД у ребенка, который может продолжаться длительное время. Крем наносится на кожу 1 раз в день, не ранее чем через час после купания [16].

При более выраженных проявлениях поражения кожи, сопровождающихся инфильтрацией, лихенизацией и сильным приступообразным зудом, наиболее эффективным у больных АТД является мазь мометазона фууроат 0,1%, которая более длительно сохраняется на поверхности и более глубоко проникает в кожу, активно ингибирует цитокины, замедляя процесс образования и высвобождения медиаторов воспаления. Мазь наносится тонким слоем на пораженные участки, при этом в системный кровоток, как уже было отмечено выше, впитывается не более 0,7% от объема нанесенного препарата. При наличии локализованных очагов инфильтрации, характерных для клинической формы нейродермита, используют 0,1% мазь Элоком. Мометазона фууроат обладает антипролиферативным, иммуносупрессивным и противовоспалительным действием. Мазь наносится на очаги поражения один раз в день, желателно в вечернее время. 0,1% мазь обладает пролонгированным действием за счет способности накапливаться в роговом слое эпидермиса и сохраняться в нем до 2-х недель после первого нанесения. Возможность однократного применения мази в течении суток комфортно и экономично для больного. Лосьон, содержащий 0,1% мометазона фууроат, желателно применять на участках поражения кожи, сопровождающегося мокнутием, экссудацией при локализации на лице, шее, волосистой части головы. Лосьон быстро впитывается, не вызывает жирного блеска волос. Применение мометазона фууроата в составе крема, мази, лосьона не вызывает атрофии кожи и развития телеангиэктазий, что косвенно свидетельствует о его безопасности. Длительность применения лосьона составляет около 2-х недель, в связи с наступлением выраженного клинического эффекта.

По данным многочисленных исследований, применение мометазона фууроата при различных формах аллергического поражения кожи дает выраженный положительный эффект к 7–10 дню терапии. Это свидетельствует об отсутствии необходимости его длительного применения, что особенно важно у детей. При использовании мометазона фууроата у больных с алергодерматозами не было выявлено ни местных, ни системных побочных эффектов. Полученные данные свидетельствуют о том, что мометазона фууроат — высокоэффективный, безопасный топический ГКС последнего поколения [17].

Клинический пример

В клинику поступил мальчик М. в возрасте 7 мес с высыпаниями на коже лица, в области локтевых и коленных сгибов, сопровождающиеся зудом (рис. 1).

Из анамнеза известно, что алергоанамнез отягощен (у папы ребенка пищевая аллергия, у бабушки со стороны отца — поллиноз). Ребенок от 1-й, физиологично протекавшей беременности; роды — самостоятельные в срок, без осложнений. Вес при рождении — 3450 г, длина — 51 см. Выписан на 4-е сутки. Привит в соответствии с календарем прививок; рос и развивался в пределах возрастной нормы. По настоящее время находится на грудном вскармливании. В возрасте 5-ти месяцев на фоне введения прикорма (овощные пюре, каши) впервые, со слов мамы, стали отмечаться высыпания на коже лица, сопровождающиеся зудом, в дальнейшем отмечалось распространение кожного процесса. Для лечения использовали антигистаминные препараты, местно —

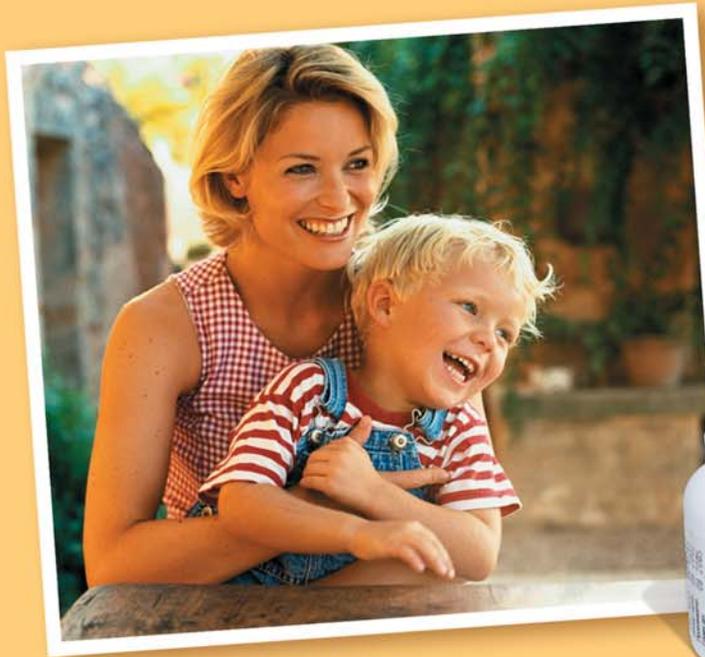
Рис. 1. Мальчик М. в возрасте 7 мес с признаками аллергического дерматита



ЭЛОКОМ®

мометазона фураат 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. Сегреева – М.:МВД, 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 фураат 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. Розовая 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.

Рис. 2. Частичное купирование кожных проявлений аллергического дерматита через 3 дня после начала применения 0,1% крема мометазона фууроата



Рис. 3. Полное купирование кожных проявлений аллергического дерматита через 5 дней после начала лечения. После 5 дней применения 0,1% крема мометазона фууроата сохраняется умеренная сухость и легкая гиперемия кожи лица



крема, содержащие дексапантенол, пимекролимус или метилпреднизолон, с временным положительным эффектом. В дальнейшем отмечались периодические обострения кожного процесса. По месту жительства педиатром поставлен диагноз «Атопический дерматит».

При осмотре: кожные покровы сухие, на коже лица отмечаются участки сухости, на гиперемизированном фоне мелкопапулезная сыпь, эскориации, корочки, в области коленных и локтевых сгибов — сухость, гиперемия. Поставлен диагноз: «Атопический дерматит, распространенная форма, среднетяжелое течение, период обострения». Назначена терапия: крем Элоком 1 раз в день, ежедневно ухаживающая косметика, блокаторы H₁-рецепторов 2-го поколения, проведена коррекция диеты.

Через 3 дня проводимой терапии отмечена положительная динамика — купирование мелкопапулезной сыпи,

уменьшение сухости и гиперемии кожи лица и в области коленных, локтевых сгибов (рис. 2). Зуд стал значительно менее выражен. Через 5 дней проводимой терапии — зуд купировался полностью, отмечалась умеренная сухость, легкая гиперемия кожи лица, в области коленных, локтевых сгибов — маловыраженная сухость (рис. 3).

Таким образом, приведенное наблюдение подтверждает высокую эффективность и безопасность мометазона фууроата. Не было выявлено ни местных, ни системных побочных эффектов. Полученные данные свидетельствовали о том, что мометазона фууроат — высокоэффективный, безопасный топический ГКС последнего поколения. По фармакологическим свойствам является препаратом выбора для местного лечения аллергодерматозов у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смирнова Г.И. Аллергодерматозы у детей. — М.: БУК, 1998. — 300 с.
2. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту / Под ред. Р.М. Хаитова, А.А. Кубановой. — М.: Фармарус Принт, 2002. — С. 58–77.
3. Ильина Н.И., Феденко Е.С. Кожные проявления аллергии // Физиология и патология иммунной системы. — 2004. — № 2. — С. 125–134.
4. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. — М.: Медицина, 1999. — 238 с.
5. Bos J.D., Smitt J.H. Atopic dermatitis // J. Eur. Derm. Venerol. — 1996. — V. 7, № 2. — P. 101–114.
6. Barton V.E., Jakway J.P., Siegel V.I. Cytokine inhibition by a novel steroid, mometasone furoate // Immunopharmacol Immunotoxicol. — 1991. — V. 13, № 3. — P. 251–261.
7. Medansky R.S., Brody N.I., Kanof N.B. et al. Clinical investigations of mometasone furoate — a novel, nonfluorinated, topical corticosteroid // Semin. Dermatol. — 1987. — V. 6, № 21. — P. 94–100.
8. Vernon H.J., Lane A.T., Weston T. Comparison of mometasone furoate 0,1% cream and hydrocortisone 0,1% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 1991. — V. 24, № 6. — P. 603–607.
9. Brasch J. Das atrophogene potential von mometason-furoat in clinischen langzeitversuch // Z. Hautkr. — 1991. — V. 66, № 9. — P. 785–787.

10. Современная наружная терапия дерматозов / Под ред. Н.Г. Короткого. — Тверь: Губернская медицина, 2001. — С. 5–10, 85–99.
11. Domingues LN., Hojyo M.K. Comparison of safety and efficacy of mometasone furoate cream 0,1% and clobetasone butyrate cream 0,05% in the treatment of children with variety dermatoses // Curr. Therap. Res. — 1990. — V. 48, № 2. — P. 128–139.
12. Scherer R., Novok K. Erste erfahrungen mit mometason-furoat in der praxis-ein neues topischens korticoid mit verbessertem risiko-, nutzen-vernaeltnis // Dt. Derm. — 1995. — V. 43, № 3. — P. 280–288.
13. Панкратов В.Г., Адаскевич В.П., Барабанов Л.Г. и др. Клиническая эффективность Элокома в лечении распространенных хронических дерматозов // Здравоохранение. — 1998. — № 6. — С. 66–69.
14. Емельянов А.В., Монахов К.Н. Топические кортикостероиды в терапии аллергодерматозов. Значение внегенного эффекта // Вестн. Дерматол. Венерол. — 2002. — № 3. — С. 59–61.
15. Stellato C., Lasa M., Bonina F.P. et al. Post-transcriptional and non genomic effects of glucocorticoids // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2004. — V. 1. — P. 255–263.
16. Шкурина О.В. Сравнительная оценка терапевтической эффективности Элокома у больных атопическим дерматитом // Вестн. Дерматол. Венерол. — 2001. — № 2. — С. 48–51.
17. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А. Применение препарата Элоком в детской дерматологической практике // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — № 1. — С. 32–35.

А.О. Лисицин, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Н.А. Карагулян, О.Л. Ломакина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения человеческих моноклональных антител к ФНО α у больной ювенильным ревматоидным артритом с увеитом

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: 02.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

В статье представлено наблюдение случая тяжелого течения ювенильного ревматоидного артрита с увеитом, резистентного к терапии классическими иммунодепрессантами и химерным моноклональным антителом к фактору некроза опухоли α . Описано успешное применение биологического агента — адалимумаба: к 4-й нед терапии исчезла утренняя скованность, полностью купировались экссудативные изменения в пораженных суставах, значительно увеличился объем движений в них. К 6 нед терапии нормализовались лабораторные показатели активности болезни: СОЭ, сывороточная концентрация С-реактивного белка. Лечение адалимумабом индуцировало развитие у больной ремиссии вялотекущего двустороннего увеита.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, ревматоидный увеит, лечение, адалимумаб.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) является наиболее частым ревматическим заболеванием у детей и характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений заболевания [1]. Хроническое, неуклонно прогрессирующее течение ЮРА приводит к быстрому развитию

инвалидизации больных, снижению качества их жизни, социальной и психологической дезадаптации.

Одним из тяжелых внесуставных проявлений ЮРА является увеит — поражение сосудистого тракта глаза. Увеит развивается у 15–20% больных ЮРА и чаще характеризуется подострым и хроническим течением. У больных развивается дистрофия роговицы, формируются иридо-

A.O. Lisitsyn, Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, N.A. Karagulyan, O.L. Lomakina

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

Experience of administration of human monoclonal antibodies to TNF α in patient with juvenile rheumatoid arthritis with uveitis

The article presents a case report of severe juvenile rheumatoid arthritis with uveitis, refractory to treatment with classic immunosuppressants and chimeric monoclonal antibodies to the tumor necrotizing factor α . Successful administration of biological agent adalimumab was described: morning joints stiffness and exudative lesions in affected joints was completely stopped up to the 4th week of treatment, the range of motions was increased significantly. Laboratory indices of disease activity (ESR, C-reactive protein in plasma) were normalized to 6th week. Treatment with adalimumab induced the development of remission of subacute bilateral uveitis.

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

хрусталиковые спайки, деформация зрачка, помутнение хрусталика — катаракта.

Лечение ЮРА глюкокортикоидами, метотрексатом и иммунодепрессантами не всегда эффективно. В ряде случаев местное лечение увеита, прием глюкокортикоидов и циклоспорина не предотвращает поражение органа зрения. В связи с этим актуальным является разработка и внедрение в практику новых лекарственных препаратов для лечения ЮРА и ревматидного увеита, о чем свидетельствует представленный ниже клинический случай.

Больная А., возраст 13 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (НЦЗД) РАМН с марта 2009 г. Девочка родилась от первой беременности, протекавшей с анемией, токсикозом в I триместре, артериальной гипертензией во 2-й ее половине. Роды путем кесарева сечения в связи с тазовым предлежанием. Масса тела при рождении составила 3850 г, длина — 52 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Девочка была приложена к груди на 1-е сутки. На грудном вскармливании находилась до возраста 2-х недель. Реакций при введении прикорма не отмечалось. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. До возраста 1,5 лет вакцинация проводилась согласно календарю. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции 3–4 раза в год, краснуха. Родители девочки практически здоровы. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Девочка заболела в феврале 1997 г. (в возрасте 1,5 лет), когда после перенесенной вирусной инфекции у нее появились припухлость левого голеностопного сустава, нарушение походки, боли при движении в левом коленном и голеностопных суставах. Была консультирована хирургом в поликлинике по месту жительства, исключена острая хирургическая патология. Ребенку было рекомендовано применение мазей, содержащих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), с нанесением на пораженные суставы. В апреле 1997 г. девочка консультирована кардиоревматологом. Был установлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит, олигоартрикулярный вариант», назначена терапия диклофенаком натрия, на фоне приема которого боль и припухлость в суставах не уменьшились.

С мая 1997 г. больная наблюдалась в ревматологическом отделении одной из московских клиник. Состояние было расценено как среднетяжелое. Отмечались экссудативные изменения в коленных и голеностопных суставах, болезненность и ограничение движения в них. В клиническом анализе крови были выявлены повышение числа лейкоцитов до $17 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 62 мм/час; в иммунологическом анализе крови — положительные тесты на С-реактивный белок (СРБ) и антинуклеарный фактор. Девочке был назначен диклофенак натрия, также проводились внутрисуставные пункции с введением бетаметазона. С января 1998 г. была назначена терапия метотрексатом в дозе 7,5 мг/м² стандартной поверхности тела в неделю. На фоне лечения метотрексатом состояние девочки несколько улучшилось, реже отмечались обострения суставного синдрома. Внутрисуставные введения глюкокортикоида проводились с частотой 1 раз в 2–3 месяца. Весной 2001 г. у девочки был диагностирован ревматоидный увеит. На фоне назначения местной терапии (дексаметазон и диклофенак натрия в каплях) проявления увеита купировались.

С октября 2001 г. у больной появилось ограничение движений в шейном отделе позвоночника, выросли экссудативные изменения коленных и голеностопных суставах,

стала предъявлять жалобы на выраженную утреннюю скованность. Улучшение в состоянии ребенка удалось достичь только после проведения внутрисуставных инъекций глюкокортикоида. Доза метотрексата была повышена до 10 мг/м² стандартной поверхности тела в неделю. В июле 2004 г. после инсоляции у девочки развилось обострение увеита, в связи с чем была начата комбинированная иммуносупрессивная терапия метотрексатом с циклоспорином в дозе 3 мг/кг массы тела в сутки. На фоне комбинированной терапии купировались клинические проявления увеита. По данным контрольных клинических анализов мочи у ребенка развилась стойкая макрогематурия, в связи с чем указанные препараты были отменены. В течение года больная лечилась НПВП, ей ежемесячно проводились внутрисуставные инъекции глюкокортикоида. Несмотря на регулярные пункции суставов с ГК к ноябрю 2005 г. у пациентки увеличилось число суставов с активным артритом, суставной синдром стал носить полиартикулярный характер, в процесс вовлеклись локтевые, лучезапястные, коленные, голеностопные суставы, мелкие суставы кистей, нарастала инвалидизация. Ребенку был назначен преднизолон для перорального приема в суточной дозе 5 мг в сочетании лефлуномидом в суточной дозе 10 мг с постепенным повышением до 20 мг. Несмотря на внутрисуставные инъекции глюкокортикоида в коленные и голеностопные суставы, полностью купировать суставной синдром не удавалось. В феврале 2007 г. преднизолон был отменен.

Неэффективность терапии лефлуномидом, НПВП, в сочетании с ежемесячными внутрисуставными введениями глюкокортикоидов являлась основанием для назначения ребенку в январе 2008 г. антицитокиневой терапии химерными моноклональными антителами к фактору некроза опухоли (ФНО) α (инфликсимабом) в дозе 4,5 мг/кг массы тела на ведение. После первых трех инфузий инфликсимаба состояние девочки улучшилось, уменьшились экссудативные изменения в пораженных суставах, сократилась длительность утренней скованности, снизились лабораторные показатели активности болезни. В марте 2008 г. у больной была диагностирована метаболическая нефропатия. Появление конкрементов в почках было расценено как побочный эффект терапии лефлуномидом, в связи с чем препарат был отменен. В марте 2008 г. был возобновлен прием метотрексата в дозе 7,5 мг/м² поверхности тела в неделю. После 4-го введения инфликсимаба в вышеуказанной дозе у ребенка вновь выросли экссудативные изменения в пораженных суставах. Доза инфликсимаба была повышена до 6,6 мг/кг массы тела на введение. В этой дозе препарат вводился 5 раз (всего девочка получила 9 инфузий препарата). Несмотря на повышение дозы, эффекта от терапии не было, у ребенка сохранялась активность суставного синдрома, в связи с чем с частотой 1 раз в 1–1,5 мес проводились внутрисуставные инъекции бетаметазона.

Для определения тактики дальнейшего лечения больная поступила в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН в марте 2009 г. на 11 год от начала болезни. Состояние пациентки было расценено как тяжелое. Суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением шейного отдела позвоночника, правого плечевого, правого локтевого, тазобедренных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей; девочка неплотно собирала пальцы в кулак; движения в указанных суставах были ограничены и болезненны. Ребенка беспокоила утренняя скованность продолжительностью до 120 мин. Обращали на себя внимание

бледность кожных покровов, «тени» под глазами, признаки развившегося на постоянном внутрисуставном введении глюкокортикоида экзогенного гиперкортицизма, девочка была эмоционально подавлена. При обследовании в клиническом анализе крови отмечалось повышение СОЭ до 57 мм/час, в иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации СРБ до 7,6 мг% (при норме до 0,8 мг%; см. табл.). По данным компьютерной томографии коленных суставов выявлен околосуставной остеопороз, единичные эрозии костной ткани. Больная была консультирована офтальмологом, диагностирован вялотекущий двусторонний ревматоидный увеит в фазе обострения. Диагноз Ювенильный ревматоидный артрит с увеитом не вызывал сомнений.

В связи с кратковременным эффектом от внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, развитием осложнений терапии глюкокортикоида, а также неконтролируемой гормонозависимостью, от продолжения гормональной терапии было решено воздержаться. Анализ состояния ребенка свидетельствовал о вторичной неэффективности терапии химерными моноклональными антителами к ФНО α в сочетании с метотрексатом. В связи с развитием резистентности инфликсимаб был отменен. Несмотря на выраженные экссудативные изменения в суставах, глюкокортикоиды не вводились в связи с гормонозависимостью, наличием признаков экзогенного гиперкортицизма, отставания в росте (рост девочки-подростка 13 лет составил 146 см, что соответствует росту 11-летнего ребенка).

Согласно разработанному в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН протоколу лечения тяжелых вариантов

ювенильного артрита, девочке была назначена пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в нед в виде внутривенных инфузий в комбинации с циклоспорином в суточной дозе 4,4 мг/кг массы тела [13].

Ребенку было проведено 7 внутривенных введений метотрексата. На фоне лечения состояние несколько стабилизировалось: уменьшилась длительность утренней скованности, стала активнее. Однако сохранялись экссудативные изменения в коленных и голеностопных суставах (рис. 1), ограничение движения в правом плечевом (рис. 2), правом локтевом (рис. 3), коленных (рис. 4), тазобедренных (рис. 5) и голеностопных суставах. По данным контрольных клинических анализов крови лабораторные показатели активности болезни оставались повышенными (см. табл.). При повторном офтальмологическом обследовании были выявлены активные проявления вялотекущего увеита. Введения метотрексата девочка переносила плохо, в течение 3 дней после введения препарата отмечалась выраженная тошнота, головная боль. Через 1 мес после последнего внутрисуставного введения бетаметазона у ребенка развился синдром отмены, который проявлялся миалгиями, артралгиями, тошнотой, рвотой, депрессией. Несмотря на развитие синдрома отмены, глюкокортикоиды не вводились, но продолжалась активная противоревматическая терапия. Синдром отмены купировался самостоятельно через 3 нед.

Неэффективность терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю в комбинации с циклоспорином в суточной дозе 4,4 мг/кг массы тела, а также данные о хорошем первоначальном ответе на химерные моноклональные антитела к ФНО α яви-

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии адалимумабом у больной А

Показатели	Март 2009	Май 2009	Июнь 2009	Июль 2009	Август 2009	Октябрь 2009
	До назначения пульс-терапии метотрексатом и циклоспорином	На момент назначения адалимумаба	4 нед наблюдения	6 нед наблюдения	12 нед наблюдения	18 нед наблюдения
Длительность утренней скованности, мин	120	100	0	0	0	0
Число суставов с активным артритом, абс.	19	16	8	6	0	0
Число суставов с ограничением функции, абс.	19	15	7	4	0	0
Общая оценка врача активности болезни (по ВАШ), баллы	8	8	3	0	0	0
Оценка функциональной способности (опросник СНАQ), баллы	1,6	1,7	1,1	0,6	0,5	0,5
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,98	3,67	4,01	4,33	4,70	4,67
Гемоглобин, г/л	114	102	112	129	140	130
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,2	7,4	6,4	5,6	6,4	4,8
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	308	426	378	313	359	287
СОЭ, мм/ч	57	38	25	3	5	4
СРБ, мг%	7,6	7,25	2,4	0,17	0,1	0,12
Рост пациентки, см	146	146	147	148	149	149

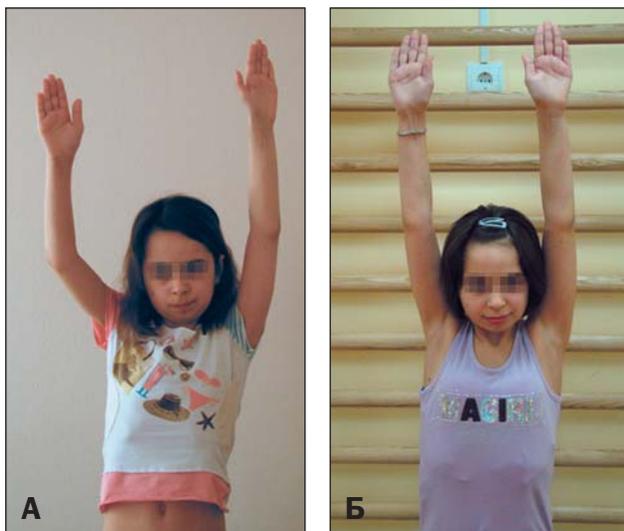
Примечание.

ВАШ — визуальная аналоговая шкала; опросник СНАQ — the Childhood Health Assessment Questionnaire; СРБ — С-реактивный белок.

Рис. 1. Общий вид больной до (А) и на фоне (Б) терапии адалимумабом



Рис. 2. Функциональная способность плечевых суставов до (А) и на фоне (Б) терапии адалимумабом



лись основанием для назначения человеческих антител к ФНО α — адалимумаба. Адалимумаб — генно-инженерное моноклональное антитело к ФНО α , полностью состоящее из человеческого белка. Адалимумаб блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО α . Препарат может применяться как в комбинации с метотрексатом, так и в виде монотерапии. Для адалимумаба характерна стабильность эффекта при многолетнем применении. Адалимумаб является единственным зарегистрирован-

ном в России анти-ФНО препаратом для использования в амбулаторных условиях. Препарат зарегистрирован в США и странах Европы для лечения ревматоидного и псориатического артрита у взрослых, а также для лечения детей с ювенильным идиопатическим артритом. В мире имеется большой положительный опыт применения адалимумаба для лечения воспалительных ревматических заболеваний, включая результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований. Первый опыт применения адалимумаба при ювенильном артрите был представлен в 2004 г. J. Daniel и соавт. [14]. Было проведено многоцентровое открытое исследование, в которое вошли 177 больных ЮРА в возрасте от 4 до 17 лет. Эффект оценивали у 155 пациентов, прошедших 16-недельный курс лечения адалимумабом. Все дети были с полиартикулярным суставным синдромом. Критерием включения в исследование явилась неэффективность монотерапии метотрексатом и НПВП. Через 16 нед от начала лечения адалимумабом 30% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов было достигнуто у 88% детей, получавших монотерапию препаратом, и у 95% пациентов, лечившихся адалимумабом в сочетании с метотрексатом; 70% улучшение было зарегистрировано у 70% больных, включенных в исследование.

В июне 2006 г. P. Tujala были представлены результаты пилотного исследования эффективности и переносимости адалимумаба у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. В исследование был включен 21 ребенок с ювенильным идиопатическим артритом и передним увеитом в возрасте от 6 до 19 лет, средний возраст составил 13,5 лет. Длительность заболевания колебалась от 2,5 до 14,6 лет, и в среднем составила 10,1 года. На момент включения в исследование у 30% больных было обострение ревматоидного увеита. 95% больных до начала лечения адалимумабом лечились анти-ФНО препаратами (инликсимабом и этанерцептом). Продолжительность терапии адалимумабом составила 17,5 мес. Результаты исследования показали, что снижение активности увеита было отмечено у 11 (53%) пациентов, у 4 (19%) детей не зарегистрировано никакой динамики, у 6 (28%) больных активность увеита увеличилась. Таким образом, положительная динамика наблюдалась более чем у половины пациентов, лечившихся адалимумабом. Полученные результаты являются обнадеживающими и позволяют полагать, что адалимумаб может быть перспективным препаратом для лечения рефрактерного увеита.

В дальнейшем были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного, двойного слепого, плацебоконтролируемого 48-недельного исследования, в котором оценивалась эффективность и безопасность лечения адалимумабом. В ходе исследования отмечался положительный ответ на терапию согласно педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов [15]. В ряде исследований также показана высокая эффективность адалимумаба у детей с ювенильным артритом и увеитом, рефрактерным к стандартной противоревматической терапии [16, 17]. Недавно опубликованы результаты нашего опыта применения адалимумаба в детской ревматологической практике [18, 19].

Учитывая все вышеизложенное, было принято решение о назначении больной А. адалимумаба в дозе 40 мг подкожно 1 раз в 2 недели. Назначение препарата было одобрено Ученым Советом, а также Этическим и Формулярным комитетами НЦЗД РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. С целью исключения туберкулеза перед назначением



ВОЗРОЖДЕНИЕ

Право просто двигаться

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

Наша миссия — помочь нашим детям
вернуться к счастливому детству



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

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

Рис. 3. Функциональная способность локтевых суставов до (А) и на фоне (Б) терапии адалимумабом



Рис. 4. Функциональная способность коленных суставов до (А) и на фоне (Б) терапии адалимумабом

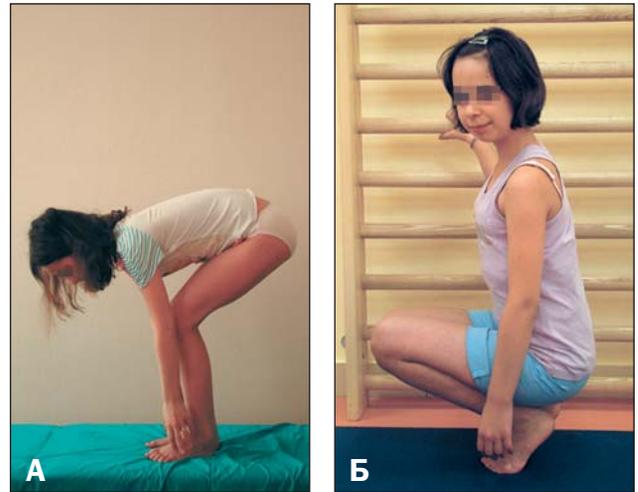


Рис. 5. Функциональная способность тазобедренных суставов до (А) и на фоне (Б) терапии адалимумабом



адалимумаба больной была проведена компьютерная томография органов грудной клетки и выполнен диаскинтест*. По данным компьютерной томографии очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Диаскинтест был отрицательным.

После исключения туберкулеза была начата терапия адалимумабом. Уже после первого введения препарата девочка стала более активной. Через 2 нед лечения исчезла утренняя скованность (см. табл.). К 4-й нед от начала лечения полностью купировались экссудативные изменения в пораженных суставах, значительно увеличился объем движений в них. Через 6 нед нормализовались лабораторные показатели активности заболевания (см. табл.). При контрольном офтальмологическом исследовании установлена ремиссия двустороннего вялотекущего увеита. Лечение адалимумабом также оказало позитивное влияние на качество жизни больной, улучшило ее физическую активность и эмоциональное состояние, позволило больше общаться со сверстниками. Суммарная оценка качества жизни на фоне

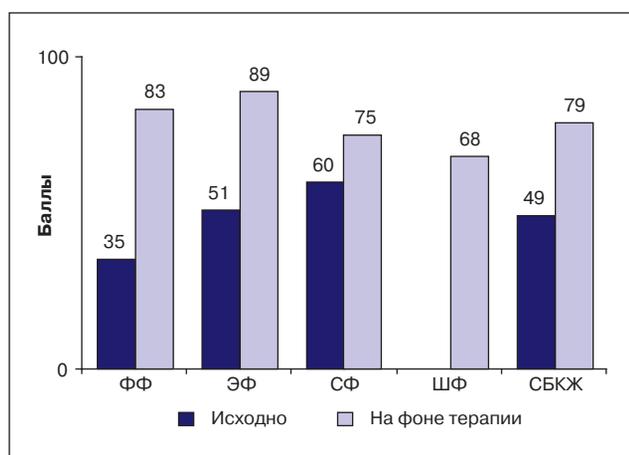
терапии адалимумабом у пациентки А. приблизилась к показателю качества жизни практически здоровых детей (рис. 6).

Девочка продолжает лечиться циклоспорином в суточной дозе 4 мг на 1 кг массы тела и метотрексатом в дозе 25 мг/м² поверхности тела в неделю. В настоящее время проведено 10 введений адалимумаба в дозе 40 мг — без развития нежелательных явлений. На фоне лечения у ребенка сохраняется клинико-лабораторная ремиссия заболевания (см. рис. 1–5) [19].

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует длительное непрерывно рецидивирующее течение ЮРА с увеитом, характеризующееся быстрой инвалидизацией, высоким индексом функциональной недостаточности, низким качеством жизни, торпидностью к проводимой противоревматической терапии, вторичной неэффективностью к химерным моноклональным антителам к ФНО α. Проведение терапии адалимумабом позволило преодолеть резистентность к химерным антителам, индуцировало раз-

* Внутрикожный диагностический тест, основанный на внутрикожном введении двух рекомбинантных белков *Mycobacterium tuberculosis*.

Рис. 6. Динамика показателей качества жизни пациентки А. на фоне терапии адалимумабом



Примечание.

СБКЖ — суммарный балл качества жизни; ФФ — физическое функционирование; ЭФ — эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование; ШФ — школьное функционирование (исходно определено не было).

вите ремиссии суставного синдрома, восстановление функции в пораженных суставах, нормализацию лабораторных показателей активности, повышение качества жизни до уровня здорового ребенка (рис. 7). Положительный эффект адалимумаба дал возможность преодолеть тяжелую гормонозависимость, отказаться от назначения преднизолона для перорального приема

Рис. 7. На фоне терапии адалимумабом значительно улучшился эмоциональный фон и качество жизни нашей пациентки



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of Pediatric Rheumatology 5th ed. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2005.
- Алексеева Е.И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // Качество жизни. Медицина. — 2008. — № 1. — С. 14–17.
- Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // Med. Monatsschr. Pharm. — 2008. — V. 31. — P. 326–336.
- Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // Lancet. — 2007. — V. 369. — P. 767–778.
- Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // JAMA. — 2005. — V. 294. — P. 1671–1684.
- Schett G. Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis // Autoimmunity. — 2008. — V. 41. — P. 224–229.
- Ackermann C., Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease // Expert Opin. Ther. Targets. — 2007. — V. 11. — P. 1369–1384.
- Theodosiadis P.G., Markomichelakis N.N., Sfikakis P.P. Tumor necrosis factor antagonists: preliminary evidence for an emerging approach in the treatment of ocular inflammation // Retina. — 2007. — V. 27. — P. 399–413.
- Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease // J. Pathol. — 2008. — V. 214. — P. 149–160.
- Rubbert-Roth A., Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review // Arthritis. Res. Ther. — 2009. — V. 11 (Suppl. 1). — P. 1.
- Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Long term safety, efficacy and remission with adalimumab and methotrexate combination therapy in rheumatoid arthritis 7 year analysis. Abstract presented at: 9th Annual EULAR 2008 meeting. — Paris, 2008. — AB03043.

девочке-подростку. Полученный результат лечения свидетельствует о высокой эффективности адалимумаба у больных, длительно страдающих тяжелым полиартритом с увеитом, торпидным к метотрексату в разных дозовых режимах, его комбинации с циклоспорином, а также с развившейся вторичной резистентностью к химерным антителам к ФНО α.

- Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate the ARMADA // Arthritis Rheum. — 2003. — V. 48. — P. 35–45.
- Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В., и др. Эффективность пульс терапии метотрексатом с циклоспорином при тяжелом системном варианте ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 29–34.
- Ruperto N., Lovell D.J., Goodman S. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA): data over two years of treatment in a phase III study. Abstract presented at: 8th Annual European League Against Rheumatism (EULAR 2007). — Barcelona (Spain), 2007. — THU0195.
- Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis // Rheumatology. — 2008. — V. 47. — P. 339–344.
- Biestler S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood // Br.J. Ophthalmol. — 2007. — V. 91, № 3. — P. 319–324.
- Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения адалимумаба у больного юношеским анкилозирующим спондилитом с поражением глаз // Вопросы современной педиатрии. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 135–141.
- Лисицин А.О., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения адалимумаба у больной юношеским полиартритом с поражением глаз // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 5. — С. 115–120.
- Wallace C.A., Ruperto N., Giannini E. et al. Preliminary criteria clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // J. Rheumatol. — 2004. — V. 31, № 11. — P. 2290–2294.

Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы педиатрии»

Калуга, 10–11 ноября 2009 г.

10–11 ноября 2009 г. в Калуге с большим успехом прошла Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы педиатрии», организованная Союзом педиатров России совместно с администрацией Калужской области. Впервые в Центральном федеральном округе состоялось мероприятие такого масштаба (670 участников из 22 регионов) для детских врачей и организаторов здравоохранения.

Форум открыли Общественные слушания по вопросам вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний у детей под председательством губернатора Калужской области А. Д. Артамонова и председателя Исполкома Союза педиатров России, вице-президента РАМН, академика РАМН А. А. Баранова.

С докладами выступили: первый заместитель руководителя фракции «Единая Россия» в Государственной Думе РФ, координатор партийного проекта «Россия: мы должны жить долго» Т. В. Яковлева, министр здравоохранения Калужской области Ю. А. Кондратьев, председатель Экспертного совета Комитета по социальной политике и здравоохранению Совета Федерации РФ В. В. Омельяновский, заместитель директора Научного центра здоровья детей РАМН Л. С. Намазова-Баранова.

На Открытии конференции 20 медицинских работников Калуги и Калужской области за многолетний труд по охране здоровья детей были награждены памятными грамотами, подарками и дипломами от фракции «Единая Россия» в Государственной Думе РФ, Комитета по социальной политике и здравоохранению Совета Федерации РФ, Союза педиатров России.

Завершилась церемония Открытия традиционно — весь зал исполнил гимн Союза педиатров России.

В ходе форума были рассмотрены вопросы профилактики социально-значимых и инфекционных заболеваний, их влияния на качество и продолжительность жизни, формирование здоровья будущих поколений, правовые аспекты лекарственного обеспечения детского населения России, новые концепции в детском питании и другие.

Большой интерес своими выступлениями в качестве экспертов вызвали члены-корреспонденты РАМН И. И. Балаболкин, А. В. Караулов, профессора И. Н. Захарова, В. Р. Кучма, В. К. Таточенко, Л. С. Намазова-Баранова, М. В. Дегтярева, Т. Э. Боровик, Т. В. Сергеева, М. П. Костинов, Г. И. Смирнова, Е. И. Алексеева, И. В. Киргизов, С. Н. Зоркин, Л. М. Кузнецова, А. Г. Ильин, А. Н. Цыгин, В. Г. Румянцев.

Работа конференции проходила в разных форматах одновременно в 5 залах: это и пленарные заседания (2), и лекции (6), и симпозиумы (25), а также мастер-классы по муковисцидозу, торакальной хирургии, уроандрологии, колопроктологии и школы повышения квалификации педиатра, аллерголога-иммунолога, детского хирурга (выдано 122 сертификата).

Впервые в постерной сессии традиционного **Конкурса молодых ученых** приняли участие студенты Калужского базового медицинского колледжа, работы которых так поразили жюри, что конкурсная комиссия решила наградить дополнительно победителей среди номинантов в этой группе:

1 место поделили коллектив авторов группы 0945 за работу «Курение или жизнь» и коллектив авторов (учащиеся разных лет) за Оды в стихах, посвященные грудному вскармливанию.

2 место — Л. Н. Шехина («Формирование доминанты грудного вскармливания у девочек-старшеклассниц») и В. С. Балаева («Нарушение осанки у детей младшего школьного возраста»).

3 место — З. Ф. Амалатова («Врожденный гипотиреоз. Неонатальный скрининг»), Ю. А. Дронова («Влияние рождения ребенка на психоэмоциональный климат в семье») и П. А. Лещук («Диспансеризация школьников начальных классов. Анализ-скрининг осмотров»).

А по итогам оценки присланных молодыми авторами тезисных сообщений, стендовых докладов, изложения авторской точки зрения конкурсная комиссия решила наградить:

1 место — Е. А. Клименко (Калуга, «Сравнительная оценка влияния отдельных экологических и социально-экономических факторов на физическое развитие подростков»), М. А. Басаргина (Москва, «Значение матричных металлопротеиназ в формировании и течении бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей»).

2 место — М. С. Терещенкова (Калуга, «Цифровой морфометрический анализ параметров сетчатки при ретинопатии недоношенных»), А. О. Лисицин (Москва, «Эффективность и безопасность аллендроновой кислоты при остеопорозе у детей, страдающих юношеским артритом») и Е. В. Ливенская (Москва, «Опыт применения аппарата механотерапии с биологической обратной связью в комплексной реабилитации подростков с функциональной вертебральной патологией»).

3 место — Н. Ю. Крутикова (Смоленск, «Сравнительная характеристика физического развития и алиментарно-зависимой патологии детей раннего возраста во временном аспекте»), О. В. Понкратьева (Смоленск, «Питание и особенности физического развития на первом году жизни у детей дошкольного возраста с избыточной массой тела»), О. С. Логачева (Москва, «Определение артериальной ригидности сосудистой стенки у здоровых детей и при ожирении») и Т. А. Гречуха (Москва, «Оценка уровня антипневмококковых, антигемофильных и антиЦМВ антител у детей с различными заболеваниями почек»).

Все 24 участника конкурса получили дипломы и памятные сувениры.

Союз педиатров России с целью поддержки непрерывного образования и профессионального роста медиков, работающих с детьми, предоставил возможность всем участникам конференции бесплатно получить последние номера своих журналов («Вопросы современной педиатрии», «Педиатрическая фармакология», «Вопросы диагностики в педиатрии»), а также Национальную программу оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ.

Информационные материалы были также предоставлены участникам Медицинской специализированной выставки «Охрана здоровья детей — новые технологии — 2009», прошедшей одновременно с конференцией.

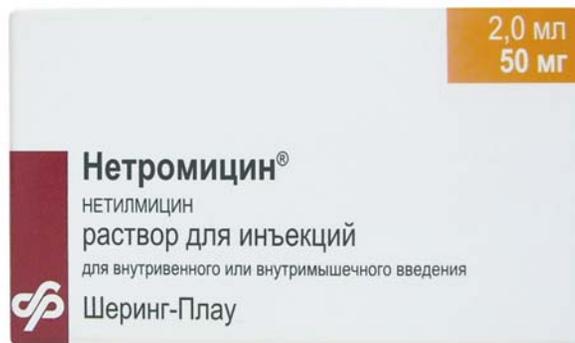
“...мои пациенты – самые маленькие...
для них жизнь только началась,
иногда даже раньше ожидаемого срока.
И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

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

Такой препарат должен быть в моем арсенале

Нетромицин® 50 мг нетилмицин

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



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

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

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

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство Шеринг-Плай Централ Ист Аф

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

 Шеринг-Плай

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 направляющим письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала. К рукописи прилагается электронный носитель (дискета или CD), содержание которого должно быть идентичным принтерной распечатке. По согласованию с редакцией допускается направление всех материалов по электронной почте.

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИХ ПРАВИЛ:

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Запрещается использование автоматических переносов. Внизу справа ставится нумерация страницы.

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 0 цифра).

6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и биодобавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальным предписаниям. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по

уходу за детьми должны обязательно включать информацию о регистрации и разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на ее использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое названия, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название. В таблицах — обязательно полностью. Слово «species» сокращается до «spp.».

10. Иллюстративный материал (кроме таблиц, которые размещаются сразу после текста статьи) представляется на отдельных листах и в отдельных файлах с соответствующей нумерацией и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах jpeg, tif или eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм. Текст-подпись — на последней странице файла с текстом статьи после списка литературы.

• Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации.

11. Список использованной в статье литературы прилагается в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

• при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;

• при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;

• в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Табуния 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).

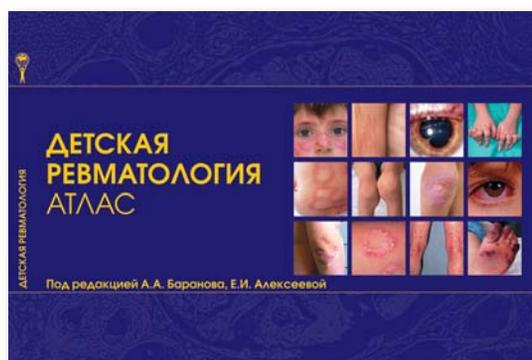
248 с., 2008 г.

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.

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.

156 с., 2010 г.

Цена без учета доставки: 325 руб. (самовывоз)

Цена с учетом доставки, при заказе наложенным платежом: 423 руб.

Цена с учетом доставки, при заказе по предоплате: 390 руб.

СКОРО В ПРОДАЖЕ!

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 <input type="checkbox"/>	физическое лицо <input type="checkbox"/>	
Выберите способ оплаты: наложенный платеж <input type="checkbox"/>	предоплата <input type="checkbox"/>	наличными (курьером по Москве) <input type="checkbox"/>
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): _____		

ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕВУЗОВСКОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕДИАТРОВ ММА ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА

Приказом ректора и решением Ученого Совета от 25 октября 2005 г. в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова организован факультет послевузовского профессионального образования педиатров.

Организация факультета послевузовского профессионального образования педиатров была обусловлена модернизацией национальной системы высшего образования, в том числе послевузовского его этапа.

Цель создания факультета — обеспечение непрерывного профессионального образования педиатров в течение всей профессиональной жизни.

Декан факультета — д.м.н., профессор **Екатерина Иосифовна Алексеева**

тел./факс: **8 (499) 134-14-94**

e-mail: **alekseeva@nczd.ru**

В состав факультета включено 6 кафедр:

Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии.

Зав. кафедрой — директор НЦЗД РАМН, академик РАМН, профессор **Александр Александрович Баранов**, заведующая курсом детской ревматологии, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор **Е.И. Алексеева**

тел.: **8 (499) 134-30-83**

Кафедра аллергологии и клинической иммунологии.

Зав. кафедрой — директор НИИ профилактической медицины и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

тел.: **8 (495) 967-14-14**

Кафедра гигиены детей и подростков.

Зав. кафедрой — директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор **Владислав Ремирович Кучма**

тел.: **8 (495) 917-77-87, 917-48-31**

Кафедра педиатрии. Зав. кафедрой — д.м.н., профессор **Олег Константинович Ботвиньев**

тел.: **8 (495) 256-60-25, 259-96-75**

Кафедра детской эндокринологии с курсами диабетологии и эндокринологии. Зав. кафедрой — директор института диабета ФГУ ЭНЦ, профессор **Марина Владимировна Шестакова**

тел.: **8 (495) 124-02-66, 126-92-29, 500-01-44**

Кафедра детской хирургии. Зав. кафедрой — д.м.н. **Игорь Витальевич Киргизов**

тел.: **8 (499) 134-13-17, 134-14-55**

Базами факультета являются ведущие научные учреждения страны: Научный центр здоровья детей РАМН, Научно-исследовательский институт гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН, ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Детская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского.

Основной клинической базой факультета является Научный центр здоровья детей РАМН — ведущее научное педиатрическое учреждение страны. Наличие в НЦЗД 16 клинических отделений, консультативно-диагностического центра, отделения стационарзамещающих технологий позволяет обеспечить подготовку педиатров по различным направлениям.

На базе НЦЗД РАМН функционирует современный учебный корпус с двумя лекционными залами, оснащенными видеотехникой, и учебными комнатами для проведения семинарских и практических занятий с курсантами.

На кафедрах проводятся циклы тематического усовершенствования, сертификационные циклы, циклы профессиональной переподготовки, подготовка ординаторов, интернов и аспирантов.

Работа на факультете осуществляется по современным методическим технологиям. Программы циклов рассчитаны на 72, 144, 216, 500 часов и более, и включают чтение лекций, проведение семинаров, практических занятий, «школ», круглых столов. В дальнейшем предусматривается совершенствование обучения по модульной и «кредитной» системе.

Факультет ведет активную учебную и учебно-методическую работу. В 2006–2008 г. на кафедрах факультета обучено 3832 специалиста с медицинским образованием.

Факультет послевузовского профессионального образования педиатров ММА им. И.М. Сеченова принимает активное участие в реализации Национального проекта «Здоровье» по повышению квалификации врачей первичного звена (участковых педиатров) из Москвы, Московской, Белгородской, Тульской и Калужской областей.

Дополнительную информацию о Факультете можно получить на интернет-сайтах: **www.nczd.ru, www.mma.ru** и по тел.: **8 (499) 134-02-98, 132-31-78.**





Нисевич Нина Ивановна

Нисевич Нина Ивановна (1911–2008 гг.) родилась в городе Ярославле в рабочей семье. После окончания в 1934 году факультета охраны здоровья материнства, младенчества и детства 2-го МГМИ работала участковым врачом-педиатром. С 1938

по 1941 гг. — ординатор и аспирант кафедры факультетской педиатрии 2-го МГМИ, руководителем которой в то время был А. А. Колтыпин. Во время войны была эвакуирована с двумя детьми в г. Ярославль, где работала хирургом, оперируя широко распространенные хирургические заболевания и травмы. В 1943 году Н. И. Нисевич возвращается в Москву и продолжает работать на кафедре детских инфекционных болезней под руководством профессора Д. Д. Лебедева в качестве ассистента, доцента, а затем и профессора. С 1952 до 1989 гг. (в течение 27 лет) Нина Ивановна бессменный руководитель этой кафедры. Еще в 1944 году она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Особенности течения дифтерии у привитых детей». Тема инфекционных заболеваний была продолжена и в ее докторской диссертации, которая была посвящена изучению скарлатины — в те годы тяжелейшей инфекции, сопровождающаяся гнойными осложнениями, от которых умирал каждый четвертый заболевший ребенок. Н. И. Нисевич автор около 300 научных трудов, в том числе 16 монографий, двух руководств и многочисленных глав и статей в медицинских

журналах и книгах. Под руководством академика РАМН Н. И. Нисевич было защищено 59 кандидатских и 22 докторские диссертации. Наряду с научной, педагогической и методической работой Н. И. Нисевич большое внимание уделяла состоянию педиатрической службы и подготовки кадров врачей-педиатров. В течение нескольких лет она была деканом педиатрического факультета, Главным педиатром МЗ СССР, Главным педиатром Четвертого Главного управления МЗ СССР, главным редактором журнала «Вопросы охраны материнства и детства», членом пленума ВАК, членом Комитета советских женщин. Н. И. Нисевич — лауреат почетного знака «За заслуги Медицинского центра Управления делами Президента РФ» (2001). Награждена орденами «Знак почета» (1961, 1978), Трудового Красного Знамени (1971), Ленина (1986), медалями «За доблестный труд в ВОВ», «За заслуги перед Отечеством», «60 лет Победы в ВОВ». 30 октября 2008 года Нины Ивановны Нисевич не стало. Она прожила яркую, красивую и, вместе с тем, непростую жизнь — жизнь, являющуюся примером для каждого врача, каждого человека.

Синупрет®



Целебная сила растений против насморка и синусита

Комплексное действие:

- противовоспалительное
- иммуномодулирующее
- секретолитическое
- противовирусное


BIONORICA®
The phytoneering company

БИОНОРИКА АГ, Германия
Тел./факс: (495) 502-90-19
<http://www.bionorica.ru>
e-mail: bionorica@co.ru



Растительный лекарственный препарат
Рег. уд. П № 014247/01 от 28.03.07
П № 014247/02 от 28.03.07