



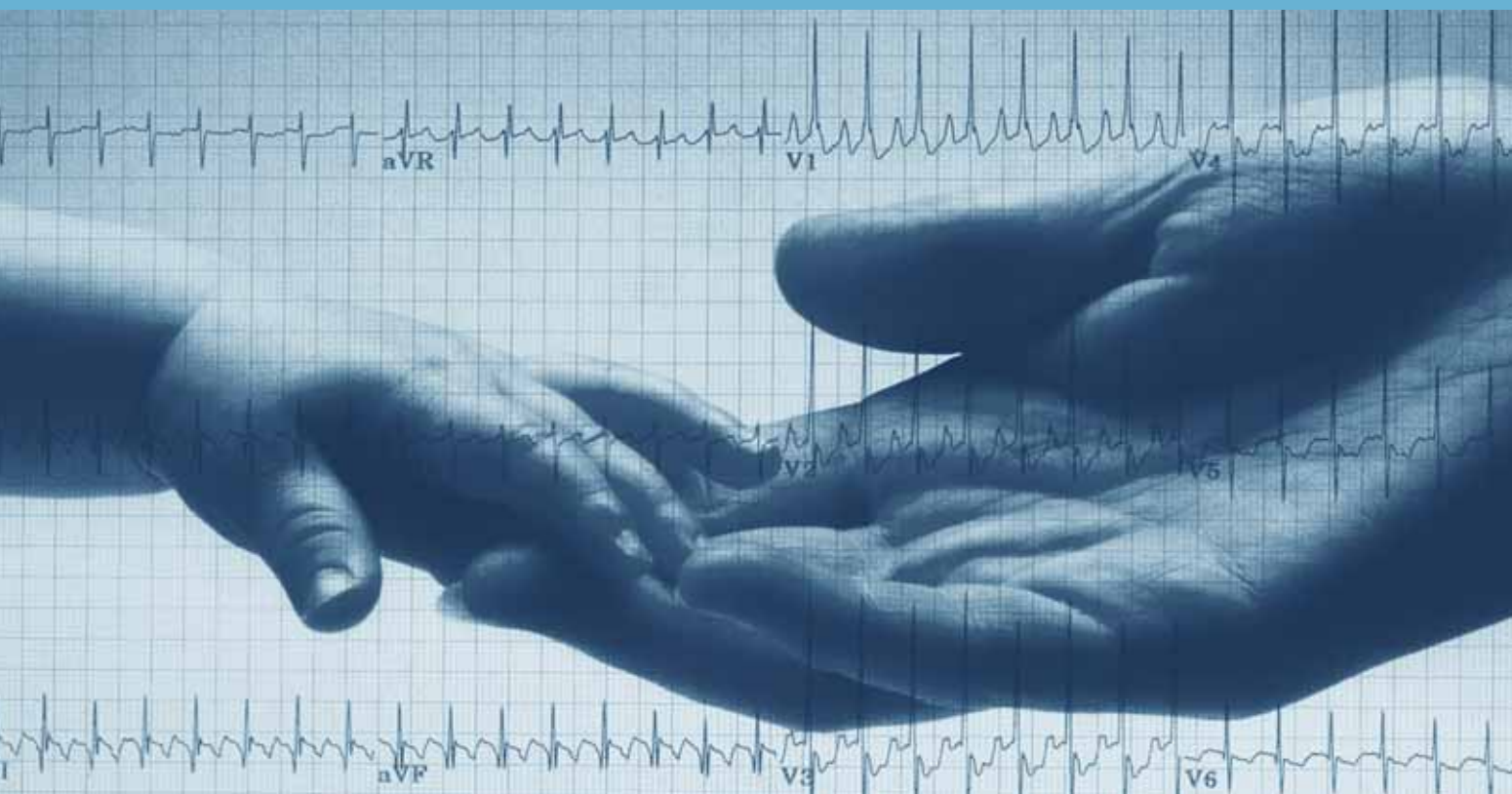
Союз педиатров России

ISSN 1682-5527

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Вопросы современной педиатрии

2007 / том 6 / № 3



On-Line версия журнала
www.pediatr-russia.ru



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

«Фармакотерапия и диетология в педиатрии»

Москва, 17–18 октября 2007 г.

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Российская академия медицинских наук
- Союз педиатров России
- ГУ Научный центр здоровья детей РАМН
- ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова
- ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет
- Выставочная компания «Меткомцентр»

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Сопредседатели

Баранов Александр Александрович

Председатель Исполкома Союза педиатров России,
Директор Научного центра здоровья детей РАМН,
академик РАМН, профессор

Ступин Виктор Александрович

Директор Департамента фармацевтической деятельности, обеспечения благополучия человека, науки, образования Министерства здравоохранения и социального развития РФ, профессор

Шарапова Ольга Викторовна

Директор Департамента медико-социальных проблем семьи, материнства и детства Министерства здравоохранения и социального развития РФ, профессор

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ

- Значение лекарственного обеспечения в реализации приоритетного Национального проекта «Здоровье».
- Правовые аспекты лекарственного обеспечения детского населения России.
- Фармацевтический рынок — вопросы эффективности и безопасности применения лекарственных средств у детей на современном этапе.
- Роль фармакоэкономических исследований в педиатрии.
- Создание Российского национального педиатрического формуляра лекарственных средств.
- Клинический опыт применения новых лекарственных препаратов.
- Применение стандартов, протоколов и клинических рекомендаций в диагностике и лечении детских болезней.
- Значение и место профилактики детских болезней в педиатрической практике.
- Рациональная фармакотерапия и качество жизни детей.
- Вопросы профилактики и лечения детей с врожденными и наследственными болезнями. Неонатальные скрининги.
- Неотложные состояния и их терапия в практике педиатра.
- Новости Национального календаря вакцинопрофилактики.
- Национальная программа вскармливания детей первого года жизни.
- Современные возможности диетотерапии больных с наследственными заболеваниями.
- Качество и безопасность продуктов детского питания.
- Спорные вопросы рационального и лечебного питания детей.
- Новые концепции в детском питании.
- Повышение квалификации педиатров по вопросам рациональной фармакотерапии и детской диетологии.
- Школьное питание: проблемы и задачи.

В дни проведения Конференции состоятся:

V Форум «Дети и лекарства» и I Форум «Питание и здоровье детей»

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до **15 июня 2007 г.** по электронной почте (решения Оргкомитета по заявкам будут направлены адресатам также по электронной почте).

Вниманию докладчиков: для демонстрации презентаций необходимо предоставлять материалы на CD-дисках или Flash-картах.

Адрес: **119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62**

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН

Тимофеева Анна Георгиевна

Телефон: **(495) 967-15-96**

E-mail: **timofeeva@nczd.ru**

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос в размере **1500 рублей** должен быть переведен на расчётный счёт Общественной организации «Союз педиатров России»:

Получатель платежа: Общественная организация «Союз педиатров России», ИНН 7704027058, КПП 773601001, р/с 40703810377020097001 в ЗАО «Международный промышленный банк», г. Москва, к/с 30101810000000000748, БИК 044525748

Копия платёжного поручения об оплате регистрационного взноса с указанием фамилий участников, названия учреждения должна быть выслана в адрес Общественной организации «Союз педиатров России» (с пометкой «Оплата регистрационного взноса»). Возможна оплата при регистрации.

Адрес: **119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62**

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН

Кованова Наталья Николаевна

Телефон: **(495) 134-03-08**

E-mail: **kovanova@nczd.ru**

ВРЕМЯ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

Место проведения: **Москва, Ленинский проспект, д. 32А,**

Российская академия наук, Большой зал РАН

Время проведения: **17–18 октября 2007 г.**

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до **30 августа 2007 г.** прислать по почте или e-mail заявку на участие, резюме работы (оформление — см. «Тезисы»). Заявка должна содержать информацию об авторе (Ф.И.О., дата рождения, должность, организация, город, страна, контактный телефон, e-mail) и быть заверена подписью руководителя учреждения. Авторы присланных работ примут участие в постерной сессии конкурса молодых ученых и будут освобождены от уплаты регистрационного взноса. Авторам лучших работ будет предоставлена возможность выступить с устным докладом.

Адрес: **119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62**

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН

Намазова Лейла Сеймуровна

Телефон: **(495) 967-14-18, 935-64-00**

E-mail: **konkurs@nczd.ru**

* Опубликованы могут быть только работы, поступившие не позднее **30 июня 2007 г.**

ТЕЗИСЫ

Оплата тезисов. Для публикации тезисов необходимо перевести сумму в размере 150 рублей* на расчётный счёт Общественной организации «Союз педиатров России» либо оплатить регистрационный взнос, в который входит сбор за одну публикацию тезисов. Копия платёжного поручения об оплате сбора за публикацию должна быть выслана в адрес Общественной организации «Союз педиатров России» с указанием на бланке платёжного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия. Оплаченные тезисы должны поступить в Оргкомитет не позднее **30 июня 2007 г.** по почте (обязательно с приложением дискетки!) или по e-mail (с пометкой «Тезисы Конференции педиатров России»).

Адрес: **119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62**

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН, Оргкомитет

Телефон: **(495) 967-14-18**

E-mail: **tezis@nczd.ru**

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ТЕЗИСОВ

Текст должен быть напечатан в редакторе MSWord, шрифтом Times New Roman 11, через один интервал и помещаться в рамку размером 130 мм x 175 мм. Название работы печатается в верхнем регистре без сокращений. С новой строки указываются фамилии авторов (инициалы ставятся после фамилии), с новой строки — полное официальное название учреждения и город. Текст тезисов должен иметь следующую структуру: «Актуальность», «Цель исследования», «Пациенты и методы», «Результаты», «Заключение». В названии файла указываются фамилия первого автора и город, набранные без пробелов латинскими буквами. Если от одного автора или группы авторов направляется более одной работы, то в конце названия файла ставится цифра 1, 2, 3 (например: Ivanov Moscow, Ivanov Moscow1).

Работы, присланные по факсу, без дискетки или оформленные не в соответствии с данными требованиями, а также позже установленного срока приниматься не будут. Оргкомитет вправе отказать в публикации материалов, не соответствующих тематике Конференции или имеющих рекламную направленность. В таких случаях оплата за публикацию не возвращается.

Лучшие, по мнению научных консультантов, тезисы будут отмечены логотипом Союза педиатров России, а их авторы получат возможность представить свои работы на постерной сессии Конференции.

* Работы, присланные до 31.05.2007 г., публикуются бесплатно.

ВЫСТАВКА

Одновременно с Конференцией будет работать 9-я Медицинская специализированная выставка «Охрана здоровья детей — новые технологии — 2007», на которой российские и зарубежные компании представят современное медицинское оборудование, лекарственные препараты, средства гигиены, продукты питания для детей.

Организатор выставки — Выставочная компания «Меткомцентр»

Адрес: **123610, Москва, Краснопресненская наб., 12,**

Центр международной торговли

Телефон: **(495) 681-76-65, 631-14-12**

E-mail: **zmfr@sumail.ru**

ГОСТИНИЦА

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос. Заявки на бронирование мест в гостинице принимаются не позднее **1 октября 2007 г.** Вопросами бронирования гостиниц для участников конференции занимается туристическая компания «Интел Сервис Центр»:

Адрес: **117912, Москва, Ленинский проспект, 29, офисы 401-408**

Компания «Интел Сервис Центр»

Клебанова Ирина

Телефон: **(495) 956-44-22, 956-22-44**

E-mail: **iklebanova@intelservice.ru**

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Баранов А.А.

Заместители главного редактора

Алексеева Е.И., Альбицкий В.Ю.

Научные редакторы

Киргизов И.В., Литвицкий П.Ф.,

Сергеева Т.В., Середа Е.В.

Ответственный секретарь

Сурков А.Г.

Секретариат редакции

Антонова Е.В., Бакрадзе М.Д.,

Винярская И.В., Кованова Н.Н.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Телефон (495) 132-30-43

Адрес редакции

117991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (495) 967-15-66,

(495) 132-72-04

Факс (495) 134-70-01

e-mail: vsp@nczd.ru

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

Издатель

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

119021, г. Москва,

ул. Россолимо, 4

Тел./факс: (495) 101-39-07

Редколлегия

Акоев Ю.С.

Александров А.Е.

Баканов М.И.

Балаболкин И.И.

Балева Л.С.

Боровик Т.Э.

Ботвиньева В.В.

Ваганов Н.Н.

Волгина С.Я.

Волков И.К.

Гаращенко Т.И.

Геппе Н.А.

Горелов А.В.

Горелова Ж.Ю.

Дворяковский И.В.

Доскин В.А.

Зоркин С.Н.

Конь И.Я.

Коровина Н.А.

Короткий Н.Г.

Корсунский А.А.

Кучма В.Р.

Лев Н.С.

Лильин Е.Т.

Лукина О.Ф.

Лысина Г.А.

Лыткина И.Н.

Маслова О.И.

Микиричан Г.Л.

Намазова Л.С.

Нисевич Л.Л.

Орел В.И.

Петеркова В.А.

Полунина Н.В.

Потапов А.С.

Ревякина В.А.

Римарчук Г.В.

Рошаль Л.М.

Румянцев А.Г.

Рюмина И.И.

Самсыгина Г.А.

Семикина Е.Л.

Сенцова Т.Б.

Смирнов И.Е.

Сухарева Л.М.

Талалаев А.Г.

Таточенко В.К.

Тимофеева А.Г.

Учайкин В.Ф.

Чичерин Л.П.

Чумакова О.В.

Шарапова О.В.

Шахгильдян И.В.

Шилев Р.Р.

Школьников М.А.

Щербаков П.Л.

Эрдес С.И.

Юрьев В.К.

Яковлева Т.В.

Яцук Г.В.

Редакционный совет

Аккерблум Х. (Хельсинки, Финляндия)

Аксенова В.А. (Москва)

Баликин В.Ф. (Иваново)

Баранов К.Н. (Москва)

Белобородова Н.В. (Москва)

Богомильский М.Р. (Москва)

Ботвиньев О.К. (Москва)

Бочков Н.П. (Москва)

Брански Д. (Иерусалим, Израиль)

Валиуллина С.А. (Москва)

Ветров В.П. (Москва)

Волков А.И. (Нижний Новгород)

Волошин В.М. (Москва)

Воронцов И.М. (Санкт-Петербург)

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)

Корнюшин М.А. (Москва)

Коростовцев Д.С. (Санкт-Петербург)

Краснов М.В. (Чебоксары)

Лапин Ю.Е. (Москва)

Леванович В.В. (Санкт-Петербург)

Лешкевич И.А. (Москва)

Мазитова Л.П. (Москва)

Махмудов О.С. (Ташкент, Узбекистан)

Михельсон В.А. (Москва)

Муталов А.Г. (Уфа)

Найговзина Н.Б. (Москва)

Никанорова М.Ю. (Москва)

Новиков П.В. (Москва)

Пивоваров Ю.П. (Москва)

Прошин В.А. (Москва)

Разумовский А.Ю. (Москва)

Рачинский С.В. (Москва)

Рокицкий М.Р. (Москва)

Семенов Б.Ф. (Москва)

Симаходский А.С. (Санкт-Петербург)

Степанов Э.А. (Москва)

Сударова О.А. (Москва)

Сухарев А.Г. (Москва)

Уварова Е.В. (Москва)

Халлманн Н. (Хельсинки, Финляндия)

Царегородцев А.Д. (Москва)

Шахбазян И.Е. (Москва)

Якушенко М.Н. (Нальчик)

Ясинский А.А. (Москва)

Яцук С.П. (Москва)

СОДЕРЖАНИЕ

	РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ
6	А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, И.В. Винярская, С.А. Валиуллина ИТОГИ, ЗАДАЧИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПЕДИАТРИИ
	СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
	А.Г. Грачева
9	ПОДГОТОВКА УЧАСТКОВЫХ ПЕДИАТРОВ — ОСНОВА ЭФФЕКТИВНОГО РАЗВИТИЯ АМБУЛАТОРНОЙ ПЕДИАТРИИ
12	В.И. Орел, Ю.С. Александрович, Е.Л. Володина, Е.Ю. Кузнецова, Д.Ю. Батраков, Н.А. Гурьева, П.В. Колобухов ПУТИ СНИЖЕНИЯ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ В КРУПНОЙ АГРОПРОМЫШЛЕННОЙ ОБЛАСТИ СЕВЕРО-ЗАПАДА РОССИИ НА ОСНОВЕ ПРОГРАММНО-ЦЕЛЕВОГО ПОДХОДА (ПО МАТЕРИАЛАМ ВОЛОГОДСКОЙ ОБЛАСТИ)
15	Ю.Ф. Исаков, В.И. Кулаков, Ю.И. Кучеров ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ: ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ
	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
	М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко, Е.В. Старовойтова
18	ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПРИ ОСТРОМ ГАСТРОЭНТЕРИТЕ У ДЕТЕЙ
	Л.П. Жаркова, И.В. Андреева
24	КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ИРБЕСАРТАНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
28	И.В. Писарева, О.В. Карасева, Л.М. Рошаль, С.В. Петричук, В.М. Шищенко, В.Ф. Письменский ЦИТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ АППЕНДИКУЛЯРНОМ ПЕРИТОНИТЕ У ДЕТЕЙ
32	Х. Шаевска, П. Дзехцаж, Й. Мрукович МЕТА-АНАЛИЗ: СМЕКТИТ ДИОКТАЭДРИЧЕСКИЙ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ
42	М.В. Нароган, Л.К. Баженова, Е.И. Капранова, Е.В. Мельникова, Н.А. Белоусова ПОСТГИПОКСИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ
48	Г.Ф. Семенова, Е.В. Комарова, А.С. Потапов, А.В. Петрова, В.М. Шищенко, С.В. Петричук ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОСНОВНОГО ЭНЕРГООБМЕНА МИТОХОНДРИЙ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАПОРАМИ
	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
53	Е.М. Булатова, Н.М. Богданова СТАНОВЛЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В ФОРМИРОВАНИИ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ
	ЛЕКЦИИ
	П.Ф. Литвицкий
62	СИСТЕМА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ
71	О.А. Громова, В.Г. Ребров АЛГОРИТМ ВИТАМИННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ТЕХНОЛОГИЯ ПОВЫШЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ
77	Г.В. Яцык, И.А. Беляева КОРРЕКЦИЯ КИШЕЧНЫХ КОЛИК У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА
	ОБМЕН ОПЫТОМ
81	И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян КОРРЕКЦИЯ ПРОБИОТИКАМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА
85	И.В. Макарова, О.В. Жиглинская, Е.А. Михайлова, В.Г. Сухорукова СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ЦЕТИРИЗИНА ДЖЕНЕРИКА (ПРОИЗВОДСТВО ЭГИС, ВЕНГРИЯ) И ОРИГИНАЛЬНОГО В ФОРМЕ КАПЕЛЬ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
89	С.В. Бельмер, Н.Е. Шиголева, А.И. Хавкин, А.В. Горелов, С.Ф. Блат и соавт. ПРОБИОТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОГО ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ
	КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ
94	Е.И. Алексеева, С.С. Акулова, Е.Л. Семикина, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИТУКСИМАБА У БОЛЬНОЙ СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮНОШЕСКОГО АРТРИТА, РЕФРАКТЕРНОГО К ТЕРАПИИ ТРАДИЦИОННЫМИ ИММУНОДЕПРЕССАНТАМИ И БЛОКАТОРАМИ ФНО-α
101	Т.М. Бзарова, Е.И. Алексеева, С.С. Акулова СЛУЧАЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ПРОТЕКАВШЕЙ ПОД МАСКОЙ СИСТЕМНОГО ВАРИАНТА ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА
107	Г.В. Яцык, Т.Э. Боровик, М.Д. Митиш, Т.В. Бушуева, Е.П. Бомбардинова ГАЛАКТОЗЕМИЯ У НОВОРОЖДЕННОГО
	КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ
112	М.В. Нароган, Е.В. Сюткина, Г.В. Яцык ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН И УВЕЛИЧЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ
113	Л.А. Теммюева, М.Н. Якушенко, И.В. Боев КЛИНИЧЕСКИЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
114	Е.В. Комарова, А.С. Потапов, Н.В. Журкова, О.Б. Кондакова ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН ВОЗНИКНОВЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ У ДЕТЕЙ
116	С.В. Мальцев, А.Б. Полетаев, Г.Ш. Мансурова ЕСТЕСТВЕННЫЕ АУТОАНТИТЕЛА К ПОЧЕЧНЫМ АНТИГЕНАМ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ
117	А.М. Мамедьяров, Л.С. Намазова, Л.М. Кузенкова, Р.М. Торшхоева, Э.И. Пильгуй ОЦЕНКА РОЛИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И ТЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
119	МАТЕРИАЛЫ XI КОНФЕРЕНЦИИ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
122	ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ ВСЕСОЮЗНОМУ ОБЩЕСТВУ ДЕТСКИХ ВРАЧЕЙ — СОЮЗУ ПЕДИАТРОВ РОССИИ — 80 ЛЕТ!
	ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ
123	Г.Л. Микиртичан НИКОЛАЙ АЛЕКСЕЕВИЧ ТОЛЬСКИЙ. К 175-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
	ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ
127	ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ
	ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ
128	ИГОРЬ МИХАЙЛОВИЧ ВОРОНЦОВ



ОДОБРЕНО СОЮЗОМ
ПЕДИАТРОВ РОССИИ



СМЕКТА - ПОБЕДИТЕЛЬ ПРОГРАММЫ
«СУПЕРБРЕНД-2005»

СМЕКТА



При диарее СМЕКТА для быстрого эффекта

Полную информацию о препарате, побочных действиях и противопоказаниях смотрите в инструкции по применению или обращайтесь к врачу



Бофур Ипсен Фарма – Россия – 109147 Москва – ул. Таганская, 19
Тел.: + 7 495 258 54 00 – Факс: + 7 495 258 54 01

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.

Deputy editors-in-chief

Alekseyeva Ye.I., Albitsky V.Yu.

Research editors

Kirgizov I.V., Litvitsky P.F.,

Sergyeyeva T.V., Sereda Ye.V.

Editorial secretary

Surkov A.G.

Secretaries-general

Antonova Ye.V., Bakradze M.D.,

Kovanova N.N., Vinyarskaya I.V.

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Phone: (495) 132-30-43

Correspondence address

Nº 2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 117991

Phone: (495) 967-15-66

Fax: (495) 134-70-01

e-mail: vsp@nczd.ru

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

Editorial board

Akoyev Yu.S.
Alexandrov A.Ye.
Bakanov M.I.
Balabolkin I.I.
Baeva L.S.
Borovik T.Ye.
Botvinieva V.V.
Vaganov N.N.
Volgina S.Ya.
Volkov I.K.
Garaschenko T.I.
Geppe N.A.
Gorelov A.V.
Gorelova J.Yu.
Dvoryakovskiy I.V.
Doskin V.A.
Zorkin S.N.
Kon I.Yu.
Korovina N.A.
Korotkiy N.G.
Korsunskiy A.A.
Kuchma V.R.
Lev N.S.
Lilyin Ye.T.
Lukina O.F.
Lyiskina G.A.
Lyitkina I.N.
Maslova O.I.
Mikirtychyan G.L.
Namazova L.S.

Nisievlch L.L.
Orel V.I.
Peterkova V.A.
Polunina N.V.
Potapov A.S.
Reviakina V.A.
Rimarchuk G.V.
Roshal L.M.
Rumyantsev A.G.
Riumina I.I.
Samsyigina G.A.
Semikina Ye.L.
Sentzova T.B.
Smirnov I.Ye.
Sukhareva L.M.
Talalayev A.G.
Tatochenko V.K.
Timofeeva A.G.
Uchaikin V.F.
Chicherin L.P.
Chumakova O.V.
Sharapova O.V.
Shakhgildyan I.V.
Shiliayev R.R.
Shkolnikova M.A.
Shcherbakov P.L.
Erdess S.I.
Yuryev V.K.
Yakovleva T.V.
Yatsiyk G.V.

Drafting committee

Accerblum X. (Helsinki, Finland)
Aksienova V.A. (Moscow)
Balikin V.F. (Ivanovo)
Baranov K.N. (Moscow)
Beloborodova N.V. (Moscow)
Bogomyilsky M.R. (Moscow)
Bochkov N.P. (Moscow)
Botviniev O.K. (Moscow)
Bransky D. (Jerusalem, Israel)
Valiullina S.A. (Moscow)
Vetrov V.P. (Moscow)
Volkov A.I. (Nizhniy Novgorod)
Voloshin V.M. (Moscow)
Vorontsov I.M. (St. Petersburg)
Vuikhrstiuk O.F. (Moscow)
Demlin 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)

Kornushin M.A. (Moscow)
Korostovtsev D.S. (St. Petersburg)
Krasnov M.V. (Tcheboksary)
Lapin Yu.Ye. (Moscow)
Levanovich V.V. (St. Petersburg)
Leshkevich I.A. (Moscow)
Mazitova L.P. (Moscow)
Makhmudov O.S. (Tashkent, Uzbekistan)
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. (Naichik)
Yasinsky A.A. (Moscow)
Yatsiyk S.P. (Moscow)

Publisher

000 Publishing group «GEOTAR-Media»
4, Rossolimo street, Moscow, 119021
tel./fax: (495) 101-39-07

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 «Art-Press», № 11, Lyublinskaya
street, Scherbinka, Moscow region, 142172

Edition 5000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»

For natural persons 82574

For juridical persons 82575

CURRENT PEDIATRICS / 2007/ volume 6/ № 3

CONTENT

	EDITORIALS
6	A.A. Baranov, V.Yu. Albitsky, I.V. Vinyarskaya, S.A. Valiullina STUDYING QUALITY OF LIFE IN DOMESTIC PEDIATRICS: RESULTS, GOALS AND STUDY PROSPECTS
	ASPECT OF SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE
9	A.G. Gracheva EDUCATION OF DISTRICT PEDIATRICIANS IS THE BASIS OF EFFICIENT OUTPATIENT PEDIATRICS DEVELOPMENT
12	V.I. Orel, Yu.S. Alexandrovich, Ye.L. Vologdina, Ye.Yu. Kuznetsova, D.Yu. Batrakov, N.A. Gur'eva, P.V. Kolobukhov WAYS TO DECREASE INFANT MORTALITY IN A LARGE AGRO-INDUSTRIAL REGION IN RUSSIAN NORTH-WEST BASED ON A PROGRAMMED GOAL-ORIENTED APPROACH (MATERIALS FROM VOLOGDA REGION)
15	Yu.F. Isakov, V.I. Kulakov, Yu.I. Kucherov CONGENITAL MALFORMATIONS: PRENATAL DIAGNOSTICS AND NOVEL CONCEPTION OF MEDICAL HELP TO NEWBORNS
	ORIGINAL ARTICLES
18	M.D. Bakradze, V.K. Tatochenko, Ye.V. Starovoytova DIAGNOSTICS AND THERAPY IN CHILDREN'S ACUTE GASTROENTERITIS
24	L.P. Zharkova, I.V. Andreyeva EFFICACY AND SAFE USE OF SPECIFIC ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST IRBESARTAN FOR CURING ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN AND TEENAGERS: A CLINICAL STUDY
28	I.V. Pisareva, O.V. Karasiova, L.M. Roshal', S.V. Petrichuk, V.M. Shishchenko, V.F. Pis'mensky CYTOCHEMICAL EVALUATION OF THE RUN OF THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AMONG CHILDREN, SUFFERING FROM APPENDICULAR PERITONITIS
32	H. Szajewska, P. Dziechciarz, J. Mrukowicz META-ANALYSIS: SMECTITE IN THE TREATMENT OF ACUTE INFECTIOUS DIARRHOEA IN CHILDREN
42	M.V. Narogan, L.K. Bazhenova, Ye.I. Kapranova, Ye.V. Mel'nikova, N.A. Belousova POST-HYPOXIC DYSFUNCTION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN NEWBORN CHILDREN
48	G.F. Semionova, Ye.V. Komarova, A.S. Potapov, A.V. Petrova, V.M. Shishchenko, S.V. Petrichuk INFORMATIVE ENERGY EXCHANGE OF PERIPHERAL LYMPHOCYTE BLOOD MITOCHONDRIA IN CHILDREN WITH CHRONIC CONSTIPATION
	LITERATURE REVIEW
53	Ye.M. Bulatova, N.M. Bogdanova GENERATION OF GUT ORGANISMS IN POSTNATAL PERIOD AND ITS SIGNIFICANCE IN FORMATION OF ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE AND IMMUNOLOGICAL TOLERANCE
	LECTURES
62	P.F. Litvitsky IMMUNOBIOLOGICAL CONTROL SYSTEM AND IMMUNOPATHOLOGICAL SYNDROMES
71	O.A. Gromova, V.G. Rebrov VITAMIN PREVENTIVE ALGORITHM FOR CHILDREN WITH ACUTE RESPIRATORY DISEASES: TECHNOLOGY OF INCREASING NON-SPECIFIC RESISTANCE
77	G.V. Yatsyk, I.A. Belyayeva CORRECTION OF INTESTINAL COLIC IN INFANTS
	EXCHANGE OF EXPERIENCE
81	I.N. Zakharova, N.G. Sugyan PROBIOTIC CORRECTION OF GASTROINTESTINAL TRACT DYSFUNCTIONS IN INFANTS
85	I.V. Makarova, O.V. Zhiglinskaya, Ye.A. Mikhailova, V.G. Sukhorukova COMPARATIVE EFFICACY OF CETIRIZINE GENERIC (MANUFACTURED BY EGIS, HUNGARY) AND ORIGINAL IN THE FORM OF DROPS IN COMPLEX TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN INFANTS
89	S.V. Bel'mer, N.Ye. Shchigoleva, A.I. Khavkin, A.V. Gorelov, S.F. Blat et al. PROBIOTIC CORRECTION OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED INTESTINAL DYSBACTERIOSIS IN CHILDREN
	CLINICAL OBSERVATIONS
94	Ye.I. Alexeyeva, S.S. Akulova, Ye.L. Semikina, T.M. Bzarova, K.B. Isaeva RITUXIMAB EFFICACY IN TREATING SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS REFRACTORY TO TRADITIONAL IMMUNOSUPPRESSANT AND TNF-α BLOCKER THERAPY
101	T.M. Bzarova, Ye.I. Alekseyeva, S.S. Akulova A CASE OF EPSTEIN-BARR VIRAL INFECTION PROCEEDED UNDER THE MASK OF THE SYSTEMIC VARIANT OF THE JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS
107	G.V. Yatsyk, T.E. Borovik, M.D. Mitish, T.V. Bushueva, Ye.P. Bombardirova GALACTOSEMIA IN NEWBORN CHILDREN
	SHORT MESSAGES
112	M.V. Narogan, Ye.V. Syutkina, G.V. Yatsyk ENERGY EXCHANGE AND WEIGHT INCREASE IN PREMATURE BABIES
113	L.A. Temmoyeva, M.N. Yakushenko, I.V. Boev CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL CHANGES IN CHILDREN WITH GASTROINTESTINAL PATHOLOGIES
114	Ye.V. Komarova, A.S. Potapov, N.V. Zhurkova, O.B. Kondakova CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AS A CAUSE OF CHRONIC CONSTIPATION IN CHILDREN
116	S.V. Maltsev, A.B. Poletayev, G.Sh. Mansurova NATURAL AUTOANTIBODIES FOR KIDNEY ANTIGENS AS PREDICTING FACTOR OF PYELONEFRITIS DEVELOPING IN CHILDREN
117	A.M. Mamedyarov, L.S. Namazova, L.M. Kuzenkova, R.M. Torshkhoyeva, E.I. Pil'gui ROLE OF PSYCHO-EMOTIVE FACTORS IN BRONCHIAL ASTHMA DEVELOPMENT AND COURSE IN CHILDREN AND TEENAGERS
119	PROCEEDINGS OF THE XITH CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
122	THE 80TH ANNIVERSARY OF ALL-UNION SOCIETY OF THE PEDIATRICIANS — THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA!
	HISTORY OF PEDIATRICS
123	G.L. Mikirtichan NIKOLAI ALEXEYEVICH TOL'SKY. TO COMMEMORATE THE 175TH ANNIVERSARY
	INFORMATION FOR AUTHORS
127	RULES FOR PUBLICATIONS REGISTRATION
	IN MEMORY OF
128	IGOR' MIHAILOVICH VORONTSOV

А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, И.В. Винярская, С.А. Валиуллина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Итоги, задачи и перспективы изучения качества жизни в отечественной педиатрии

В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ В РОССИИ ПРЕДПРИЯТО ИНТЕНСИВНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ (КЖ) ДЕТЕЙ, КАК В КЛИНИЧЕСКОЙ, ТАК И СОЦИАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИИ. В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ПО КОТОРЫМ ПРОХОДЯТ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЯ КЖ. В СОЦИАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИИ ОНИ НАПРАВЛЕНЫ НА ИЗУЧЕНИЕ КЖ РАЗЛИЧНЫХ КОНТИНГЕНТОВ ДЕТЕЙ; РАЗРАБОТКУ СТАНДАРТОВ КЖ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА, ПОЛА, СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ; ВЫЯВЛЕНИЕ РЕГИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ КЖ; ИССЛЕДОВАНИЕ ЭТОГО ПОКАЗАТЕЛЯ У ДЕТЕЙ-ИНВАЛИДОВ, ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ СОЦИАЛЬНЫХ ГРУПП, А ТАКЖЕ — НА ОЦЕНКУ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ В ПЕДИАТРИИ. В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ОСНОВНОЕ ВНИМАНИЕ ОБРАЩЕНО НА ОЦЕНКУ ВЛИЯНИЯ БОЛЕЗНИ НА КЖ РЕБЕНКА, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ И ФАРМАКОЭКОНОМИКУ. В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПО ОСНОВНЫМ НАПРАВЛЕНИЯМ, А ТАКЖЕ АКТУАЛЬНЫЕ ЗАДАЧИ НА БЛИЖАЙШЕЕ ВРЕМЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

6

Контактная информация:

Баранов Александр Александрович,
академик РАМН, доктор медицинских наук,
профессор, директор Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-70-01
Статья поступила 21.03.2007 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

Несмотря на то, что изучение качества жизни (КЖ) детей, связанного со здоровьем, в России началось гораздо позже, чем за рубежом, и по количеству исследований, и по внедрению их результатов в практику наши ученые отстают от иностранных коллег, все же можно признать, что в последние два года произошел сдвиг в этом направлении. В связи с созданием в 2004 г. лаборатории проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения в Научном центре здоровья детей РАМН в разных регионах России началось активное изучение качества жизни, как в клинической, так и в социальной педиатрии. При этом отечественное направление с самого начала имеет свои особенности. Оценка КЖ не ограничивается только отдельными исследованиями при конкретной нозологии, а характеризуется комплексным подходом к проблеме, свойственным отечественной педиатрии; обследованием не только больных, но и здоровых детей; оценкой различных факторов, влияющих на качество жизни.

В настоящее время изучение КЖ в педиатрии проводится по нескольким основным направлениям.

Главное из них — это медико-социальные исследования, которые, в свою очередь, содержат несколько разделов.

1. Оценку КЖ различных контингентов детей, разработку стандартов этого критерия с учетом демографических и медико-биологических показателей.

По результатам проведенного в Москве исследования разработаны критерии КЖ детей школьного возраста. Установлено, что все дети, независимо от возраста, оценивают физическое и социальное функционирование выше, чем

A.A. Baranov, V.Yu. Albitsky, I.V. Vinyarskaya,
S.A. Valiullina

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

**Studying quality of life
in domestic pediatrics:
results, goals and study
prospects**

IN THE RECENT YEARS, BOTH CLINICAL AND SOCIAL PEDIATRICS HAVE BEEN INTENSIVELY STUDYING QUALITY OF LIFE OF CHILDREN. THE ARTICLE DISCUSSES THE MAIN TRENDS OF QUALITY OF LIFE INDICATORS STUDY. IN SOCIAL PEDIATRICS, THEY ARE ORIENTED AT STUDYING QUALITY OF LIFE OF DIFFERENT SEGMENTS OF CHILDREN; DEVELOPMENT OF QUALITY OF LIFE STANDARDS DEPENDING ON THE GENDER, AGE, HEALTH; REGIONAL PECULIARITIES OF QUALITY OF LIFE; STUDY OF THE INDICATOR IN DISABLED CHILDREN, CHILDREN FROM DIFFERENT SOCIAL GROUPS, AND AT THE EFFICIENCY EVALUATION OF PREVENTIVE MEASURES IN PEDIATRICS. IN THE CLINICAL STUDIES, THE PREVALENT ATTENTION GOES TO THE ESTIMATION OF HOW THE DISEASE IMPACTS QUALITY OF LIFE OF CHILDREN, HOW EFFICIENT THE TREATMENT IS, AND FOCUSES ON PHARMAECONOMICS. THE ARTICLE LISTS THE RESULTS FOR THE MAJOR TRENDS AND THE SIGNIFICANT TASKS FOR THE NEAREST FUTURE.

KEY WORDS: QUALITY OF LIFE, MEDICO-SOCIAL STUDY, CLINICAL STUDY.

эмоциональное и школьное. Это свидетельствует о необходимости широкого внедрения методов психологической коррекции, актуальности работы в школах психологов, так как эмоциональные нарушения способствуют развитию соматических заболеваний. Особенно низкие значения эмоционального функционирования выявлены у подростков 13–18 лет, что характерно для этого возраста. Это требует особенно пристального наблюдения за данным контингентом детей с учетом высокого распространения у них не только психосоматических заболеваний, но и девиантных форм поведения.

Исследование показало также, что уровень КЖ зависит от состояния здоровья детей. Так, было установлено, что у школьников с I группой здоровья показатели КЖ выше, чем у детей со II и, особенно, III группой здоровья. Это открывает большие перспективы использования критерия КЖ в комплексной оценке состояния здоровья детей при проведении массовых осмотров, а также в процессе индивидуального мониторинга здоровья ребенка [1].

В рамках данного проекта также оценивается влияние социально-психологических и экономических факторов на КЖ детей. Аналогичные исследования начаты у детей раннего и дошкольного возраста.

2. Определение региональных особенностей КЖ.

В настоящее время получены результаты пилотного исследования по группе здоровых подростков в возрасте 13–18 лет, проживающих в различных регионах России (Калининград, Тверь, Москва, Уфа, Иркутск, Чита, Владивосток). Установлено, что показатели КЖ не имеют выраженных региональных особенностей. Это опровергает распространенное мнение о существенном влиянии материально-экономических факторов на качество жизни детей, связанное со здоровьем [2].

3. Изучение качества жизни детей-инвалидов.

Оценка этого показателя необходима для разработки индивидуальных программ реабилитации и определения их эффективности, а также уровня социальной адаптации инвалидов. На данный момент получены результаты КЖ жизни подростков-инвалидов, которые значительно отличаются в худшую сторону от показателей здоровых детей. У подростков-инвалидов в первую очередь страдает функционирование в школе, физическое и эмоциональное здоровье. В то же время параметры социального функционирования сохраняются на достаточно высоком уровне, что свидетельствует о значительном потенциале адаптации детей-инвалидов и является важным резервом их реабилитации.

Исследование показало наличие существенных различий в качестве жизни подростков-инвалидов при различных заболеваниях, что зависит от особенностей самого заболевания и длительности пребывания на инвалидности. Установлено, что самые высокие показатели КЖ, сравнимые с таковыми у здоровых детей, имеют подростки с сахарным диабетом, а самые низкие — с бронхиальной астмой и заболеваниями нервной системы. В результате исследования выявлено, что основным параметром, определяющим КЖ подростков-инвалидов, является уровень эмоционального функционирования. Это указывает на необходимость проведения не только физических, но и психологических методов реабилитации [3]. Начаты также исследования региональных особенностей КЖ детей-инвалидов.

4. Изучение качества жизни детей из разных социальных групп.

Это новое и перспективное направление исследований. В рамках данного направления проведено изучение этого показателя у детей раннего возраста из семей мигрантов.

Установлено, что значимых различий в ответах родителей-мигрантов и родителей, постоянно проживающих на изучаемой территории, не выявлено. Исключением является лишь показатель семейного окружения. В то же время, по мнению педиатров, наблюдавших детей из семей мигрантов, их качество жизни значительно хуже, чем считают их родители. Между оценками родителей, постоянно проживающих на данной территории, и наблюдающих их детей педиатров разногласий не обнаружено. Указанный факт может свидетельствовать либо о завышенной оценке КЖ детей родителями-мигрантами, либо о недостаточной информированности педиатров о благополучии данного контингента детей или их предвзятом отношении [4].

5. Оценка эффективности профилактических мероприятий.

В рамках данного направления исследований проведена оценка эффективности работы школ, содействующих здоровью, на основе изучения критерия КЖ. В этих учебных заведениях хотя и используется многокомпонентная модель, состоящая из нескольких видов здоровьесберегающих технологий, на практике приоритетной является, как правило, одна или две. В результате исследования установлено, что в школах с приоритетным медицинским направлением учащиеся имеют более высокие показатели такого параметра КЖ, как физическое функционирование. В отличие от этого у детей, обучающихся в школах с приоритетным социально-психологическим направлением, отмечается высокий уровень психосоциального здоровья. Проведенное исследование показало, что здоровьесберегающие технологии, используемые в школах, способствуют повышению качества жизни учащихся. Вместе с тем, необходим комплексный подход к проведению оздоровительных мероприятий, который позволит улучшить как физическое, психосоциальное здоровье детей. Таким образом, результаты изучения КЖ школьников, обучающихся в школах, содействующих здоровью, подтвердили, что данный показатель может использоваться как критерий эффективности проводимых профилактических мероприятий.

Другой важный раздел работы — проведение клинических исследований, также включающих в себя несколько направлений.

В настоящее время активно изучается влияние различных заболеваний на КЖ детей. Это позволит оценить индивидуальную реакцию ребенка на болезнь, степень его дезадаптации, закономерности изменения показателя КЖ в зависимости от нозологической формы, а также на разных стадиях болезни.

В тесной взаимосвязи с указанным выше направлением проводится изучение возможностей использования показателя КЖ в качестве метода оценки эффективности проводимой терапии и ее оптимальной коррекции. Это исключительно важная задача, так как врачи смогут опираться не только на классические медицинские показатели эффективности лечения, но и на мнение самого больного, оценка которого проводится количественно [5]. Оценка КЖ в клинических исследованиях проводится в настоящее время у детей с аллергическими, ревматическими, кардиологическими, гастроэнтерологическими, эндокринологическими и другими заболеваниями.

Грамотное, соответствующее международным требованиям изучение качества жизни невозможно без соблюдения требований стандартов. Именно в связи с этим проводится активная работа по совершенствованию методологии и расширению базы данных инструментов оценки КЖ у детей.

Впервые в России создана русская версия опросника QUALIN для изучения качества жизни детей раннего возраста, которая уже апробирована и применяется в нескольких исследованиях. Кроме того, созданы русские версии специфических модулей опросника PedsQL — ревматологического, кардиологического, бронхиальной астмы, сахарного диабета, а также модуля удовлетворенности медицинским обслуживанием. Все это значительно расширяет арсенал инструментов изучения КЖ, а значит, и возможности исследователей.

Таким образом, большинство направлений оценки КЖ детей в настоящее время в той или иной степени развиваются в отечественной педиатрии. В то же время, актуальными остаются задачи по:

- изучению возможностей внедрения показателя качества жизни как дополнительного критерия в комплексную оценку состояния здоровья детей;
- обоснованию необходимости включения показателя КЖ в стандарты оказания медицинской помощи как критерия оценки эффективности лечебных и реабилитационных мероприятий;
- изучению прогностических возможностей показателя КЖ: с одной стороны, как скрининговой методики для раннего выявления нарушений здоровья, а с другой, для оценки прогноза хронического заболевания;
- использованию показателя качества жизни в проведении фармакоэкономических расчетов;
- дальнейшему расширению арсенала инструментов изучения КЖ детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Валиуллина С.А., Винярская И.В., Митраков А.В. и др. Оценка качества жизни московских школьников // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2005. — № 3. — С. 32–33.
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Валиуллина С.А. и др. Методы определения и показатели качества жизни детей подросткового возраста. Пособие для врачей. — М., 2005. — 30 с.
3. Мочалова Е.К. Медико-социальная характеристика и качество жизни подростков-инвалидов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 22 с.
4. Нечаева Н.В. Состояние здоровья и качество жизни детей раннего возраста из семей мигрантов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 24 с.
5. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в медицине и педиатрии // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 7–12.

Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины



Рональд Росс

В 2007 г. — 150 лет со дня рождения Рональда РОССА (1857–1932)

Рональд Росс родился в Алморе (Непал), в семье офицера британской армии. В 1874 г. он по настоянию отца поступил в медицинский колледж при больнице св. Варфоломея в Лондоне, спустя 5 лет закончил его, и начал работать медиком в британской организации «Медицинская служба Индии». В Индии самой распространенной болезнью была малярия. Ученый решил заняться изучением причин ее появления. Для этого во время своего первого отпуска в Англию (в 1888 г.) он получил диплом по здравоохранению и прослушал курс бактериологии. В 1889 г. он вернулся в Индию и приступил к исследованию крови больных малярией с помощью микроскопа. В 1880 г. Шарль Лаверан обнаружил, что малярия вызывается одноклеточным парази-

том — плазмодием. В то же время были изучены стадии бесполого размножения плазмодиев у человека, однако не был выяснен путь заражения малярией. Росс усомнился в господствующей тогда теории, согласно которой заражение происходит через воздух (особенно в болотистых местах), и написал несколько статей, в которых пытался доказать, что малярия обусловлена накоплением в крови кишечных ядов. Росс не признавал тогда плазмодиевую теорию Лаверана, поскольку первые статьи, которые он прочитал в Индии, были написаны исследователями, не обнаружившими этих паразитов.

Во время второго отпуска в Англию (в 1894 г.) исследователь встретился с Патриком Мэнсоном, показавшим ему обнаруженных Лавераном плазмодиев в крови больных малярией. Мэнсон, работавший врачом и паразитологом, доказал, что слоновость, или элевантиаз, вызывается червями-паразитами, личинки которых передаются человеку при укусах комаров. Мэнсон сообщил Россу свое предположение о том, что малярия также может передаваться при комариных укусах, однако он не мог это доказать. «Это предположение сразу сильно заинтересовало меня, — писал Росс впоследствии, — и я тут же решил тщательно исследовать его экспериментально по возвращении в Индию». Мэнсон одобрил его намерение и использовал свое влияние для того, чтобы убедить правительство послать Росса в Индию в будущем году.

В Секундерабаде Росс начал гистологические исследования комаров с целью найти у них плазмодиев. В течение двух лет Росс изучал обычных комаров и наконец в стенке желудка комара рода *Anopheles* обнаружил пигментированные цисты, сходные с плазмодиями, найденными Лавераном в крови

больных малярией. Предположение о том, что эти цисты были одной из форм плазмодиев, было подтверждено тщательными экспериментами. Росс не только отлавливал комаров, но также занимался их размножением для того, чтобы быть уверенным, что изначально возбудителя у них нет. После этого он давал им кровь больных малярией на разных стадиях заболевания и исследовал желудок комаров. Как писал он впоследствии, его вывод о том, что плазмодии созревают в организме комаров определенного вида, «решил проблему малярии... Дальнейшее направление работ стало совершенно ясным, и было очевидно, что наука и человечество одержали очередную победу».

В 1902 г. Россу была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине «за работу по малярии, в которой он показал, как возбудитель попадает в организм, и тем самым заложил основу для дальнейших успешных исследований в этой области и разработки методов борьбы с малярией».

Последние 20 лет своей профессиональной карьеры Р. посвятил эпидемиологии и профилактике малярии. Работая в Ливерпульской школе тропической медицины, британском военном министерстве и лондонском Институте тропической медицины Росса, созданном в 1926 г., он проводил ту мысль, что главным условием борьбы с малярией является уничтожение комаров. Его методы оказались эффективными в борьбе с этим заболеванием на Кубе и в других странах. Спустя несколько десятилетий, когда Пауль Мюллер изобрел ДДТ, эти методы стали еще более действенными.

В 1889 г. Росс женился на Розе Бесси Блоксем. В семье у них было два сына и две дочери. 16 сентября 1932 г. после продолжительной болезни Росс скончался в лондонском институте, носящем его имя.

А.Г. Грачева

Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

Подготовка участковых педиатров — основа эффективного развития амбулаторной педиатрии

В ПОСЛЕДНИЕ ДЕСЯТИЛЕТИЯ НА ФОНЕ СРЕМИТЕЛЬНОГО РАЗВИТИЯ СТАЦИОНАРНОЙ (СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ) ПЕДИАТРИИ ОТЧЕТЛИВО ПРОЯВЛЯЕТСЯ ОТСТАВАНИЕ АМБУЛАТОРНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ. ОДНИМ ИЗ СПОСОБОВ УСТРАНЕНИЯ ПОДОБНЫХ НЕГАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ, ПОМИМО ПОВЫШЕНИЯ ОПЛАТЫ ТРУДА И ВНЕДРЕНИЯ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, ЯВЛЯЕТСЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОСЛЕВУЗОВСКОЙ ПОДГОТОВКИ ПЕДИАТРОВ. ПОСЛЕДНЯЯ МОЖЕТ СКЛАДЫВАТЬСЯ КАК ИЗ БЕЗОТЛАГАТЕЛЬНЫХ МЕР (ВВЕДЕНИЕ ДВУХ ПРОГРАММ В ОДНОГОДИЧНОЙ ИНТЕРНАТУРЕ), ТАК И ПРОЛОНГИРОВАННЫХ (ДВУХГОДИЧНАЯ ИНТЕРНАТУРА, ВВЕДЕНИЕ СПЕЦИАЛЬНОСТИ УЧАСТКОВЫЙ ВРАЧ-ПЕДИАТР). ВСЕ ЭТО БУДЕТ СОДЕЙСТВОВАТЬ УКРЕПЛЕНИЮ ПРИОРИТЕТА ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЫ, КОТОРАЯ В XX ВЕКЕ ЧЕРЕЗ СИСТЕМУ ДЕТСКИХ ПОЛИКЛИНИК И ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ НА ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ФАКУЛЬТЕТАХ СОЗДАЛА ВПЕРВЫЕ В МИРОВОЙ ПРАКТИКЕ МАСШТАБНУЮ ПЕДИАТРИЧЕСКУЮ СЛУЖБУ, ДОКАЗАВШУЮ СВОЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕНТАБЕЛЬНОСТЬ ПО СРАВНЕНИЮ СО СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПЕДИАТРИЕЙ ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ СЛУЖБА, ПОСЛЕВУЗОВСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ПЕДИАТРОВ.

Контактная информация:

Грачева Антонина Георгиевна,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры поликлинической
педиатрии Российской медицинской
академии последиplomного образования,
Заслуженный работник высшей школы
Российской Федерации
Адрес: 123995, Москва,
ул. Баррикадная, д. 2/1, корп. 1,
тел. (495) 486-57-56
Статья поступила 11.09.2006 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

В настоящее время идет активная реализация Национальной программы «Здоровье» и обсуждение ее первых результатов. Это нацелено, прежде всего, на решение актуальных проблем участковой службы, в том числе — педиатрической. К числу наиболее важных относятся закрепление кадров путем повышения оплаты их труда; развитие и внедрение современных лечебно-профилактических технологий; совершенствование подготовки медицинских кадров для работы в первичном звене. Именно должным образом подготовленные участковые врачи призваны обеспечить оптимальный уровень медицинской помощи населению, которая только в 15–20% пользуется стационарами — остальное, в значительной мере, выполняет амбулаторно-поликлиническая сеть.

Вместе с тем, складывающаяся вокруг этих проблем обстановка вызывает серьезную озабоченность. Так, на фоне повышенного внимания к первому разделу указанных задач и массового потока публикаций, направленных на реализацию второй позиции (т.е. на разработку и внедрение предложений по развитию современных технологий), практически отсутствует обсуждение проблемы готовности участковых врачей к работе в новых условиях. А именно от этого, в конечном итоге, зависит реализация многих поставленных задач. В связи с этим, заведующие кафедрами (курсами) поликлинической педиатрии Российской Федерации на февральском семинаре 2006 г. в Москве сформировали предложения по этой важнейшей проблеме.

Главное среди них — необходимость безотлагательных изменений в системе послевузовской подготовки педиатров в интернатуре: характер обучения в одногодичной интернатуре следует максимально приблизить к практическим, «производственным» условиям, в которых предстоит работать выпускнику факультета. Проблема заключается в том, что после окончания педиатрического факультета, получая единую специальность «Педиатрия», часть врачей трудоустраивается на

A.G. Gracheva

Russian Medical Academy of Postgraduate Education,
Moscow

**Education of district
pediatricians is the basis
of efficient outpatient
pediatrics development**

IN THE RECENT DECADES, THE WAY OUTPATIENT PEDIATRICS HAS LAGGED BEHIND AS OPPOSED TO THE RAPID DEVELOPMENT OF STATIONARY (SPECIALIZED) PEDIATRICS HAS BECOME ESPECIALLY APPARENT. ONE OF THE WAYS TO ELIMINATE SUCH NEGATIVE TRENDS, APART FROM SALARY RAISES AND ADVANCEMENT OF NEW TECHNOLOGIES, IS THE IMPROVEMENT OF POST-GRADUATE PEDIATRIC EDUCATION. THE LATTER MAY INCLUDE BOTH IMMEDIATE (LAUNCH OF TWO CURRICULA FOR A ONE-YEAR INTERNSHIP) AND PROLONGED MEASURES (TWO-YEAR INTERNSHIP, LAUNCH OF A NEW MAJOR «DISTRICT PEDIATRICIAN»). THIS WILL ENHANCE THE PRIORITY OF NATIONAL MEDICINE WHICH WAS THE WORLDWIDE PIONEER IN ESTABLISHING AN EFFICIENT AND COST EFFECTIVE (COMPARED TO SPECIALIZED PEDIATRICS ABROAD) LARGE-SCALE PEDIATRIC SERVICE IN THE 20TH CENTURY THROUGH A SYSTEM OF CHILDREN'S CLINICS AND EDUCATION OF DOCTORS AT THE DEPARTMENTS OF PEDIATRICS.

KEY WORDS: PEDIATRIC SERVICE, POST-GRADUATE PEDIATRIC EDUCATION.

должность «участковый врач-педиатр», другая — врач-педиатр («больничный ординатор»). Функциональные обязанности этих должностей, как и условия их работы, существенно различаются. Следовательно, различным должно быть и содержание их подготовки в интернатуре, как форме первичной специализации начинающих врачей. Следовательно, интернатура должна быть выстроена адекватно их должностным обязанностям по двум программам: как по поликлинической педиатрии так и по госпитальной. В настоящее время подготовка осуществляется по единой программе, где проблемы поликлинической педиатрии занимают лишь 15–20% времени. Остальное ориентировано на проблемы госпитальной педиатрии. Если подобное «госпитальное лидерство» при базовом — вузовском — обучении оправдано (создается необходимый клинический фундамент и для будущего участкового врача), то при первичной специализации (в интернатуре) оно теряет целесообразность. Более того, преимущественная работа в госпитальных условиях создает у начинающего врача «госпитальный менталитет». Подобное обстоятельство имеет пагубные последствия. Прежде всего, выпускник стремится работать в привычной госпитальной обстановке, а в стационарах, как правило, находятся дети с тяжелым течением болезней, что привлекает внимание молодого врача именно к таким формам болезни и снижает, тем самым, ответственное отношение к ее начальным и легким проявлениям. Это, применительно к детям раннего возраста в амбулаторных условиях, нередко чревато трагическими последствиями. Именно недостаточная готовность педиатров к работе с больными детьми в амбулаторных условиях является одной из причин высокой внегоспитальной младенческой смертности. Достаточно сказать, что на протяжении многих десятилетий в России треть детей первого года жизни погибает из-за невозможности получения квалифицированной специализированной врачебной помощи в стационарах [3]. Вот почему для выпускников педиатрического факультета, проходящих обучение в интернатуре по программе подготовки участкового врача, должна быть создана масштабная программа по поликлинической педиатрии, а для врачей-педиатров («больничных ординаторов») — адекватная программа по госпитальной педиатрии. Одновременно необходимо решать вопрос и о перспективных формах послевузовской подготовки педиатров к работе в первичном звене. Выход заключается в организации двухгодичной интернатуры. Подобное пролонгирование диктуется стремительной специализацией медицины, к которой должен быть готов начинающий врач поликлинической общей педиатрической практики. Он должен усвоить навыки по оказанию первичной медицинской помощи не только по всему спектру патологии детского возраста, но и по субпедиатрическому, узко специализированному профилю, а также быть готовым к решению многих задач социального и реабилитационного плана, организованного детства, подростковой медицины и прочее. Только подобная готовность позволит участковому педиатру восстановить утраченный статус — главной, центральной фигуры амбулаторно-поликлинической службы, имевший место до внедрения узкоспециализированной медицины в первичном звене. Этим самым участковый врач избавится от «диспетчерских» функций, что будет содействовать росту его авторитета у населения, а также росту его заработка и, следовательно, творческому росту и заинтересованности в своей должности. Пролонгирование интернатуры полностью соответствует зарубежному опыту, где послевузовская подготовка для работы в первичном звене рассчитана на несколько лет. Другая важная задача: ответственность, организация и контроль за работой интернов в должности участкового

врача-педиатра (вместе с часовой педагогической нагрузкой) должна быть передана кафедрам (курсам) поликлинической педиатрии вузов. Последнее позволит этим кафедрам приобрести профильный статус кафедр амбулаторной педиатрии, которые смогут обеспечить как подготовку выпускников по поликлинической педиатрии, так и интернов по этому профилю, не говоря уже об усовершенствовании работающих участковых педиатров. Подобная «многоукладность» кафедр наиболее целесообразна при малом числе студентов на педиатрическом факультете, так как только масштабная кафедра способна решать ответственные задачи по должной подготовке участковых педиатров для современной работы в учреждениях первичного звена. Таким образом, на завершающем этапе базовой, вузовской подготовки педиатров, и особенно затем — в интернатуре, ответственность за ее качество должна быть возложена на две основные кафедры: по госпитальной должности — на кафедру госпитальной педиатрии, по амбулаторной — на кафедру поликлинической педиатрии. Последняя обязана обеспечить методическое взаимодействие со специализированными кафедрами (курсами) в целях осуществления многогранности в подготовке участковых педиатров. Следует заметить, что в настоящее время накопился немалый опыт по формам подобного взаимодействия на лечебных факультетах ряда медицинских академий и университетов (Самара, Ставрополь, Ярославль и др.) [5]. Следует напомнить также, что на лечебных факультетах для подготовки врачей общей практики созданы даже новые профильные кафедры семейной медицины. На педиатрических факультетах решение подобных задач способны выполнить кафедры поликлинической педиатрии, которые за 20 лет функционирования доказали свою необходимость в системе подготовки педиатров. Это особенно значимо в современных условиях нарастания востребованности амбулаторно-поликлинической помощи детскому населению России. Не менее острой является проблема подготовки работающих участковых педиатров, способных качественно выполнять свои обязанности в новых условиях. Отражением этой потребности, по распоряжению Минздрава России, явилось создание типовой программы дополнительного профессионального образования участковых педиатров по педиатрии. Программа в ускоренные сроки разработана московскими специалистами РМАПО и РГМУ и рассчитана на 4-недельный цикл (144 ч). Эти циклы начали функционировать уже с 2006 г. Полезность этой акции бесспорна, особенно, если учесть, что из-за кадрового и финансового дефицита детские поликлиники практически были лишены возможности направлять врачей на усовершенствование в положенные сроки (раз в пять лет). Вместе с тем, информация из регионов свидетельствует о том, что и эта подготовка участковых педиатров уже фактически полностью отдана в распоряжение кафедр госпитального профиля, работающих только на стационарных базах. Все эти факты вызывают обоснованные возражения: главным организатором в проведении подобных циклов должны быть кафедры (учебные циклы) поликлинической педиатрии. Последние, работая на базах учреждений первичного звена, наиболее полно представляют себе проблемы и задачи участковой службы, а главное — издержки подготовки педиатров для работы на участке, которые в больничных условиях в необходимой мере освоить невозможно. Вместе с тем, следует заметить, что за короткий срок подобного усовершенствования (всего четыре недели) участковый педиатр успеет познакомиться только с разработками последних лет применительно к основной патологии детского возраста. Освоение навыков по оказанию узкоспециализированной помощи в

эти сроки, естественно, не выполнимо. Следовательно, невозможно и избавление от диспетчерских функций.

Для того, чтобы изменить эту ситуацию, некоторые территории несколько лет назад стали изыскивать новые формы послевузовской подготовки педиатров. Так, в Оренбурге по инициативе профессора С.Е. Лебедьковой, используя систему подготовки врача общей практики, разработанную коллективом авторов под руководством академика РАМН И.Н. Денисова и рассчитанную на 6 месяцев (864 ч), применили ее для послевузовской подготовки участковых педиатров общей практики [2]. Последнее стало возможным, благодаря поддержке городской администрации, что позволило проводить не единичную, а групповую подготовку педиатров детских поликлиник. Именно для группы подготовленных врачей возможно внесение изменений в структуру и организацию работы поликлиники — ради единственного врача общей педиатрической практики подобная сложная реорганизация нерентабельна. Естественно, реализация продолжительной групповой формы обучения в практических условиях с учетом производственной необходимости представляет немалые трудности и нуждается в определенной модификации. Поэтому, в ряде территорий используют в этих целях как сокращение цикла (до 3–4 мес, Ставрополь), так и очно-заочные циклы, выездные, двухэтапные и др. (Москва, Московская область, Новосибирск, Петрозаводск, Калужская область и др.) [5].

Следует подчеркнуть, что в Оренбурге за 5 лет функционирования новой системы последиplomной подготовки участковых педиатров удалось значительно улучшить основные показатели работы детских поликлиник города, в том числе уже к 2002 г. закрепить кадры и обеспечить ими полную укомплектованность участков детских поликлиник [4]. Однако, в дальнейшем, отсутствие федерального обоснования и утверждения этой новой формации участковых педиатров стало тормозом в их сохранении в отличие от врача общей практики (семейного врача). Последние имеют сертификат по соответствующей специальности, право на врачебную категорию, на учет стажа работы, расчет пенсии и проч., чего лишены участковые педиатры. В силу сказанного, среди профессоров-педиатров России, работающих в условиях первичного звена, стало формироваться убеждение в необходимости подготовки, выделения и утверждения специальности участкового врача-педиатра общей педиатрической практики через систему последиplomной специализации. Задача это сложная: нужно провести разработку большого числа и объема документов, их согласования с различными инстанциями, в том числе и по созданию программы интернатуры. С этой целью распоряжением Минздравсоцразвития РФ должна быть создана рабочая группа профессоров, знающих проблемы поликлинической педиатрии. Руководство этой группой следовало бы возглавить представителям поликлинических кафедр РГМУ — флагмана педиатрического образования России. Одновременно целесообразно предусмотреть включение в рабочую группу и профессоров поликлинических кафедр региональных ВУЗов, где имеют место дополнительные сложности и особенности по сравнению с РГМУ. Трудности этого процесса состоят еще и в том, что отдельные представители госпитальной («больничной») педиатрии не видят настоящей

необходимости в создании специальности — «Участковый педиатр общей практики». При этом выдвигается несколько аргументов. Один из них — «произойдет расчленение единой педиатрии, что приведет к ее разрушению и ослаблению». Подобный аргумент не выдерживает критики: после окончания педиатрического факультета постоянно происходит расчленение «единой педиатрии» по двум направлениям: педиатрия участковая и педиатрия госпитальная, и никаких «разрушений» от этого раздвоения не совершается, но преобразование должности участкового педиатра в «специальность» только улучшит подготовку этого врача и повысит престижность «общей педиатрии». Кстати, в условиях современного развития медицины именно госпитальная педиатрия давно уже «расчленяется» по многим необходимым направлениям. Это детская кардиология, пульмонология, гастроэнтерология, нефрология, гематология, не говоря уже о специальностях неонатология, эндокринология, аллергология, урология и др. Таким образом, именно в первичном звене сохраняется и развивается единая педиатрия и необходимо способствовать ее дальнейшему становлению. Другой аргумент оппонентов: «введение специальности «участковый педиатр» не позволит врачу с участка перейти на работу в стационар». Очевидна несостоятельность и этого аргумента. При необходимости участковый врач, после прохождения цикла специализации по госпитальной педиатрии может оформиться на работу в больницу и, наоборот, прежде чем с должности больничного ординатора перейти на должность участкового врача, нужна основательная специализация по поликлинической педиатрии. В противном случае, как показывают наблюдения последнего времени, когда еще действует разница в оплате труда, происходит подобный переход без специализации. Однако, трудности и неусвоенная специфика современной участковой работы не способствует закреплению этих кадров в первичном звене, а, главное, страдает качество работы этих неподготовленных врачей.

Таким образом, в последние десятилетия на фоне стремительного развития стационарной (специализированной) педиатрии отчетливо проявляется отставание амбулаторной педиатрической помощи. Одним из способов устранения подобных негативных процессов, помимо повышения оплаты труда и внедрения новых технологий, является совершенствование послевузовской подготовки педиатров. Последняя может складываться как из безотлагательных мер (введение двух программ в одногодичной интернатуре), так и пролонгированных (двухгодичная интернатура, введение специальности участковый врач-педиатр). Все это будет содействовать укреплению приоритета отечественной медицины, которая в XX веке через систему детских поликлиник и подготовки врачей на педиатрических факультетах создала впервые в мировой практике масштабную педиатрическую службу, доказавшую свою эффективность и рентабельность по сравнению со специализированной педиатрией зарубежных стран. Даже в трудных условиях переходного периода ее сохранение позволило контролировать основные направления медицинской помощи детям (в отличие от других служб), что еще раз свидетельствует о ее эффективности и рентабельности. Однако теперь эта служба нуждается в поддержке для дальнейшего ее развития.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грачева А.Г. Проблемы поликлинической педиатрии и возможности их решения через систему подготовки детских врачей // Российский педиатрический журнал. — 2005. — № 1. — С. 55–58.
2. Денисов И.Н. Практическое руководство для врачей общей (семейной) практики. — М., 2001. — С. 1–720.
3. Куценко Г.И., Чичерин Л.П. Охрана здоровья и совершенствование амбулаторно-поликлинической помощи детям. — Воронеж, 2000. — 87 с.
4. Лебедькова С.Е., Чехомадская М.И., Ракитина Е.Ф. Современные проблемы поликлинической педиатрии. — Москва-Екатеринбург, 2002. — С. 49–52.
5. Материалы конференции «Семейная медицина на рубеже веков». — Москва, 2002. — С. 1–253.

В.И. Орел¹, Ю.С. Александрович¹, Е.Л. Вологодина², Е.Ю. Кузнецова¹, Д.Ю. Батраков¹, Н.А. Гурьева¹, П.В. Колобухов¹

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

² Департамент здравоохранения Правительства Вологодской области, Вологда

Пути снижения младенческой смертности в крупной агропромышленной области Северо-Запада России на основе программно-целевого подхода (по материалам Вологодской области)

АВТОРАМИ ПРОАНАЛИЗИРОВАНО СОСТОЯНИЕ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ В ОДНОЙ ИЗ КРУПНЫХ АГРОПРОМЫШЛЕННЫХ ОБЛАСТЕЙ СЕВЕРО-ЗАПАДА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. НА ОСНОВЕ ПРОГРАММНО-ЦЕЛЕВОГО ПОДХОДА ПРЕДЛОЖЕН РЯД МЕР ПО СНИЖЕНИЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, ПЕРИНАТАЛЬНОЙ, РАННЕЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ И МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ, А ТАКЖЕ ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ РАННЕГО ВОЗРАСТА НА ПРИМЕРЕ ВОЛОГОДСКОЙ ОБЛАСТИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МЛАДЕНЧЕСКАЯ СМЕРТНОСТЬ, ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Контактная информация:

Орел Василий Иванович,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой социальной
педиатрии и организации здравоохранения
факультета повышения квалификации
и профессиональной переподготовки
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии,
заслуженный деятель науки РФ
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. (812) 542-94-80
Статья поступила 24.01.2007 г.,
принята к печати 14.05.2007 г.

Важным аспектом совершенствования службы охраны здоровья матери и ребенка является создание базы предпосылок для разработки медико-экономических стандартов гарантированного объема медицинской помощи в акушерстве и педиатрии в конкретном регионе; выбор приоритетных разработок, соответствующих медико-экономическим стандартам, подкрепленных кадровыми, техническими, материальными ресурсами, что в конечном итоге позволит гарантировать каждой будущей матери рождение здорового ребенка, а при необходимости обеспечить высококвалифицированную медицинскую помощь всем нуждающимся в регионе [1, 2].

Программно-целевой подход в охране материнства и детства имеет медико-социальную значимость разработанных программ на основе изучения основных показателей, характеризующих общественное здоровье данного региона. Вологодская область является одной из крупных агропромышленных областей Северо-Запада России. В Вологодской области проживают 1 млн 246 тыс. жителей (около 1% населения Российской Федерации), из них две трети — в городах области. В течение последних десяти лет наблюдаются серьезные качественные и количественные изменения численности и структуры населения Вологодской области. По сравнению с 1992 г. численность населения сокра-

V.I. Orel¹, Yu.S. Alexandrovich¹, Ye.L. Vologdina²,
Ye.Yu. Kuznetsova¹, D.Yu. Batrakov¹, N.A. Gur'eva¹,
P.V. Kolobukhov¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical Academy

² Department of Health, Government of Vologda Region,
Vologda

THE AUTHORS ANALYZE INFANT MORTALITY SITUATION IN A LARGE AGRO-INDUSTRIAL REGION TO THE NORTH-WEST OF RUSSIA. BASING ON A PROGRAMMED GOAL-ORIENTED APPROACH AND THE EXAMPLE OF VOLOGDA REGION, THE AUTHORS SUGGEST WAYS TO REDUCE THE SICKNESS RATE, PERINATAL, EARLY NEONATAL AND INFANT MORTALITY, AS WELL AS THE METHODS TO IMPROVE MEDICAL AID TO EARLY CHILDREN.

KEY WORDS: INFANT MORTALITY, MATERNITY AND INFANT HEALTH PROTECTION, SICKNESS RATE, ORGANIZATION OF HEALTH SERVICES.

Ways to decrease infant mortality in a large agro-industrial region in Russian North-West based on a programmed goal-oriented approach (materials from Vologda region)

тилась на 66,7 тыс. человек (на 5%), при снижении численности в целом по Российской Федерации за этот период на 3,3%.

Проведенный в рамках разработки целевой комплексной программы «Совершенствование медицинской помощи детям первого года жизни в Вологодской области» комплексный анализ младенческой смертности показал, что демографическая ситуация в Вологодской области развивается в русле демографических тенденций Северо-Запада России: нарастает разрыв между числом рождений и числом смертей, половозрастная пирамида является типично регрессивной и демонстрирует сниженное воспроизводство населения. На этом фоне сохранение жизни каждого родившегося ребенка является актуальной медико-социальной проблемой, а снижение младенческой смертности — приоритетным направлением системы охраны здоровья матери и ребенка в Вологодской области [3].

Показатель младенческой смертности снижается: с 2001 г. находится на уровне Российского показателя и составляет в 2004 г. 10,9 на 1000 родившихся живыми. В структуре младенческой смертности ведущее место занимает неонатальная смертность — 76,8% всех случаев смерти приходится именно на этот период. В первые сутки после рождения погибает четверть всех умерших в возрасте до 1 года жизни, к концу третьих суток их доля увеличивается до 43%. Следовательно, одной из актуальных проблем совершенствования системы медицинской помощи матерям и детям является обеспечение адекватных реанимационных мер и интенсивного лечения на базе родильных домов и родильных отделений. Именно на эти лечебно-профилактические учреждения приходится более 60% всех случаев смерти детей в возрасте до 1 года. В структуре младенческой смертности врожденные пороки развития также занимают значительное место (18% от всех случаев смерти детей до года). Смертность детей в неонатальном периоде от пороков, несовместимых с жизнью, составляет до 15%, в том числе половина из них — врожденных пороков сердца. Одним из важнейших приоритетов должно стать развитие системы пренатальной ультразвуковой диагностики, включающей в себя организацию потоков беременных для скрининга и уточнения окончательного ультразвукового диагноза в областном центре, повышение квалификации специалистов, занимающихся ультразвуковой диагностикой и обеспечение качественной ультразвуковой аппаратурой кабинетов ультразвуковой диагностики.

Далеко не все проблемы младенческой смертности могут решаться силами системы здравоохранения. За три года (2001–2003 гг.) более трети случаев смерти на дому нельзя отнести к управляемым с точки зрения медицинской помощи (тяжелые несовместимые с жизнью травмы, отравления, несчастные случаи). Однако остальные относятся к категории, которую можно назвать управляемыми причинами (синдром внезапной смерти, пневмонии, острые респираторные состояния, тяжелые ВПР, чаще диагностируемые пренатально, например врожденная гидроцефалия, спинномозговые грыжи, тяжелые пороки сердца и др., перинатальные причины). Еще одним приоритетом должен стать строгий контроль над выполнением стандартов профилактического наблюдения за детьми первого года жизни, регламентированных соответствующими нормативно-правовыми документами.

Высокий удельный вес гибели детей первого года жизни на дому и в пути при транспортировке в больницы области (11%) требует от организаторов здравоохранения неотложных мер по развитию и совершенствованию системы

скорой медицинской помощи, включая обучение кадров, приобретение транспортных средств и реанимационного оборудования.

Комплексный анализ младенческой смертности в Вологодской области не только выявил важнейшие приоритеты развития службы охраны здоровья матерей и детей, проблемы, связанные с медицинским обеспечением беременных, родильниц, рожениц и младенцев, но и показал, что в Вологодской области существует отлаженная система контроля качества оказания медицинской помощи матерям и детям. Отмечается четкое ведение документации по регистрации умерших детей, систематически проводится анализ показателей младенческой смертности по области в целом, в районах, в городах и сельских территориях. Имеется уникальный опыт организации медицинской помощи матерям и детям, обеспечивающий уровень показателя младенческой смертности на 30% ниже, чем по Российской Федерации (г. Череповец).

Правительством и Законодательным собранием Вологодской области уделяется достаточное внимание проблемам детского здравоохранения. По представлению Департамента Здравоохранения принят ряд законов и целевых программ в контексте реализации утвержденной 15 мая 2000 г. за № 416 губернатором Вологодской области концепции «Вологодская область — Здоровье-21», а также стратегического плана «Охрана и укрепление здоровья населения Вологодской области на 2003–2010 годы», утвержденного Постановлением Правительства области № 696 от 21 октября 2002 г. Все принятые законы направлены на улучшение здоровья детского населения, что отражает системный подход к решению данной проблемы. Целесообразным является модернизация созданных в области программ аналогичного профиля в единую целевую комплексную программу «Совершенствование медицинской помощи детям первого года жизни в Вологодской области», направленную на повышение качества медицинской помощи матерям и детям с учетом современных клинических и организационных технологий в этой области, адаптированных к условиям региона. Программа составлена на основе результатов анализа состояния медицинской помощи матерям и детям первого года жизни и принимаемых мер по снижению младенческой смертности в Вологодской области в 2005 г., а также на основе разработанных и внедренных кафедрой социальной педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии программ по снижению младенческой смертности в Саратовской, Калининградской областях и Сочи [4].

Цель программы:

- обеспечение дальнейшего снижения младенческой смертности в Вологодской области до уровня развитых стран мира с целью предупреждения депопуляционных процессов в регионе;
- снижение заболеваемости и инвалидизации детей раннего возраста путем профилактики тяжелых форм неонатальной патологии как основы для снижения общей стоимости лечения и материальных затрат на лечение детей группы риска в последующие периоды детства.

Приоритетными направлениями программы являются:

- совершенствование службы пренатальной диагностики врожденных пороков развития;
- повышение качества дородовой помощи;
- оптимизация ведения беременности и родов;
- совершенствование медицинской помощи новорожденным (реанимация, интенсивная терапия, восстановительное лечение);

- повышение качества системы наблюдения за детьми первого года жизни в амбулаторно-поликлинических учреждениях;
- совершенствование работы скорой медицинской помощи (в т.ч. организации службы межстационарной транспортировки новорожденных);
- мониторинг младенческой смертности с учетом смертности новорожденных в различных весовых категориях;
- совершенствование патолого-анатомической службы (особенно анализа причин смерти новорожденных);
- внедрение медико-социальных патронажей к детям из социально-незащищенных семей (ведение регистра таких детей);
- разработка комплексной программы по снижению младенческой смертности с детализацией мероприятий;
- повышение квалификации специалистов (персонала) по всем перечисленным аспектам.

Учитывая территориальные особенности Вологодской области и важность решаемых задач, требуется расширение штатного состава сектора охраны материнства и детства Департамента здравоохранения. Кроме того, принятая в области практика детских внештатных специалистов также не в состоянии обеспечить полноценный анализ младенческой смертности в области и разработку мер по ее снижению. Целесообразным представляется курация районов области педиатрами и другими узкими специалистами детской областной клинической больницы.

Существующая на настоящий момент система рецензирования историй болезни умерших детей малоэффективна, в большинстве случаев носит формально-описательный характер и не отражает ошибок организационного, диагностического и лечебного характера. Для рецензирования медицинских документов умерших детей целесообразным представляется привлечение представителей профильных кафедр вузов близлежащих регионов с последующим совместным проведением лечебно-контрольных комиссий, клинико-анатомических и научно-практических конференций [4].

Ключевым вопросом является создание реанимационно-консультативной службы. Необходима единая реанимационная служба, занимающаяся учетом, дистанционным ведением, перегоспитализацией детей, нуждающихся в реанимационной помощи в пределах области.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Социальные и организационные проблемы педиатрии. — М., 2003. — 511 с.
2. Андрианичева Н.В. Динамические показатели младенческой смертности в Санкт-Петербурге за 1995 — 2004 гг. // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 89–90.

Необходимо привлечение в область кадров педиатрического профиля, причем, как врачей педиатров, так и узких специалистов педиатрического профиля. Если в ближайшие годы не будет проведена педиатрическая кадровая интервенция, то это приведет к дальнейшему значительному увеличению младенческой смертности от предотвратимых причин. Особенно неблагоприятно складывается ситуация в обеспечении кадрами анестезиологической службы. В 6 районах области отсутствуют врачи-анестезиологи. Из 17 штатных единиц отделения реанимации областной больницы фактически работают 12 (70,5%) физических лиц и 2 из них находятся в предпенсионном возрасте. Совершенствование региональных стандартов оказания помощи детям первого года жизни, как на догоспитальном этапе, так и стационарной помощи особенно актуально для пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Таким образом, реализация в полном объеме мер государственной поддержки: организационных мероприятий, в частности создание центров пренатальной диагностики на базе женских консультаций и неонатального центра в Областной детской клинической больнице, усиление контроля качества оказания медицинской помощи беременным с IV степенью риска перинатальной и материнской смертности с введением персонального учета, внедрение в родовспомогательные учреждения города методологии управления качеством медицинской помощи (программ медицинской помощи женщинам с гипертензией, вызванной беременностью, медицинской помощи роженицам и родильницам с кровотечением, медицинской помощи новорожденным с респираторным дистресс-синдромом) и других мероприятий по совершенствованию медицинской помощи, повышению квалификации медицинских кадров, работающих в системе охраны материнства и детства, совершенствованию материально-технического обеспечения детских и родовспомогательных учреждений позволит достичь следующих ожидаемых результатов:

- оздоровление демографической ситуации и предупреждение депопуляционных процессов в Вологодской области;
- снижение перинатальной и неонатальной смертности на 10–20% (к концу реализации программы);
- уменьшение заболеваемости новорожденных на 10–15% (к концу реализации программы);
- снижение досрочной летальности и ранней неонатальной смертности на 15–20%.

3. Орел В.И., Александрович Ю.С., Вологодина Е.Л. и др. Системный анализ младенческой смертности в Вологодской области и рекомендации по ее снижению. Целевая комплексная программа. — СПб., Вологда, 2006. — 37 с.
4. Веселов Н.Г. Социальная педиатрия (курс лекций). — СПб., 1996.

Ю.Ф. Исаков¹, В.И. Кулаков², Ю.И. Кучеров²¹ Российский государственный медицинский университет, Москва² Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и новая концепция оказания помощи новорожденным

В СТАТЬЕ ОБСУЖДАЮТСЯ СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСНОВНЫХ МЕТОДАХ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ — УЛЬТРАЗВУКОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ, ОПРЕДЕЛЕНИИ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ МАТЕРИ (α-ФЕТОПРОТЕИН, ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН, СВОБОДНЫЙ ЭСТРИОЛ) И ИССЛЕДОВАНИИ ПЛОДНОГО МАТЕРИАЛА (КЛЕТОК ВОРСИН ХОРИОНА, ПЛАЦЕНТЫ, АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ И КРОВИ), ПОЛУЧЕННОГО ИНВАЗИВНЫМИ СПОСОБАМИ (БИОПСИЯ ХОРИОНА, АМНИОЦЕНТЕЗ И КОРДОЦЕНТЕЗ), ОБ ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ВОЗМОЖНОСТЯХ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ ТАКЖЕ ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАЛИЗАЦИИ НОВОЙ КОНЦЕПЦИИ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ, ПРЕДУСМАТРИВАЮЩЕЙ ОБЪЕДИНЕНИЕ ТРЕХ КОМПОНЕНТОВ СЛУЖБЫ ПОМОЩИ МАТЕРИ И РЕБЕНКУ — ЖЕНСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ, РОДИЛЬНОГО ДОМА И ХИРУРГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ В ОДНО ЦЕЛОЕ, ЧТО ПОЗВОЛЯЕТ ОБЕСПЕЧИТЬ ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ В РАБОТЕ, ИЗБЕЖАТЬ ТРАНСПОРТИРОВКИ НОВОРОЖДЕННОГО, ИСКЛЮЧИТЬ ЗАПОЗДАЛЫЕ ОПЕРАЦИИ И СУЩЕСТВЕННО СНИЗИТЬ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, НОВОРОЖДЕННЫЕ ДЕТИ, ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ, ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА.

15

Контактная информация:

Исаков Юрий Федорович
академик РАМН,
доктор медицинских наук,
профессор, почетный заведующий
кафедры детской хирургии Российского
государственного медицинского
университета
Адрес: 103001, Москва,
ул. Садово-Кудринская, д. 15,
тел. (495) 254-10-77
Статья поступила 24.03.2006 г.,
принята к печати 27.07.2006 г.

Врожденные пороки развития, хромосомные и моногенные заболевания представляют чрезвычайно важную медицинскую и социальную проблему. Уникальность этой проблемы состоит в ее многогранности — ее решение невозможно не только без применения высоких медицинских технологий, но и без осторожного, деликатного, но в то же время достаточно активного воздействия на привычные морально-этические представления женщины и всей семьи о том, что касается беременности и появления на свет ребенка.

Частота врожденной и наследственной патологии в популяции достигает в среднем 5% от числа новорожденных детей. Из них пороки развития составляют 2,5%, хромосомные нарушения — 0,8% и моногенные заболевания — 1% [1]. Отмечаемый некоторыми авторами рост частоты врожденных пороков, как правило, является отражением улучшения их диагностики.

В структуре перинатальной смертности врожденная и наследственная патология занимает второе — третье место. Чем ниже летальность от асфиксии, родовой травмы, респираторных нарушений — тем выше удельный вес пороков развития в структуре неонатальной и младенческой смертности.

Важность этой проблемы определяется не только частотой летальных исходов, но и наличием тяжелых хронически текущих заболеваний, приводящих к инва-

Yu.F. Isakov¹, V.I. Kulakov², Yu.I. Kucherov²¹ Russian State Medical University, Moscow² Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Congenital malformations: prenatal diagnostics and novel conception of medical help to newborns

CURRENT VIEWS ON BASIC PRENATAL DIAGNOSTICS TECHNIQUES, AS ULTRASOUND, MATERNAL SERUM BIOCHEMICAL MARKERS (ALPHA-FETO-PROTEIN, HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN, AND UNCONJUGATED ESTRIOL), AND FETAL BIOLOGIC MATERIAL (CHORIONIC VILLUS SAMPLING, PLACENTA, AMNIOTIC LIQUID, FETAL BLOOD), OBTAINED WITH INVASIVE TECHNIQUES (CHORION BIOPSY, AMNIOCENTESIS, CORDOCENTESIS), ITS' EFFICACY AND POSSIBLE PRACTICAL APPLICATION ARE GIVEN IN THE ARTICLE. THESE NEW CONCEPTION ANNOUNCE TO CONSOLIDATE THREE BRANCHES PROVIDING MATERNAL AND CHILDREN — WELFARE SHOULD CONSOLIDATE MATERNAL WELFARE OUTPATIENT CLINICS, MATERNAL HOSPITAL AND NEWBORN SURGERY HOSPITAL — INTO ONE INSTITUTE, THUS ALLOWING TO SUCCESS WORK OF ALL STAGES, TO AVOID TRANSPORTATION AND LATE SURGICAL TREATMENT, TO REDUCE LETHAL OUTCOMES FOLLOWING SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL MALFORMATIONS. PRIMARY RESULTS OF IMPLEMENTATION OF THIS CONCEPTION ARE PRESENTED IN THE ARTICLE.

KEY WORDS: PRENATAL DIAGNOSTICS, NEWBORNS, CONGENITAL MALFORMATIONS, PREVENTION AND PROPHYLACTICS, DIAGNOSTICS.

лидности. Так, на 10 млн населения ежегодно рождается 3–3,5 тыс детей с тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями. При этом с учетом средней продолжительности их жизни (35 лет), в регионе с 10 млн населения специальное медицинское обслуживание и социальную помощь получают около 100 тыс таких больных [2].

Величина социальных и экономических затрат может быть существенно снижена путем внедрения современной диагностики и профилактики врожденной и наследственной патологии.

Пренатальная диагностика складывается из трех основных методов — ультразвукового исследования, определения биохимических маркеров в сыворотке крови матери (α -фетопротеин, хорионический гонадотропин, свободный эстриол) и исследования плодного материала (клеток ворсин хориона, плаценты, амниотической жидкости и крови), полученного инвазивными способами (биопсия хориона, амниоцентез и кордоцентез). Каждый из методов выявляет определенную группу патологических состояний плода, имеет свои достоинства и недостатки. При этом только грамотное использование всех перечисленных методов позволяет существенно снизить частоту рождения детей с врожденной патологией.

Ультразвуковое исследование должно проводиться всем беременным, состоящим на учете, трижды (Приказ Министерства Здравоохранения РФ № 457 от 20.12.2000 г.) Этот метод позволяет выявлять практически любую структурную патологию плода. Однако эффективность метода зависит от ряда субъективных и объективных факторов — от квалификации персонала, качества оборудования, положения плода и количества околоплодных вод.

Эффективность ультразвукового исследования зависит от уровня медицинского учреждения: В России и в развитых странах мира, согласно выборочным исследованиям, выявляемость врожденных пороков в учреждениях первого уровня составляет 20%, второго уровня — 55%, а в перинатальных центрах она достигает 90% [3]. Эти данные еще раз доказывают правильность генерального направления развития организации современного акушерства — создание перинатальных центров, как мощных, хорошо оснащенных учреждений, концентрирующих у себя не только стационарных больных, но и проводящих по-настоящему эффективную работу по выявлению пороков развития в подведомственной им территории [4]. Большой поток больных, значительный штат, постоянно идущее обучение, анализ и обобщение опыта позволяют существенно улучшить качество диагностики. Примером является опыт работы Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, где выявляемость врожденных пороков составляет 94%. В течение года в отделении функциональной диагностики Центра проводится около 30 000 исследований беременных, при этом диагностируется до 500 случаев врожденных пороков развития.

Внедрение трехмерной эхографии повышает диагностические возможности и улучшает выявляемость пороков, особенно затрагивающих мелкие структуры организма (полидактилии, незаращения верхней губы и т.п.).

Чрезвычайно большую медицинскую и социальную значимость имеет хромосомная патология плода. Для ее выявления используется скрининговое определение биохимических маркеров в сыворотке крови матери — в первую очередь речь идет о синдроме Дауна и более редко встречающемся синдроме Эдвардса [5]. Кроме того, использование данного метода исследования позволяет заподозрить наличие пороков ЦНС.

В настоящее время в России проводится определение α -фетопротеина и хорионического гонадотропина в

сыворотке крови во втором триместре беременности (Приказ Министерства Здравоохранения РФ № 457 от 20.12.2000 г.). Определение этих маркеров не используется для самостоятельной диагностики, поскольку эффективность метода составляет 60–70%. Этот метод применяется для формирования группы высокого риска, то есть для отбора тех женщин, которым необходимо проведение подтверждающей инвазивной диагностики.

Проблемой является то, что нередко из-за неверия в надежность методов диагностики и из-за страха перед гиперболизированной возможностью осложнений пациентки отказываются от подтверждающей инвазивной диагностики, обрекая себя на рождение ребенка-инвалида. Более того, даже при достоверном выявлении врожденных пороков развития соглашаются прервать беременность не более 80% женщин.

Для повышения эффективности определения сывороточных маркеров перспективным является проведение пренатальной диагностики не во втором, а в первом триместре беременности, для чего следует определять уровень белка, связанного с беременностью (PAPP-A) свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГЧ), что позволит повысить психологическую приемлемость и безопасность элиминации аномальных плодов. Кроме того, расширение спектра исследований во втором триместре за счет определения свободного эстриола и 17-гидроксипрогестерона повысит эффективность метода до 75–80%.

Третья группа методов, используемых для пренатальной диагностики — это исследование клеток плода, полученных инвазивными методами. Исследование проводится в группе риска, начиная с 7 нед беременности. Материал получают на ранних сроках беременности путем биопсии хориона, позже — путем амниоцентеза и кордоцентеза. Метод позволяет диагностировать со 100% точностью все виды хромосомной патологии, а также выявлять моногенные заболевания. В развитых европейских странах, США и Японии диагностируется почти 200 таких заболеваний, в России — около 30. Ограничивает результативность данного метода то, что в большинстве случаев в группу риска попадают женщины, уже имеющие в семье больного ребенка. Следовательно, эти методы позволяют предотвратить рождение второго или третьего больного ребенка, но в большинстве случаев — не первого.

Перспективой является переход к новой «упреждающей» идеологии формирования группы риска, основанной не на наличии в семье больного ребенка, а на данных расширенного биохимического мониторинга и проспективном выявлении маркеров моногенной патологии. Для этого необходимо организовать медико-генетическое консультирование всех пар, желающих иметь детей.

В лаборатории клинической генетики Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН за последние 5 лет проведено 2 839 инвазивных процедур пренатальной диагностики (биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез). Число осложнений — в основном прерываний беременности составляло от 2,2 до 0,3%, в среднем — всего 0,7%. В результате этих исследований выявлен 91 случай патологии плода, из них элиминировано 97%, причем постнатальное подтверждение составило 100%. Результативность пренатальной диагностики в России пока недостаточна.

В 2004 г. в связи с врожденными пороками развития и хромосомными аномалиями в России было прервано 6 470 беременностей. Однако только в акушерских стационарах за этот же период выявлено 47 524 ребенка с различными пороками, из них умерли 1 178 новорожденных. Эти цифры свидетельствуют о неполном охвате бере-

менных качественной пренатальной диагностикой. Так, по данным Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН трехкратное ультразвуковое исследование с охватом 90–100% беременных удается проводить лишь в 36,7% территорий [6]. В большинстве регионов биохимическим скринингом охвачено не более 50% беременных. Собственной возможностью инвазивной диагностики обладает не более 50% территорий.

Таким образом, организационные и финансовые вопросы пренатальной диагностики требуют первоочередного решения.

Новой проблемой для пренатальной диагностики является беременность, наступившая в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий — экстракорпорального оплодотворения, интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов, переноса женских и мужских гамет в маточные трубы и других. Риск врожденных пороков развития у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, повышен вследствие того, что показания к их применению чаще возникают у молодых женщин, страдающих соматической, эндокринной и гинекологической патологией. Нередко у супругов выявляются генетические факторы, предрасполагающие как к бесплодию, так и к генетической патологии у ребенка. Поэтому использование вспомогательных репродуктивных технологий должно сопровождаться всесторонним генетическим обследованием. Так, до наступления беременности во всех случаях показано медико-генетическое консультирование, после экстракорпорального оплодотворения и до переноса эмбриона в матку желательно провести так называемую преимплантационную диагностику, а после наступления беременности — «традиционную» пренатальную диагностику в полном объеме.

Успехи пренатальной диагностики и хирургии новорожденных позволили сформулировать и воплотить в жизнь новую концепцию оказания помощи новорожденным с пороками развития [7]. Концепция предусматривает объединение трех компонентов службы помощи матери и ребенку — женской консультации, родильного дома и хирургического стационара для новорожденных в одно целое, что позволяет усилить преемственность в работе,

избежать транспортировки новорожденного, исключить запоздалые операции.

На базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН проводятся внутриутробная диагностика, ведение беременности и родоразрешение, оперативное лечение ребенка с пороком развития сразу после рождения или в первые дни жизни, а также выхаживание ребенка до выписки домой. На первом этапе, в течение двух лет, хирургические вмешательства осуществлялись по принципу «летучей хирургии» — после операций дети выхаживались в отделении реанимации новорожденных детей. В 2005 г. в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН создано самостоятельное отделение хирургии новорожденных детей.

С октября 2003 г. новорожденным детям проведено 80 операций по поводу диафрагмальной грыжи, атрезии пищевода и кишечника, гастрошизиса, омфалоцеле, гигантских крестцово-копчиковых тератом, пороков развития мочевыделительной системы. Летальность составила 3,75%, что существенно ниже, чем в среднем по России.

Таким образом, результаты анализа материалов по пренатальной диагностике позволяют заключить:

1. Пренатальная диагностика является одним из основных направлений снижения младенческой смертности и инвалидности с детства. В России имеются существенные резервы роста ее эффективности:

- улучшение информированности населения и медработников о важности и необходимости медико-генетического консультирования, а также улучшение качества пренатальной диагностики (проведение обучения специалистов, обеспечение качественным оборудованием, расширение спектра используемых методик);
- повышение роли перинатальных центров в обеспечении качества пренатальной диагностики в регионах.

2. В целях эффективной реализации новой концепции оказания помощи новорожденным с пороками развития целесообразна разработка федеральной программы по оказанию хирургической помощи новорожденным детям с врожденными пороками развития на базе перинатальных центров для всех регионов России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей (Путеводитель по клинической генетике). — М.: Триада-Х, 2004. — 560 с.
2. Бахарев В.А., Фанченко Н.Д. Социальные и медицинские аспекты профилактики врожденной и наследственной патологии // Здравоохран. и мед. техника. — 2005. — № 9. — С. 54–57.
3. Кучеров Ю.И., Антонов А.Г., Демидов В.Н. и др. Первый опыт операций при врожденных хирургических заболеваниях у новорожденных на базе родовспомогательного учреждения // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2004. — № 5. — С. 48–52.
4. Николаева Е.И., Голубев В.А. Оценка эффективности внедрения в деятельность территориальных учреждений приказа МЗРФ № 457 от 20.12.2000 г. «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных

заболеваний у детей» // Акуш. и гин. — 2005. — № 3. — С. 45–47.

5. Бахарев В.А., Мурашко Л.Е., Каретникова Н.А., Клименченко Н.И. Пренатальная диагностика синдрома Эдвардса (анализ клинических наблюдений) // Акуш. и гин. — 2004. — № 1. — С. 20–24.

6. Медведев М.В., Юдина В.Е., Шипченко Е.М. и др. Перинатальные исходы при врожденных пороках развития // Ультразвуковая диагн. в акуш. и гин. — 2000. — № 2. — С. 98–104.

7. Затицян Е.П. Опухоли сердца у плода — возможности динамического ультразвукового наблюдения в прогнозировании жизнеспособности новорожденного // Ультразвуковая диагн. — 2000. — № 2. — С. 62–68.

8. Фролова О.Г., Баклаенко Н.Г., Николаева Е.И. Об организации деятельности перинатальных центров // Там же. — № 1. — С. 8–11.

М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко, Е.В. Старовойтова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Диагностические и терапевтические подходы при остром гастроэнтерите у детей

ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕЙ РАБОТЫ СОСТОЯЛА В ИЗУЧЕНИИ РЯДА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ, А ТАКЖЕ ОЦЕНКЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ГАСТРОЭНТЕРИТАМИ, ПО ПРОТОКОЛУ, ОСНОВАННОМУ НА МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ И СТАНДАРТАХ. ОБСЛЕДОВАНО 130 ДЕТЕЙ, ИЗ КОТОРЫХ У 71 БОЛЬНОГО МЕТОДОМ РЕАКЦИИ ЛАТЕКС-АГГЛЮТИНАЦИИ ОПРЕДЕЛЯЛИ НАЛИЧИЕ РОТАВИРУСНОГО АНТИГЕНА В КОПРОФИЛЬТРАТАХ. У 85% ДЕТЕЙ БЫЛА ПОДТВЕРЖДЕНА РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ. БЫЛО ПОКАЗАНО, ЧТО МАКСИМАЛЬНОЕ ЧИСЛО СЛУЧАЕВ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИХОДИТСЯ НА ПЕРИОД С НОЯБРЯ ПО МАЙ. НАИБОЛЕЕ ПОДВЕРЖЕНЫ РОТАВИРУСНОМУ ГАСТРОЭНТЕРИТУ ДЕТИ ГРУДНОГО И РАННЕГО ВОЗРАСТА. ПРИ АНАЛИЗЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕРАПИИ БЫЛО ВЫЯВЛЕНО, ЧТО ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ВОДЯНИСТОЙ ДИАРЕЕЙ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ ВПОЛНЕ ОПРАВДАНО, А НАЗНАЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПО ПОВОДУ СОПУТСТВУЮЩЕЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ НЕ ВЛИЯЕТ НА СРОКИ КУПИРОВАНИЯ ГАСТРОЭНТЕРИТА. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИДРАТАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ О ТОМ, ЧТО ПРИ 2 СТЕПЕНИ ОБЕЗВОЖИВАНИЯ ОРАЛЬНАЯ РЕГИДРАТАЦИЯ НЕ ВСЕГДА ЭФФЕКТИВНА, ОСОБЕННО ПРИ ПОЗДНО НАЧАТОМ ЛЕЧЕНИИ. В ТОЖЕ ВРЕМЯ СРОКИ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ (КУПИРОВАНИЯ ДИАРЕИ) НЕ ЗАВИСЯТ ОТ ВИДА РЕГИДРАТАЦИИ И ПРОВЕДЕНИЯ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. РАЗРАБОТАН ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ, ПОЗВОЛЯЮЩИЙ С ПОМОЩЬЮ МИНИМАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА ОГРАНИЧИТЬСЯ ОПТИМАЛЬНЫМ ОБЪЕМОМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ДЕТИ, РЕГИДРАТАЦИЯ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ.

Контактная информация:

Бакрадзе Майя Джемаловна,
кандидат медицинских наук,
заведующая отделением диагностики
и восстановительного лечения Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-20
Статья поступила 16.01.2007 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

Ротавирусная инфекция относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний у детей как в развивающихся, так и в развитых странах. Ежегодно за амбулаторной помощью в связи с ротавирусной инфекцией во всем мире обращается 25 млн детей в возрасте до 5 лет, 2 млн больных того же возраста госпитализируется, и 440 тыс. детей умирают от этой патологии [1]. При вероятности наступления летального исхода в целом на планете, равном 1:293, в европейском сообществе она составляет всего 1:14 000 [1–3].

По данным российских авторов, доля ротавирусной инфекции в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) у московских детей в возрасте до 5 лет составляет 46% (в то время как у детей более старшего возраста — лишь 12,2%), что согласуется с зарубежными данными — 31–87% [4–6]. По данным территориального управления Роспотребнадзора по Москве, в 2004 г. уровень заболеваемости ротавирусной инфекцией в городе, по сравнению с предыдущим годом, увеличился в 2 раза. Из 1016 больных подавляющее большинство (94%) составили дети, преимущественно дошкольного возраста [7].

M.D. Bakradze, V.K. Tatochenko, Ye.V. Starovoytova

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

Diagnosics and therapy in children's acute gastroenteritis

THE WORK AIMED AT STUDYING A SERIES OF DIAGNOSTIC ASPECTS AND DETERMINATION OF THE POSSIBLE TREATMENT OF CHILDREN WITH ACUTE GASTROENTERITIS ACCORDING TO THE PROTOCOL BASED ON INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS AND STANDARDS. THE STUDY INVOLVED 130 CHILDREN, OF WHOM IN 71 PATIENTS THE PRESENCE OF ROTAVIRUS ANTIGEN IN COPROFILERS WAS CHECKED VIA LATEX PARTICLE AGGLUTINATION METHOD. IN 85% ROTAVIRUS INFECTION WAS CONFIRMED. IT WAS SHOWN THAT THE MAJORITY OF CASES FALL ON NOVEMBER TO MAY. INFANT AND EARLY CHILDREN ARE THE MOST SUSCEPTIBLE TO ROTAVIRUS GASTROENTERITIS. THE ANALYSIS OF THERAPY RESULTS SHOWED THAT ANTIBIOTICS-FREE TREATMENT OF WATERY DIARRHEA PATIENTS WORKED WELL, AND PRESCRIPTION OF ANTIBACTERIAL THERAPY FOR THE CONCOMITANT BACTERIAL INFECTION DOES NOT INFLUENCE THE TIME OF GASTROENTERITIS REDUCTION. THE RESULTS OF DEHYDRATION THERAPY SHOW THAT ORAL REHYDRATION IS NOT ALWAYS EFFECTIVE FOR THE 2ND STAGE DEHYDRATION, ESPECIALLY WITH LATE TREATMENT. HOWEVER, THE TIME OF RECOVERY (DIARRHEA REDUCTION) DOES NOT DEPEND ON THE TYPE OF REHYDRATION OR SYMPTOMATIC THERAPY. A DIAGNOSTIC ALGORITHM THAT HELPS USE THE MINIMUM DIAGNOSTIC METHODS IN STATIONARY CONDITIONS AND AT THE SAME TIME PROVIDES THE OPTIMUM SCOPE OF THERAPEUTIC INTERVENTION WAS WORKED OUT.

KEY WORDS: ROTAVIRUS INFECTION, CHILDREN, REHYDRATION, ANTIBACTERIAL THERAPY.

У переболевших ротавирусной инфекцией формируется специфический иммунитет, однако продолжительность его неизвестна [8]. Вакцинопрофилактика ротавирусного гастроэнтерита стала возможной с 2006 г. Основной целью вакцинопрофилактики является предотвращение развития среднетяжелых и тяжелых форм ротавирусного гастроэнтерита, уменьшение медико-социальных и экономических последствий болезни (в том числе потребности в экстренной медицинской помощи и госпитализации), а также снижение смертности от ротавирусного гастроэнтерита (что имеет существенное значение в развивающихся странах особенно у детей раннего возраста).

Ведущими проявлениями ротавирусной инфекции у детей являются интоксикационный синдром (снижение аппетита, вялость, лихорадка), гастроэнтерит (рвота, боли в животе, метеоризм, водянистая диарея), катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей (ринит, фарингит) [8–10].

В клиническом анализе крови выявляется типичная картина для ротавирусной инфекции: нормальное содержание лейкоцитов в крови при некотором увеличении доли палочкоядерных нейтрофилов [8].

Для диагностики ротавирусной инфекции используют методы экспресс-диагностики — реакцию латекс-агглютинации (РЛА) и иммуноферментный анализ (ИФА). В ряде работ было показано преимущество РЛА, с точки зрения чувствительности теста [4, 11].

Основным методом лечения является посиндромная терапия, направленная в первую очередь на устранение дегидратации, являющейся основной причиной летальности при ротавирусном гастроэнтерите [12–15].

Принципы регидратационной терапии в пересмотренном варианте предложены ВОЗ в 2001 г. [16, 17]. В соответствии с ними оральная регидратация показана при эксикозе I–II степени, при III степени она используется в дополнение к внутривенной, как только состояние ребенка позволяет ему принимать жидкость внутрь. В первые 4–6 ч оральный регидратационный раствор вводят в дозе 50 мл/кг (при I степени) и 80–100 мл/кг (при II степени) дробно, по 1/2–1 чайной ложке каждые 5–10 мин. Сверх этого вводят 10 мл/кг на каждую дефекацию (200 мл у детей старше 3 лет). В последующие 18–20 ч вводят остаток расчетного суточного объема орального регидратационного раствора с учетом жидкой пищи. При расширении питания объемы орального регидратационного раствора

соответственно уменьшают. Состав орального регидратационного раствора приведен в табл. 1.

Важен вопрос об использовании антибактериальных средств для лечения водянистых диарей. Очевидно, что при экспресс-диагностике ротавирусной диареи у ребенка применение антибиотиков нецелесообразно [18]. ВОЗ рекомендует отказ от антибактериальной терапии любой водянистой диареи (кроме холеры), поскольку бактериальные инфекции с такими проявлениями также хорошо лечатся без антибиотиков [19, 20]. В России, однако, как и в ряде других стран все еще практикуется использование антибиотиков, в том числе аминогликозидов внутрь, возможно, в связи с существовавшими ранее представлениями о сочетании вирусной и бактериальной инфекции при диарейных заболеваниях у детей [21]. Так, во Франции, несмотря на то, что из 149 больных острым гастроэнтеритом у 94 детей был идентифицирован ротавирусный гастроэнтерит, 10% этих больных были назначены антибиотики [22]. По данным польских авторов, антибиотики по поводу вирусной диареи назначались 7% детей в возрасте до 2 лет в 61,7% [23].

Использование противовирусных средств в амбулаторных и стационарных условиях все еще требует обоснования, хотя есть сообщения об укорочении периода вирусовыделения при применении Арбидола [4, 24].

Контролируемые испытания эффективности ряда симптоматических средств также не показали преимуществ назначения противовирусных препаратов с точки зрения сокращения сроков госпитализации, ускорения репаративных процессов в слизистой оболочке кишечника и улучшения самочувствия больных [18]. Это относится также к адсорбентам и смектиту, которые не уменьшают длительность диареи и не влияют на величину потерь жидкости, хотя в последнее время широко распространено обратное мнение [25–27]. Использование лоперамида у детей признано опасным в связи с возможным развитием илеуса и комы [25].

Целью настоящего исследования явилось оценка возможности лечения детей, больных острыми гастроэнтеритами, по протоколу, основанному на международных рекомендациях и стандартах, а также изучение ряда диагностических аспектов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось на базе отделения диагностики и восстановительного лечения Научного центра здоро-

Таблица 1. Состав растворов для оральной регидратации [16]

Состав	Рекомендации ВОЗ (2001 г.)	Новорожденные	Недоношенные новорожденные
Натрия хлорид, г/л	2,6	0,875	0,6
Калия хлорид, г/л	1,5	1,5	1,9
Натрия цитрат, г/л	2,9		
Натрия бикарбонат*, г/л		2,2	2,2
Глюкоза, г/л	13,5	22,5	22,5
Натрий, ммоль/л	75	40	35
Калий, ммоль/л	20	20	25
Хлор, ммоль/л	65	35	35
Цитрат (бикарбонат)*, ммоль/л	10	25	25
Глюкоза, ммоль/л	75	125	125
Осмолярность (мосм/л)	245	245	245

Примечание:

* можно заменить 5 частей бикарбоната по весу 6 частями цитрата натрия.

вья детей РАМН в период 2004–2006 гг. Всего поступило 130 детей с острой кишечной инфекцией, из которых у 77 больных (59%) диарея наблюдалась при поступлении, в то время как у остальных больных отмечались только лихорадка, рвота и признаки интоксикации, тогда как диарея присоединилась позже. Возрастная характеристика больных представлена в табл. 2.

В первый день болезни поступило 45% больных, что указывает на тяжесть клинических проявлений уже в начальном периоде. Остальные дети были госпитализированы на 2-е, реже на 3-и сут болезни.

Для экспресс-диагностики ротавирусной инфекции у 71 (55%) больного использовалась РЛА. Всем больным проводился клинический анализ крови, определялись сывороточные концентрации С-реактивного белка и электролиты, КЩС. Также проводились копрологическое и бактериологическое исследования как с посевом.

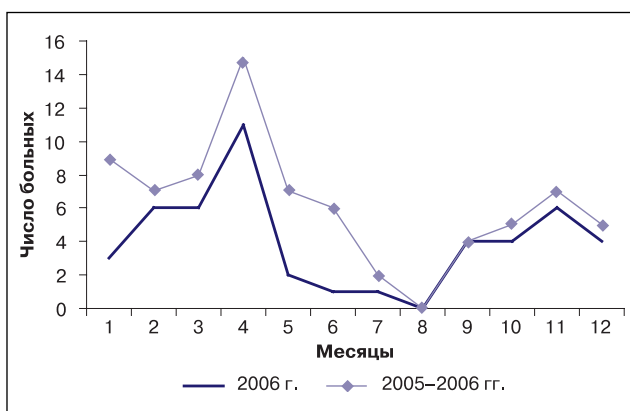
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 71 больного, обследованного с помощью РЛА на наличие ротавирусной инфекции, у 60 детей (85%) было подтверждено ее наличие, что соответствует международным данным о доле этой инфекции в этиологическую структуру ОКИ [28].

Приведенные в табл. 2 данные показывают, что большинство (67%) больных были в возрасте до 3 лет. Среди не обследованных с помощью РЛА 59 детей доля больных в возрасте 0–3 лет составила 83%.

Сезонность инфекции представлена на рис. 1. Пик заболеваемости приходится на апрель, небольшой подъем наблюдается в ноябре. На эти месяцы, по нашим наблюдениям, пришлось 35 и 17% всех случаев заболеваний соответственно. В Европе пики заболеваемости наблюдаются в марте и декабре [28].

Рис. 1. Сезонность заболевания внебольничной ротавирусной инфекцией в 2005–2006 гг. (n = 75)



Частота основных симптомов и синдромов у обследованных нами детей с ротавирусной инфекцией представлена в табл. 3. Лихорадка, рвота, диарея и экзикоз были характерны для большинства больных. Катаральные явления наблюдались примерно у половины детей, хотя ряд авторов приводит более высокую частоту этого синдрома у больных ротавирусной инфекцией [8–10].

Обращает на себя внимание, что у 70% больных с подтвержденной ротавирусной инфекцией диарейный синдром развивался на 2-й или 3-й дни заболевания. При поступлении основными клиническими проявлениями болезни были лихорадка, интоксикация и рвота, что вызывало подозрение на менингит.

Лейкоцитоз со сдвигом формулы влево был выявлен у 15 (25%) из 60 детей с подтвержденной ротавирусной инфекцией и у 11 (19%) из 59 больных, у которых РЛА не проводилась (табл. 4). У этих пациентов характеристики

Таблица 2. Возрастная характеристика больных, поступивших с симптомами острой кишечной инфекции в период 2004–2006 гг.

Результат обследования на наличие ротавирусной инфекции	Возраст, годы				Всего
	< 1	1–3	3–5	> 5	
Положительный	24	16	12	8	60
Отрицательный	4	5	2	–	11
Не определяли	23	26	6	4	59
Всего	51	47	20	12	130

Таблица 3. Частота выявления различных клинических симптомов и синдромов у больных острым гастроэнтеритом (n = 130)

Симптоматика	Ротавирусная инфекция подтверждена (n = 60)	Ротавирусная инфекция не подтверждена (n = 11)	Ротавирус не определяли (n = 59)	Всего (n = 130)
Повышение температуры тела до 37,5°C выше 37,5°C	60 15 (25%) 45 (75%)	10 2 (20%) 8 (80%)	59 12 (20%) 47 (80%)	129 29 (22%) 100 (77%)
Катаральный синдром	23 (40%)	6 (55%)	25 (40%)	54 (42%)
Рвота	56 (85%)	2 (20%)	48 (72%)	106 (82%)
Диарея в 1-й день заболевания во 2–3-й день заболевания	19 (31%) 41 (69%)	6 (60%) 4 (40%)	33 (55%) 26 (45%)	58 (45%) 71 (55%)
Степень обезвоживания 0–I ст. II ст. III ст.	11 (18%) 38 (63%) 11 (18%)	3 (27%) 7 (64%) 1 (9%)	25 (42%) 27 (46%) 7 (12%)	39 (30%) 72 (55%) 19 (15%)

Таблица 4. Результаты клинического анализа крови, определения сывороточной концентрации СРБ и проводившееся лечение у детей с лейкоцитозом

Группа больных	Лейкоциты			СРБ, мг/л	Бактериальный очаг	Лечение
	общее кол-во, $\times 10^9$	п/я, %	с/я, %			
Ротавирусная инфекция подтверждена, очаг определен, антибактериальная терапия (n = 5)	16,9	2,8	82	73,8	• острый фарингит • ИМВП • ИМВП • острый пиелонефрит • двусторонний ОСО	• амоксициллин/клавуланат в/в • амоксициллин/клавуланат в/в + фурагин • цефтибутен • цефазолин в/в • цефтриаксон, цефуроксим
Ротавирус не определяли, очаг определен, антибактериальная терапия (n = 4)	17,6	2,8	74,3	91,1	• острый гнойный гайморит • ОСО • КИНЭ • очаг не определен	• цефтибутен • цефуроксин • цефтриаксон • цефтриаксон
Ротавирусная инфекция подтверждена, очаг не определен, антибактериальная терапия (n = 5)	18,4	1,8	84,6	2,0	Не определен	Однократно цефтриаксон (у 4 детей), однократно цефиксим (1 ребенок)
Ротавирусная инфекция подтверждена, очаг не определен, антибактериальная терапия не проводилась (n = 5)	14,1	4,6	82,6	3,2	Не определен	Не проводилось
Ротавирус не определяли, очаг не определен, антибактериальная терапия не проводилась (n = 7)	13,1	2,3	71,7	1,8	Не определен	Не проводилось

Примечание:

ИМВП — инфекция мочевыводящих путей, ОСО — острый средний отит, КИНЭ — кишечная инфекция неясной этиологии, в/в — внутривенно.

кишечного синдрома клинически не отличались от остальных больных с нормальным уровнем лейкоцитов: примерно у 50% заболевание начиналось с рвоты, к которой в течение 1–3 дней присоединялась секреторная диарея. У остальных больных эти симптомы возникали синхронно или клиника ограничивалась только диареей.

У 5 из 15 больных с ротавирусной диареей и у 3 из 11, у которых РЛА не проводилась, наряду с лейкоцитозом был определен четкий очаг бактериального воспаления: в 3 случаях — инфекция мочевыводящих путей, 2 — острый средний отит, по одному случаю — острый фарингит, гайморит. У всех детей сывороточный уровень СРБ составил в среднем 83,8 мг/л (минимум 50,2; максимум 145,0; норма — до 8 мг/л). Этим больным проводили антибактериальную терапию, положительный эффект которой заключался в нормализации температуры в течение 48 ч, восстановлении аппетита, купировании признаков интоксикации и нормализации показателей клинического анализа крови. Все больные этой подгруппы лечились антибактериальными препаратами с положительным эффектом.

У 17 больных с лейкоцитозом ($10,7–35,3 \times 10^9$), нейтрофилезом до 93%, из которых у 10 был выявлен ротавирус, очаг бактериальной инфекции обнаружить не удалось. Однократное введение при поступлении цефтриаксона 4 детям и цефиксима одному больному сопровождалось нормализацией показателей клинического анализа крови на 2-й день, и они были отменены. Еще у 12 больных мы сочли возможным обойтись без антибиотикотерапии. У всех больных этой подгруппы также на следующий день отмечалась полная нормализация показателей клинического анализа крови. У всех 17 детей сывороточная концентрация СРБ соответствовала нормальным значениям.

Эти факты говорят о том, что сама по себе ротавирусная инфекция способна сопровождаться лейкоцитозом в начале болезни с быстрой нормализацией числа лейкоцитов в крови. Диагностическое значение имеет выявление повышения сывороточного уровня СРБ, что свидетельствует о наличии бактериального очага у детей с лейкоцитозом.

Анализ влияния антибактериальной терапии на сроки купирования кишечного синдрома не выявил никаких достоверных различий между подгруппами детей, получавших и не получавших антибиотики (независимо от выявления ротавирусной инфекции).

Таким образом, у детей с картиной водянистой диареи, в том числе ротавирусной, сопровождающейся лейкоцитозом, нормальный сывороточный уровень СРБ позволяет отказаться от введения антибиотиков; об этом свидетельствуют и данные зарубежных исследователей [29]. Наши наблюдения позволяют считать, что уровень лейкоцитов крови выше 12×10^9 наблюдается при ротавирусной инфекции в 20% случаев и может достигать значений 30×10^9 и выше в первые сутки заболевания. Подтверждению бактериальной инфекции у этих больных способствует повышение сывороточного уровня СРБ выше 10 мг/л.

В соответствии с международными рекомендациями и общепризнанной практикой основным лечебным мероприятием в лечении больных являлась регидратация. При решении вопроса о методе проведения регидратационной терапии, мы исходили не только из степени выраженности клинических признаков эксикоза, но также оценивали показатели кислотно-щелочного состояния. Из 91 ребенка со II и III степенью эксикоза выраженный ацидоз (рН 7,20–7,30 при BE = -13–14) наблюдался у 34% детей,

у остальных 66% больных выявился умеренный ацидоз (рН 7,31–7,36 при BE = -10–12).

Из 60 детей с подтвержденной ротавирусной инфекцией, 11 больным с I степенью обезвоживания достаточно было оральной регидратации, 42 ребенка нуждались во внутривенной регидратационной терапии, а еще 7 больным потребовался переход от оральной к внутривенной регидратации. Из 11 детей с доказанным отсутствием ротавирусной инфекции 8 сразу нуждались во внутривенной регидратации. В третьей группе больных (у которых не определяли наличие ротавирусной инфекции) выпаивание было достаточным у 28 больных, еще 6 больных были переведены с орального на внутривенный путь восполнения потерь жидкости, 25 детей сразу получали внутривенную регидратацию.

Таким образом, из 130 детей лишь у 48 больных удалось ограничиться выпаиванием, у 77 пациентов потребовался внутривенный путь введения солевых растворов, еще у 5 больных потребовался переход на внутривенное введение жидкости после неэффективных попыток оральной дегидратации. Диспропорция в пользу внутривенного метода может объясняться недостаточно активной работой на догоспитальном этапе с родителями, что в итоге приводит к госпитализации детей с выраженным обезвоживанием. О том же свидетельствует и число детей со II и III степенями эксикоза (91 из 130 больных, или 70%). Практика показывает, что в случае своевременного начала и адекватной оральной регидратации при вирусных гастроэнтеритах эксикоз редко достигает высоких степеней. Необходимость во внутривенном пути восполнения потерь жидкости — чаще результат несовершенного лечения на догоспитальном этапе.

На 3 день лечения выздоровление с нормализацией стула зафиксировано у 96 больных. У 34 детей (включая детей, у которых был выявлен очаг бактериальной инфекции, а также детей с лактазной недостаточностью) выздоровление наступало на 4–5 сут терапии. Путь введения раствора для регидратации не оказывает влияния на продолжительность диарейного синдрома в настоящем исследовании (рис. 2). Питание детей осуществлялось в соответствии с рекомендациями ВОЗ, по возможности без существенного сокращения объема пищи. 5 детей с подтвержденной ротавирусной этиологией и 7 детей из числа необследованных на наличие ротавируса с лактазной недостаточностью в анамнезе, получали безлактозные смеси. У всех было выявлено значительное улучшение состояния, в последующем диагноз лактазной недостаточности был подтвержден.

По результатам наших наблюдений какого-либо влияния применение средств симптоматической терапии (смектит, пробиотики, симетикон) на сроки выздоровления детей мы не отметили. Большинство детей, не получавших какой-либо симптоматической терапии, выздоровели на 3 сут, среди больных, получавших средства симптоматиче-

Рис. 2. Сравнительная эффективность купирования диарейного синдрома при ротавирусной инфекции у детей, получавших оральную (n = 48) и внутривенную регидратацию (n = 82)

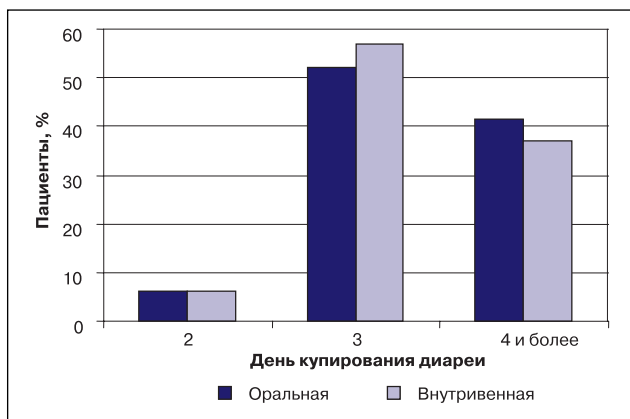
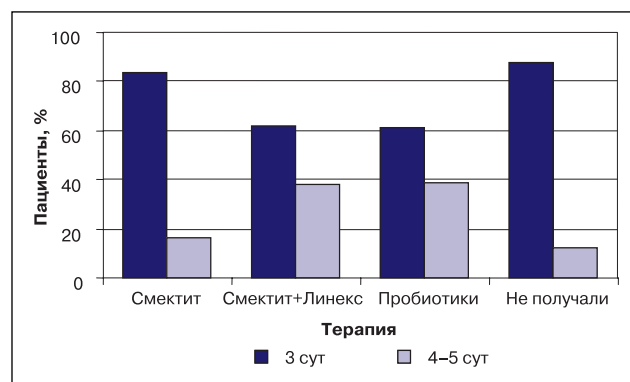


Рис. 3. Зависимость сроков выздоровления больных от использования средств симптоматической терапии



ской терапии, выздоровевшие на 3 день составили от 61 до 84%, на 4–5 день — 16–39%, что указывает, по крайней мере, на возможность обходиться без этих средств (рис. 3).

Высокая частота использования препаратов, действие которых направлено на устранение метеоризма (симетикон, смектит), объясняется двумя моментами. Во-первых, диарейный синдром действительно в подавляющем большинстве случаев сопровождается избыточным газообразованием, выраженность которого можно уменьшить с помощью данных средств. Во-вторых, существующая психологическая установка родителей на лечение с применением лекарственных средств требует использования безопасных и относительно инертных препаратов с целью «отвлечения» тревожного состояния родителей на более важные аспекты терапии, а именно — регидратацию.

Таким образом, проведенное исследование показало, что ротавирус является одним из наиболее частых возбудителей водянистой диареи, которая характеризуется сезон-

Таблица 5. Сроки выздоровления больных от начала проведения терапевтических мероприятий в зависимости от выявления этиологического фактора болезни

Результат обследования на наличие ротавирусной инфекции	Сроки выздоровления, сут		Всего
	3	4–5	
Положительный	43 (33%)	17 (13%)	60 (46%)
Отрицательный	5 (4%)	6 (5%)	11 (9%)
Не определяли	48 (37%)	11 (8%)	59 (45%)
Всего	96 (74%)	34 (26%)	130 (100%)

ностью с максимальной заболеваемостью в период с ноября по май. Наиболее подвержены ротавирусному гастроэнтериту дети грудного и раннего возраста.

У 20% детей с верифицированной ротавирусной инфекцией, особенно в начале заболевания, выявляются лейкоцитоз в диапазоне от 12 до $35 \times 10^9/\text{л}$, который в большинстве своем не связан с наличием очага бактериальной инфекции. Надежным дифференциально-диагностическим маркером инфекционного процесса является повышение сывороточного уровня С-реактивного белка.

Ведение больных с водянистой диареей без использования антибиотиков вполне оправданно. Назначение антибактериальной терапии по поводу сопутствующей бактериальной инфекции не влияет на течение основного заболевания (сроки купирования гастроэнтерита).

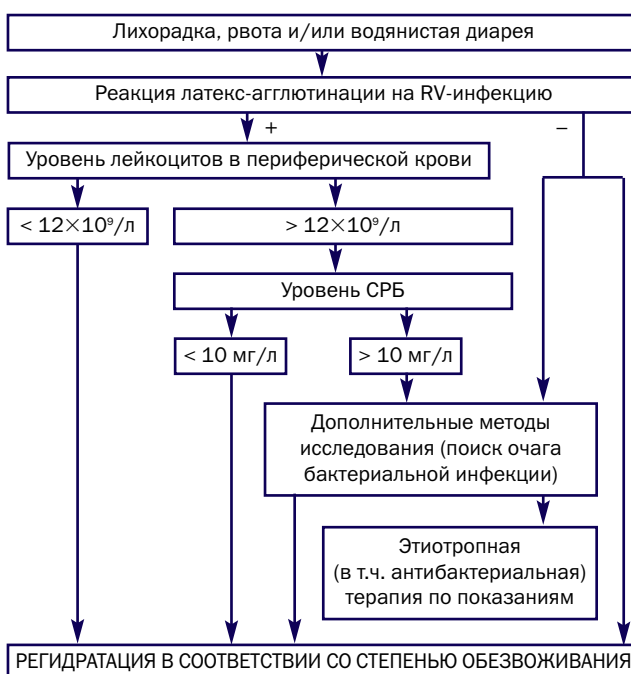
При обезвоживании II степени у части детей оральная регидратация может оказаться неэффективной, особенно при поздно начатом лечении. Сроки выздоровления (купирования диареи) не зависят от вида регидратации и проведения симптоматической терапии.

На основании приведенных данных нам представляется целесообразным следование определенному диагностическому алгоритму, позволяющему с помощью минимальных методов диагностики в условиях стационара ограничиться оптимальным объемом терапевтических вмешательств (рис. 4).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parashar U.D., Hummelman E.G., Bresee J.S., et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children // *Emerg. Infect. Dis.* — 2003. — V. 9. — P. 565–572.
2. Soriano-Gabarro M., Mrukowicz J., Vesikari T., Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries // *Pediatr. Infect. Disease J.* — 2006. — V. 25, № 1. (Suppl.) — P. S7–11.
3. Parashar U.D., Gibson C.J., Bresee J.S., Glass R.I. Rotavirus and Severe Childhood Diarrhea // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — V. 12. — P. 304–306.
4. Подколзин А.Т., Мухина А.А., Шипулин Г.А. и др. Изучение этиологии острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы // *Инфекционные болезни.* — 2004. — Т. 2, № 4. — С. 85–91.
5. Fruhwirth M., Heininger U., Ehlik B., et al. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community — and nosocomially acquired infection // *Pediatr. Infect. Disease J.* — 2001. — V. 20. — P. 784–791.
6. Oh D.Y., Gaeidcke G., Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity // *J. Med. Virol.* — 2003. — V. 71. — P. 82–93.
7. <http://www.mossanepid.ru/pressfile/presstu.htm>
8. Тихомирова О.В., Сергеева Н.В., Аксенов О.А. Ротавирусная инфекция у детей: особенности клинического течения, диагностические подходы и тактика терапии. Учебное пособие для врачей. — С.-Петербург, 2005. — 32 с.
9. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей / Под ред. Гордеев А.В., Харламовой Ф.С. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2004. — 824 с.
10. Polanco-Marin G., Gonzalez-Losa M., Del R. et al. Clinical manifestations of the rotavirus infection and his relation with the electrophoretotypes and serotypes detected during 1998 and 1999 in Meridia, Yucatan, Mexico // *J. Clin. Virol.* — 2003. — V. 27. — P. 242–246.
11. Sulik A., Oldak E., Rozkiewicz D., Skorochodzki J., Kurzatowska B. Prospective study of rotaviral infections in children hospitalized at the Clinic of Pediatric Infectious Diseases in Bialystok in 2003 // *Przegl. Epidemiol.* — 2004. — V. 58, № 3. — P. 475–481.
12. Тихомирова О.В., Сергеева Н.В., Сироткин А.К. и др. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии // *Детские инфекции.* — 2003. — № 3. — С. 7–11.
13. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 1998. — С. 454–462.
14. Лечение и профилактика острой диареи. Практические указания. Изд. 2-е. — ВОЗ, 1990. — 52 с.

Рис. 4. Диагностический и терапевтический алгоритм при остром гастроэнтерите



Примечание: RV — ротавирус.

15. Victora C.G., Bryce J., Fontaine O., Monasch R. Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy // *Bulletin of the World Health Organization.* — 2000. — V. 78. — P. 1246–1255.
16. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день. — М.: Серебряные нити. — 2005. — С. 24–25.
17. Ксионжик Я. Терапия острой диареи у детей // *Лечащий врач.* — 2002. — № 9. — С. 66–67.
18. The rational use of drugs in the management of acute diarrhea in children. — World Health Organization, 1990.
19. Pocket book of hospital care for children. — Geneva: WHO, 2005.
20. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. On-line версия: <http://www.antibiotic.ru/ab/119-123.shtml>
21. Цинзерлинг.
22. Khayat N., Chirouze C., Tran T.A. et al. Clinical analysis of antibiotic treatment of acute gastroenteritis in infants and young children // *Arch. Pediatr.* — 2002. — V. 9, № 12. — P. 1230–1235.
23. Oldak E., Rozkiewicz D., Sulik A., Pogorzelska E., Al-Hwish M.A. Antibiotic use for acute gastroenteritis in ambulatory care of children before and after implementation of the healthcare system reform in Poland // *Pol. Merkur. Lekarski.* — 2006. — V. 20, № 116. — P. 155–158.
24. Учайкин В.Ф. и др. Противовирусный препарат арбидол как перспектива этиотропной терапии ротавирусной инфекции у детей // *Детские инфекции.* — 2004. — № 3. — С. 34–39.
25. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / Под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 192–193.
26. Горелов А.В. Современные подходы к стартовой терапии острых кишечных инфекций у детей // *Вопр. совр. педиатр.* — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 17–20.
27. Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Лечение острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. — М.: 2003. — 48 с.
28. Gleizes O., Desselberger U., Tatchenko V. et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries. A review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease // *Pediatr. Infect. Disease J.* — 2006. — V. 25, № 1. (Suppl.) — P. S12–21.
29. Liu L.J., Yang Y.J., Kuo P.H., Wang S.M., Liu C.C. Diagnostic value of bacterial stool cultures and viral antigen tests based on clinical manifestations of acute gastroenteritis in pediatric patients // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2005. — V. 24, № 8. — P. 559–561.

Л.П. Жаркова, И.В. Андреева

Смоленская государственная медицинская академия

Клиническое исследование эффективности и безопасности применения специфического антагониста рецепторов ангиотензина II ирбесартана при лечении артериальной гипертензии у детей и подростков

ПРОВЕДЕНО ДЛИТЕЛЬНОЕ ОТКРЫТОЕ НЕСРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II (ТИПА AT₁) ИРБЕСАРТАНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИРБЕСАРТАНА ПРИ МОНОТЕРАПИИ АГ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ СОСТАВИЛА В СРЕДНЕМ 92,5%, В МЛАДШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОКАЗАЛАСЬ НЕКОЛЬКО ВЫШЕ, ЧЕМ У ПОДРОСТКОВ (95,7% ПО СРАВНЕНИЮ С 88,2%, $P < 0,05$). ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ ИРБЕСАРТАНОМ В РАЗЛИЧНЫХ ДИАПАЗОНАХ ДОЗИРОВОК (ОТ 0,5 ДО 4,5 МГ/КГ В СУТ) СНИЖАЕТ, В СРЕДНЕМ, УРОВЕНЬ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ, НА 25,8 ММ РТ. СТ. (17,9%), ДИАСТОЛИЧЕСКОГО — НА 13,8 ММ РТ. СТ. (17,7%). В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ ИРБЕСАРТАНОМ ОТМЕЧАЛАСЬ ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА, СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ II ИРБЕСАРТАН, ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ, ПЕРЕНОСИМОСТЬ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Жаркова Людмила Павловна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры клинической
фармакологии Смоленской
государственной медицинской
академии

Адрес: 214019, Смоленск,
ул. Крупской, д. 28,
тел. (4812) 61-13-01
Статья поступила 26.07.2006 г.,
принята к печати 22.11.2006 г.

В настоящее время существуют доказательства того, что у значительной части взрослого контингента больных артериальной гипертензией (АГ) заболевание сформировалось в детском возрасте [1]. АГ является распространенным заболеванием у детей (по различным данным, от 3 до 18% детей страдают повышенным артериальным давлением (АД)) и представляет реальную эпидемиологическую и клиническую проблему [2–7].

В патогенезе АГ, а также в развитии серьезных сердечно-сосудистых осложнений важную роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), в связи с чем снижение повышенного артериального давления путем блокады РААС является патогенетически обоснованным.

Наиболее эффективными и безопасными препаратами, снижающими АД путем блокады РААС, являются ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов. В настоящее время наиболее часто при лечении АГ применяются ингибиторы АПФ. Это обусловлено большим опытом их клинического использования и многочисленными клиническими исследованиями, подтверждаю-

L.P. Zharkova, I.V. Andreyeva

Smolensk State Medical Academy

**Efficacy and safe use
of specific angiotensin
II receptor antagonist
irbesartan for curing
arterial hypertension
in children and teenagers:
a clinical study**

A PROLONGED OPEN NON-COMPARATIVE STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF VARIOUS DOSES OF SPECIFIC ANGIOTENSIN II (TYPE AT₁) IRBESARTAN FOR CURING ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN AND TEENAGERS WAS CARRIED OUT. THE AVERAGE IRBESARTAN EFFICACY IN AG MONOTHERAPY IN CHILDREN WAS 92,5%, IN THE YOUNGER GROUP EFFICACY WAS SOMEWHAT HIGHER THAN IN THE TEENAGERS (95,7% COMPARED TO 88,2%, $P < 0,05$). ON AVERAGE, PROLONGED ARTERIAL HYPERTENSION THERAPY WITH VARIOUS DOSES OF IRBESARTAN (FROM 0,5 TO 0,5 MG/KG PER DAY) IN CHILDREN REDUCES SYSTOLIC ARTERIAL PRESSURE BY 25,8 MM M.C. (17,9%) COMPARED TO THE INITIAL VALUE, AND DIASTOLIC ARTERIAL PRESSURE DECREASES BY 13,8 MM M.C. (17,7%). IRBESARTAN THERAPY REVEALED GOOD ACCEPTABILITY OF THE MEDICINE.

KEY WORDS: CHILDREN'S ARTERIAL HYPERTENSION, SPECIFIC RECEPTOR ANTAGONIST II IRBESARTAN, EFFICACY, SAFETY, ACCEPTABILITY, CHILDREN.

щими их эффективность и безопасность. Однако известно, что ингибиторы АПФ блокируют не все пути образования ангиотензина II, что приводит к неполной блокаде РААС, а значит, не всегда достигается необходимое снижение АД. Кроме того, на фоне терапии ингибиторами АПФ может возникать ряд нежелательных реакций (в первую очередь, сухой кашель), что снижает комплаентность терапии [8]. В отличие от ингибиторов АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов обеспечивают более полную и селективную блокаду РААС. Кроме того, блокаторы ангиотензиновых рецепторов оказывают выраженное кардиопротективное действие, ослабляя сердечно-сосудистые и цитотоксические эффекты ангиотензина II, что проявляется в ремоделировании сосудистой стенки. Фармакодинамические особенности действия препаратов этой группы особенно привлекательны для педиатрической практики, так как позволяют достигать не только высокой эффективности лечения АГ, но и осуществлять в дальнейшем профилактику поражения органов-мишеней.

К настоящему времени завершились контролируемые клинические исследования блокаторов ангиотензиновых рецепторов у взрослых: LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study) — в 2002 г., SCOPE (The Study of Cognition and Prognosis in Elderly Hypertensives — в 2003 г., RENAL (The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), ICE (The Irbesartan Compliance Evaluation) — в 2002 г. и др. Результаты исследований блокаторы ангиотензиновых рецепторов продемонстрировали их высокую эффективность в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в различных возрастных группах и особенно у пациентов с АГ на фоне сахарного диабета. Одним из наиболее эффективных блокаторов ангиотензиновых рецепторов признан ирбесартан (Апровель, Санофи-Авентис, Франция), что подтверждают данные завершившихся исследований. Гипотензивное действие ирбесартана наблюдается через 3–6 ч после приема первой дозы, достигает максимума к 4–6 нед лечения. Исследование ICE показало, что только 16% пациентов с АГ, получавших ирбесартан, в дальнейшем нуждались в комбинированной гипотензивной терапии. С 2004 г. ирбесартан включен в перечень гипотензивных средств, используемых в детском и подростковом возрасте в США, однако в настоящий момент опыт применения ирбесартана у детей в России отсутствует.

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности специфического антагониста рецепторов ангиотензина II ирбесартана, применяемого в различных дозах при лечении артериальной гипертензии у детей и подростков.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В 2002–2003 гг. на базе кафедры клинической фармакологии СГМА проведено открытое несравнительное длительное (в течение 26 нед) клиническое исследование применения ирбесартана у детей и подростков с документально подтвержденным диагнозом «первичная (эссенциальная) артериальная гипертензия». Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской Декларации (1989 г.), и требованиями Качественной Клинической Практики (Good Clinical Practice) после получения разрешительных документов Министерства здравоохранения РФ и одобрения центральными и локальными Независимыми Этическими Комитетами. Дети и их родители до начала участия в исследовании ознакомились и добровольно подписали

Форму информированного согласия для пациента и родителей. Диагноз АГ устанавливался при наличии у ребенка показателя(ей) систолического и/или диастолического АД ≥ 95 персентиля в соответствии с полом, возрастом и ростом пациента. Измерение АД перед началом терапии и на каждом визите в ходе лечения осуществлялось осциллометрическим методом на аппарате DINAMAP. Уровень АД определялся как среднее значение АД, полученное в трех последовательных измерениях, выполненных через 2 мин и проведенных с не менее 24-часовым интервалом. Подбор дозы препарата осуществлялся индивидуально, начиная с 0,5 мг/кг в сут с последующим повышением до 1,5 мг/кг в сут и далее до 4,5 мг/кг в сут до снижения уровня АД < 95 персентиля. Измерение АД и оценка необходимости коррекции дозы (как повышение, так и снижение) проводились на 2-й, 4-й, 6-й, 10-й, 14-й, 18-й, 22-й и 26-й нед лечения. Итоговая оценка эффективности терапии, определяемая по снижению уровня АД по сравнению с исходным значением, проводилась на 26-ю нед лечения. Безопасность терапии ирбесартаном оценивалась по частоте возникновения нежелательных явлений в ходе исследования.

Данные обрабатывались с использованием компьютерной программы LRTI Treatment Evaluation, разработанной на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows 2000. Статистический анализ выполнялся в системе SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании участвовало 40 детей и подростков с АГ, средний возраст составил $12,4 \pm 2,7$ года, из них 23 ребенка 8–12 лет (1-я группа) и 17 подростков 13–17 лет (2 группа). Среди пациентов преобладали мальчики (65%) и дети младшего возраста (57,5%). Большинство детей имели факторы риска развития АГ: отягощенную наследственность по АГ (90%), ожирение (30%) и сопутствующую патологию почек (8,4%). Демографические показатели и сопутствующая патология детей, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Более половины детей (55,7%) имели сопутствующие заболевания: патологию глаз — 16,7% (миопия слабой степени — 4, астигматизм — 1, косоглазие — 1), патологию ЖКТ — 8,4% (ДЖВП — 2, хронический гастродуоденит — 1), гиперплазию щитовидной железы I–II-й степени — 11,1% и патологию костной системы — 13,9% (сколиоз — 3, плоскостопие — 2), причем доля детей с сопутствующей патологией, включая ожирение и патологию почек, была выше в старшей возрастной группе (64,9% по сравнению с 47,4%, соответственно $p < 0,001$) (табл. 1).

У всех детей исходный уровень систолического АД (САД) был ≥ 95 персентиля. Среднее значение САД составило $144,1 \pm 8,9$ мм рт. ст., в 1-й группе — $140,9 \pm 6,7$ мм рт. ст. с колебаниями от 130 до 142 мм рт. ст. и во 2-й группе — $148,5 \pm 9,8$ мм рт. ст. с колебаниями от 130 до 158 мм рт. ст. Уровень диастолического АД (ДАД) у большинства детей (67,5%) был < 90 персентиля, у 8 (20%) — > 95 персентиля и у 5 детей (12,5%) — > 90 , но < 95 персентиля, что рассматривалась как «нормальное повышенное давление». Среднее значение ДАД составило $77,6 \pm 11,7$ мм рт. ст., в 1-й группе — $74,0 \pm 10,8$ мм рт.ст. и у подростков — $82,4 \pm 11,5$ мм рт. ст. Таким образом, у пациентов с АГ преобладало именно повышенное САД, что соответствует данным литературы [2–4, 6, 7].

Минимальную дозу (0,5 мг/кг массы тела в сут) ирбесартана получали 12 (30,0%) детей, из них 7 (30,4%) человек

Таблица 1. Демографические показатели и сопутствующая патология детей

Показатели		Возраст				Всего	
		8–12 лет		13–17 лет			
		п	%	п	%	п	%
Пол	женский	11	47,8	3	17,6	14	35,0
	мужской	12	52,2	14	82,4	26	65,0
Рост, см		148,0 ± 9,0		169,6 ± 10,6		157,2 ± 14,4	
Масса тела, кг		42,3 ± 9,6		66,3 ± 17,5		52,5 ± 17,9	
Отягощенная наследственность по АГ		20	87,0	16	94,1	36	90,0
Ожирение		7	30,4	5	29,4	12	30,0
Патология почек		2	10,5	1	5,9	3	8,4
Сопутствующие заболевания	Патология глаз	3	15,8	3	17,7	6	16,7
	Патология ЖКТ	–	–	3	17,7	3	8,4
	Патология щитовидной железы	2	10,5	2	11,8	4	11,1
	Ортопедическая патология	2	10,5	3	17,7	5	13,9

из 1-й группы (18,75–37,5 мг/сут) и 5 (29,4%) пациентов из 2-й группы (37,5–56,25 мг/сут). Коррекция дозы была проведена на 2–6-й нед лечения до среднего значения 1,5 мг/кг массы тела в сут у 16 (40,0%) детей, из них у 11 (47,8%) детей 1-й группы (суточная доза составила 37,5–75 мг) и у 5 (29,4%) подростков (суточная доза — 75–112,5 мг). Максимальную дозу ирбесартана (4,5 мг/кг массы тела в сут) получали 12 (30,0%) детей, из них 5 (21,7%) пациентов 1-й группы (суточная доза 112,5–150 мг) и 7 (47,2%) подростков (суточная доза до 300 мг). Уменьшения дозы в процессе терапии не потребовалось ни одному ребенку. В связи с недостаточной эффективностью монотерапии ирбесартаном 3 (7,5%) детям, получавшим максимальную суточную дозу (4,5 мг/кг) препарата (112,5 мг, 150 мг и

300 мг) с 4-й нед терапии, назначалась комбинированная антигипертензивная терапия: 1-му ребенку 1-й группы и 2-м пациентам 2-й группы, которую они получали до завершения исследования. Комбинированная терапия из 2-х препаратов — ирбесартан + бета-адреноблокатор (атенолол) — проводилась у 2-х пациентов, комбинированная терапия из 3-х препаратов (ирбесартан + атенолол + гидрохлортиазид) — у 1-го подростка. При использовании монотерапии ирбесартаном в течение 26 нед снижение уровня АД < 95 персентиля было достигнуто у 92,5% пациентов с АГ (в 1-й группе — у 95,7% детей и у 88,2% подростков). К завершению исследования снижение среднего САД было статистически значимым в обеих группах детей при всех режимах дозирования ирбесартана (табл. 2). Уро-

Таблица 2. Значения САД и ДАД для различных доз ирбесартана через 26 нед лечения АГ у детей

Доза препарата	Возраст	п	САД (М ± m)	ДАД (М ± m)
До лечения	8–12 лет	23	140,9 ± 6,7	74,0 ± 10,8
	13–17 лет	17	148,5 ± 9,8	82,4 ± 11,5
	Всего	40	144,1 ± 8,9	77,6 ± 11,7
0,5 мг/кг	8–12 лет	7	113,3 ± 7,8	64,3 ± 9,6
	13–17 лет	5	115,2 ± 4,1	61,7 ± 5,2
	Всего	12	113,3 ± 6,3	63 ± 7,5
1,5 мг/кг	8–12 лет	11	119,4 ± 4,7	64,6 ± 5,9
	13–17 лет	5	117 ± 8,7	61,3 ± 6,7
	Всего	16	118,9 ± 5,4	63,9 ± 5,9
4,5 мг/кг	8–12 лет	5	117,8 ± 7,3	66 ± 5,3
	13–17 лет	7	126,1 ± 9,2	62,9 ± 5,8
	Всего	12	122,3 ± 9,1	64,3 ± 5,6
Всего	8–12 лет	23	116,9 ± 6,9	64,9 ± 6,6
	13–17 лет	17	120,3 ± 8,8	62,1 ± 5,4
	Всего	40	118,3 ± 7,8	63,8 ± 6,2

Примечание:
САД — систолическое артериальное давление.
ДАД — диастолическое артериальное давление.

вень САД на 26-й нед терапии составил, в среднем, $118,3 \pm 7,8$ мм рт. ст. (в 1-й группе — $116,9 \pm 6,9$ мм рт. ст., во 2-й группе — $120,3 \pm 8,8$ мм рт. ст.); уровень ДАД — $63,8 \pm 6,2$ мм рт. ст. (в 1-й группе — $64,9 \pm 6,6$ мм рт. ст., во 2-й группе — $62,1 \pm 5,4$ мм рт. ст.). То есть, за 26 нед лечения уровень САД, в среднем, уменьшился на 25,8 мм рт. ст. (17,9%): на 24 мм рт. ст. (17%) — в 1-й группе, на 28,2 мм рт. ст. (19%) — во 2-й группе; ДАД — на 13,8 мм рт. ст. (17,7%): на 9,1 мм рт. ст. (12,3%) — в 1-й группе, на 20,3 мм рт. ст. (24,6%) — во 2-й группе.

В ходе лечения ирбесартаном отмечалась хорошая переносимость препарата. Всего было зарегистрировано 23 нежелательных явления. Среди них причинно-значимая связь с терапией ирбесартаном была расценена как, по меньшей мере, возможная, отмечались (в % общего числа зарегистрированных нежелательных явлений): головная боль слабой и средней интенсивности — 14 (60,7%), носовое кровотечение — 2 (8,7%) и гиперкалиемия — 1 (4,3%). Гиперкалиемия, отмеченная у 1-го ребенка на 4 нед терапии, была выражена незначительно и купировалась самостоятельно. В ходе терапии не было зарегистрировано нежелательных явлений, потребовавших отмены терапии ирбесартаном, а также серьезных нежелательных явлений. В процессе лечения не было отмечено клинически значимых падений АД, сопровождавшихся симптомами гипотонии.

Проблема раннего выявления АГ в детском возрасте имеет большое значение, так как последствия несвоевременного выявления повышенного АД в детском возрасте проявляются через много лет: во взрослой жизни в виде повышенной заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с тем, что АГ у детей и подростков может длительное время протекать бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями, важно не только своевременное назначение медикаментозной терапии, но и оптимальный выбор препарата.

В настоящее время для лечения АГ у детей используются антигипертензивные лекарственные средства, применяемые у взрослых. Однако оценка эффективности и безо-

пасности применения в педиатрии большинства из них не проводилась. Одной из наиболее эффективных и безопасных групп современных антигипертензивных препаратов признаны антагонисты ангиотензиновых рецепторов, представителем которых является ирбесартан.

Проведенное клиническое исследование продемонстрировало, что ирбесартан является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для лечения АГ у детей и подростков. Эффективность ирбесартана при монотерапии АГ в детском возрасте составила в среднем 92,5%, в младшей возрастной группе эффективность терапии оказалась несколько выше, чем у подростков (95,7% по сравнению с 88,2% соответственно; $p < 0,05$). Комбинированная антигипертензивная терапия потребовалась лишь в 7,5% случаях.

Эффективность ирбесартана при монотерапии АГ в детском возрасте составила в среднем 92,5%, в младшей возрастной группе эффективность терапии оказалась несколько выше, чем у подростков (95,7% по сравнению с 88,2% соответственно; $p < 0,05$). Комбинированная антигипертензивная терапия потребовалась лишь в 7,5% случаях.

Длительная терапия АГ у детей ирбесартаном в различных диапазонах дозировок (от 0,5 до 4,5 мг/кг массы тела в сут) снижает, в среднем, САД, по сравнению с исходным уровнем, на 25,8 мм рт. ст. (17,9%), ДАД — на 13,8 мм рт. ст. (17,7%). Эти результаты сопоставимы с данными многоцентровых исследований эффективности ирбесартана в терапевтической и педиатрической практике [8–10].

Заключение. Открытое несравнительное долговременное исследование показало, что специфический антагонист рецепторов ангиотензина II (типа AT_1) ирбесартан обладает высокой клинической эффективностью и благоприятным профилем безопасности при лечении артериальной гипертензии у детей и подростков. Длительная терапия АГ у детей ирбесартаном в различных диапазонах дозировок (от 0,5 до 4,5 мг/кг массы тела в сут) снижает САД, по сравнению с исходным уровнем, в среднем на 17,9%, ДАД — на 17,7%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доклад Комитета экспертов ВОЗ № 792. Профилактика в детском и юношеском возрасте сердечно-сосудистых заболеваний, проявляющихся в зрелые годы: время действовать. — Женева, 1992.
2. Леонтьева И.В. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертензии у детей // Материалы конференции «Кардиология детского возраста». — 2000. Available from: <http://www.Cardiosite.ru>.
3. Брызгунов И.П. Первичная артериальная гипертензия у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 68–71.
4. Образцова Г.И., Ковалев Ю.Р., Талалаева Е.И. и др. Анализ факторов, влияющих на развитие и становление первичной артериальной гипертензии у детей и подростков // Consilium medicum. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 43–50.
5. Bonilla-Felix M.A., Yetman R.J., Portman R.J. Epidemiology of hypertension. In: Pediatric Nephrology, Eds: T.M. Barratt, E.D. Avner, W.E. Harmon, 4-th edition. — Lippincott Williams Wilkins, Baltimore, 1999. — P. 959–986.
6. Report of the second task on blood pressure control in children // Pediatrics. — 1987. — V. 79, № 1. — P. 116–137.
7. Updates on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from national high blood pressure education program // Pediatrics. — 1996. — V. 98, № 4. — P. 649–650.
8. Кисляк О.А. Оптимальная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: современные принципы лечения артериальной гипертензии блокаторами ангиотензиновых рецепторов // Фарматека. — 2005. — № 20. — С. 34–39.
9. Белоусов Ю.Б. Место ирбесартана (апрелеля) в лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. — 2005. — № 3. — С. 20–24.
10. Брызгунов И.П., Кизева А.Г., Shahinifer S. и др. Лазартан как гипотензивный препарат у детей // Тез. XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2005. — 331 с.

И.В. Писарева¹, О.В. Карасева², Л.М. Рошаль², С.В. Петричук¹, В.М. Шищенко¹, В.Ф. Письменский³

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии, Москва

³ Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

Цитохимическая оценка течения раннего послеоперационного периода при аппендикулярном перитоните у детей

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АППЕНДИКУЛЯРНОГО ПЕРИТОНИТА. ЦЕЛЬЮ РАБОТЫ ЯВИЛСЯ ПОИСК ИНФОРМАТИВНЫХ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА АППЕНДИКУЛЯРНОГО ПЕРИТОНИТА У ДЕТЕЙ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ЭНЕРГООБМЕНА ЛИМФОЦИТОВ ОПРЕДЕЛЯЮТСЯ ТЯЖЕСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЯВЛЕНЫ РАЗЛИЧИЯ В АКТИВНОСТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ У ДЕТЕЙ С НЕОСЛОЖНЕННЫМ И ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА. ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ НА 1-Е, 3-И, 7-Е СУТ НАБЛЮДАЕТСЯ УГНЕТЕНИЕ ЭНЕРГООБМЕНА В ЛИМФОЦИТАХ, ПРИЧЕМ ВЫРАЖЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ОТМЕЧАЮТСЯ УЖЕ В ТЕЧЕНИЕ 1-Х СУТ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ МОГУТ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АППЕНДИКУЛЯРНОГО ПЕРИТОНИТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ФЕРМЕНТЫ, ЛИМФОЦИТЫ, АППЕНДИЦИТ, АППЕНДИКУЛЯРНЫЙ ПЕРИТОНИТ, ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ.

Контактная информация:

Писарева Ирина Валериевна,
младший научный сотрудник
лаборатории цитохимии Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-13-98
Статья поступила 12.01.2007 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения острого аппендицита у детей, доля послеоперационных осложнений при наиболее тяжелых формах заболевания сохраняется на высоком уровне и составляет 5–30% [1–3]. Причем развитие осложнений при аппендикулярном перитоните остается малопрогнозируемым, а значит, и недостаточно управляемым процессом. Существующие на современном этапе различия в хирургической тактике в отношении методов санации и дренирования брюшной полости, самой методики операции (открытая или лапароскопическая) не оказывают значительного влияния на число послеоперационных внутрибрюшных осложнений [1–5]. В сложившейся ситуации дальнейшее улучшение результатов лечения может быть достигнуто путем эффективного воздействия на патофизиологические механизмы развития перитонита. Доказательные исследования, направленные на обоснование патогенетической терапии на клеточно-молекулярном уровне, весьма ограничены и в основном посвящены изучению систем протеолиза и антиоксидантной защиты.

I.V. Pisareva¹, O.V. Karasiova², L.M. Roshal²,
S.V. Petrichuk¹, V.M. Shishchenko¹, V.F. Pis'mensky³

¹ Scientific Center of Children Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow

³ V.A. Engelgardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow

Cytochemical evaluation of the run of the early postoperative period among children, suffering from appendicular peritonitis

THE ARTICLE DEMONSTRATES THE FINDINGS OF THE RESEARCH, DEALING WITH THE ENERGETIC METABOLISM IN LYMPHOCYTES OF THE PERIPHERAL BLOOD AMONG CHILDREN WITH DIFFERENT FORMS OF APPENDICULAR PERITONITIS. THE OBJECTIVE OF THIS WORKS WAS TO LOOK FOR THE INFORMATIVE CRITERIA FOR THE EVALUATION OF THE RUN OF THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD OF APPENDICULAR PERITONITIS AMONG CHILDREN. IT WAS UNCOVERED THAT CHANGES IN THE CELLULAR POWER EXCHANGE OF LYMPHOCYTES WERE DEFINED BY THE SEVERITY OF A DISEASE. THE RESEARCHERS DISCOVERED DIFFERENCES IN THE ENDOENZYME ACTIVITY AMONG CHILDREN WITH THE UNCOMPLICATED AND AGGRAVATED RUN OF THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD. IN THE COURSE OF THE AGGRAVATED RUN, ON THE 1ST, 3RD AND 7TH DAY, THEY OBSERVED THE INHIBITION OF THE POWER EXCHANGE IN LYMPHOCYTES, WHEREAS THE MARKED METABOLIC IMBALANCES WERE ALREADY NOTED ON THE 1ST DAY AFTER THE SURGERY. THUS, THE INDICES OF THE ENERGETIC METABOLISM IN LYMPHOCYTES MAY BE USED TO EVALUATE THE RUN OF THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AMONG CHILDREN WITH DIFFERENT FORMS OF APPENDICULAR PERITONITIS.

KEY WORDS: CHILDREN, ENZYMES, LYMPHOCYTES, APPENDICITIS, APPENDICULAR PERITONITIS, POSTOPERATIVE COMPLICATIONS.

Активность ферментов лимфоцитов периферической крови адекватно отражает состояние энергетического обмена других клеток и тканей организма [6]. Известно, что митохондриальная недостаточность лежит в основе развития тканевой гипоксии, являющейся одним из ведущих факторов патогенеза перитонита [7, 8]. Таким образом, цитохимическая активность лимфоцитов может рассматриваться как критерий тяжести гнойно-воспалительного процесса, что определяет интерес к исследованию функционального состояния митохондрий в оценке течения послеоперационного периода при аппендикулярном перитоните у детей.

Целью настоящего исследования явилась разработка информативных критериев прогноза течения послеоперационного периода при аппендикулярном перитоните у детей на основании ферментного статуса лимфоцитов периферической крови.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе проанализировано течение раннего послеоперационного периода у 90 детей (мальчики — 51, девочки — 39) в возрасте от 3-х до 17 лет, оперированных по поводу различных форм аппендикулярного перитонита в период с 2004 по 2006 гг. Свободные формы перитонита были диагностированы у 52 (58%) детей (ограниченный перитонит — у 34, разлитой — у 18), абсцедирующие — у 38 (42%) больных (периаппендикулярный абсцесс — у 14 детей, сочетанный перитонит — у 24). Всем детям выполнена лапароскопическая аппендэктомия, санация и дренирование брюшной полости по А.И. Генералову. В послеоперационном периоде проводилось клинико-лабораторное обследование и лечение по протоколу, принятому в НИИ неотложной детской хирургии и травматологии. Для более детального анализа все дети были разделены на 2 группы по тяжести форм аппендикулярного перитонита: первую группу составили пациенты со среднетяжелыми формами — периаппендикулярный абсцесс, ограниченный перитонит; вторую — с тяжелыми формами — разлитой перитонит, сочетанный перитонит (табл.). В качестве группы сравнения обследовано 18 детей с неосложненным деструктивным аппендицитом. Контрольную группу составили 48 условно-здоровых детей, проходящих обследование в Детской городской поликлинике № 76 Северного административного округа Москвы. На момент обследования этих детей выявлено отсутствие клинических симптомов заболевания, лабораторные показатели гемо-

граммы, иммунограммы и ферментного статуса лимфоцитов соответствовали норме.

Оценку активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови — сукцинатдегидрогеназы (СДГ [КФ, 1.3.5.1]), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ [КФ, 1.1.1.8], НАДН-дегидрогеназы — (НАДН-Д [КФ, 1.6.5.3]) — проводили на 1-е, 3-и и 7-е сут послеоперационного периода. Интенсивность ферментных реакций определяли количественным цитохимическим и цитоморфоденситометрическим методами [9]. Количественный цитохимический анализ по методу Р.П. Нарциссова основан на способности п-нитротетразолия фиолетового в процессе ферментных реакций образовывать нерастворимые в воде гранулы формазана, число которых можно определить в каждой клетке методом световой микроскопии. Определяли не только среднюю активность фермента, но и параметры распределения по активности — коэффициенты вариации, асимметрии, эксцесса, а также относительную энтропию информации. Цитоморфоденситометрический анализ проводили с использованием анализатора изображения клетки «Диаморф». Метод позволяет определить функциональную активность отдельно лежащих митохондрий и митохондрий, объединенных в кластеры, с учетом их геометрических (площадь) и оптических (интенсивность ферментной реакции) параметров. Дополнительно рассчитывали цитохимический индекс — соотношение активности СДГ/НАДН-Д.

Для объективизации течения послеоперационного периода оценивали сроки регресса синдрома системной воспалительной реакции, тяжесть и длительность послеоперационного синдрома кишечной недостаточности, наличие послеоперационных осложнений.

Результаты исследований обработаны с использованием статистических программ Microsoft Excel, Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных установлено, что уже на 1-е сут послеоперационного периода при аппендикулярном перитоните у детей показатели ферментного статуса лимфоцитов крови существенно отличались от таковых у здоровых детей. У здоровых детей основную метаболическую активность в митохондриях проявляет СДГ, ее активность примерно на 30% выше активности НАДН-Д. СДГ, как ключевой фермент цикла Кребса, катализирующий превращение янтарной кислоты в фумаровую, является маркером энергетического обмена митохондрий. α -ГФДГ —

Таблица. Клинико-лабораторная характеристика пациентов при поступлении

Аппендикулярный перитонит. Клинические и лабораторные параметры	Среднетяжелые формы, n = 48	Тяжелые формы, n = 42
Длительность заболевания (сут), M $\pm$ m	41,6 $\pm$ 4,5	48,4 $\pm$ 6,3
Изменения в гемограмме, M $\pm$ m: лейкоциты ($\times 10^9$ /л) лейкоцитарный индекс интоксикации (усл. ед.) С-реактивный белок (мг/л) молекулы средней массы (ед. опт. плот.) лактатдегидрогеназа (нмоль/с*л)	18,8 $\pm$ 1,15 6,5 $\pm$ 0,58 44,0 $\pm$ 9,9 0,37 $\pm$ 0,01 237 $\pm$ 35,9	19,5 $\pm$ 1,04 7,0 $\pm$ 0,73 49,8 $\pm$ 6,9 0,36 $\pm$ 0,02 181 $\pm$ 7,3
Степень синдрома системной воспалительной реакции (СВР), n = 57 СВР 2 СВР 3–4	28 (58%) 15 (31%) 13 (27%)	29 (70%) 13 (31%) 16 (39%)
Степень синдрома кишечной недостаточности (СКН), n = 36 СКН 1 СКН 2–3	13 (27%) 10 (21%) 3 (6%)	23 (54%) 12 (28%) 11 (26%)

митохондриальный фермент, характеризующий сопряженность гликолиза и цикла Кребса. НАДН-Д катализирует перенос водорода с НАДН на флавиномононуклеотид. НАДН-Д — один из начальных компонентов дыхательной цепи, неразрывно связанной с работой цитратного цикла. Отношение СДГ/НАДН-Д определяет течение окислительно-восстановительных процессов в клетке, его снижение менее 1 свидетельствует о наличии внутриклеточной гипоксии.

У 62% детей с аппендикулярным перитонитом имело место достоверное снижение активности СДГ (47550 ± 783 ; $n = 68100 \pm 1150$ усл. ед.), у 82% — активности α -ГФДГ ($4,8 \pm 0,3$; $n = 7,7 \pm 0,3$ гр/лф), и у 61% пациентов наблюдалась выраженная активация НАДН-Д (80743 ± 3903 ; $n = 46600 \pm 1400$ усл. ед.). У больных с аппендикулярным перитонитом активность НАДН-Д на 20–30% (в отдельных случаях в 2 раза) была выше нормы и превышала активность СДГ. Индекс СДГ/НАДН-Д у 80% больных был снижен более чем на 30% и составил в среднем $1,08 \pm 0,08$ (в норме $1,44 \pm 0,05$), причем при тяжелых формах его значение в 2 раза было ниже нормы и составило $0,74 \pm 0,09$ ($p < 0,05$). Полученные данные подтверждают наличие внутриклеточной гипоксии у обследованных больных при развитии воспалительного процесса в брюшной полости, о чем свидетельствует активация НАД-зависимого пути окисления в ответ на гипоксическое воздействие.

При изучении динамики митохондриальной активности лимфоцитов были выявлены следующие закономерности. Активность СДГ продолжала снижаться, а активность НАДН-Д сохранялась на высоких значениях. Причем при тяжелых формах аппендикулярного перитонита активность СДГ снижалась более чем на 20% уже к 3-м сут послеоперационного периода, а активность НАДН-Д стабильно превышала норму практически в 2 раза ($p < 0,05$). Таким образом, цитохимический индекс сохранял чрезвычайно низкие значения. При среднетяжелых формах отклонения активности ферментов от нормы были менее выраженными и приобретали крайние значения к 7-м сут послеоперационного периода, что также сопровождалось снижением отношения СДГ/НАДН-Д. Следует отметить, что цитохимический индекс при всех формах аппендикулярного перитонита и даже в группе деструктивного аппендицита на протяжении раннего послеоперационного периода имел значения ниже нормы (рис. 1–3).

Таким образом, проведенный анализ позволяет говорить о выраженных нарушениях митохондриального энергообмена в послеоперационном периоде при всех формах аппендикулярного перитонита у детей. Наиболее выраженное угнетение аэробного дыхания с компенсаторной активацией НАД-зависимого пути окисления происходило при тяжелых формах заболевания (1-е, 3-и, 7-е сут). При среднетяжелых формах описанные нарушения максимально нарастают к 7-м сут послеоперационного периода. Это нередко совпадает с клиническими проявлениями вялотекущего воспалительного процесса (инфильтративно-спаечный процесс по данным УЗИ, субфебрилитет, повышение СОЭ) без развития типичных гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений, таких как абсцессы и инфильтраты брюшной полости. Отсутствие метаболической коррекции в данной ситуации зачастую приводит к развитию вышеупомянутых осложнений, возникновение которых трудно прогнозировать на основании традиционного клинико-лабораторного мониторинга.

Особый интерес представляет изучение динамики митохондриальной активности лимфоцитов при осложненном течении послеоперационного периода. В нашем исследо-

Рис. 1. Динамика активности СДГ лимфоцитов при аппендикулярном перитоните у детей

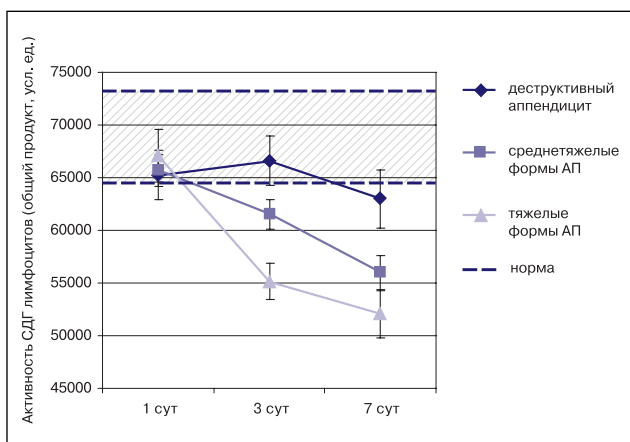


Рис. 2. Динамика активности НАДН-дегидрогеназы лимфоцитов при аппендикулярном перитоните

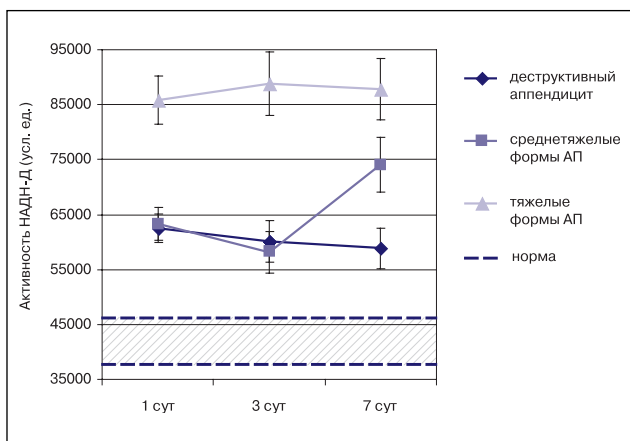
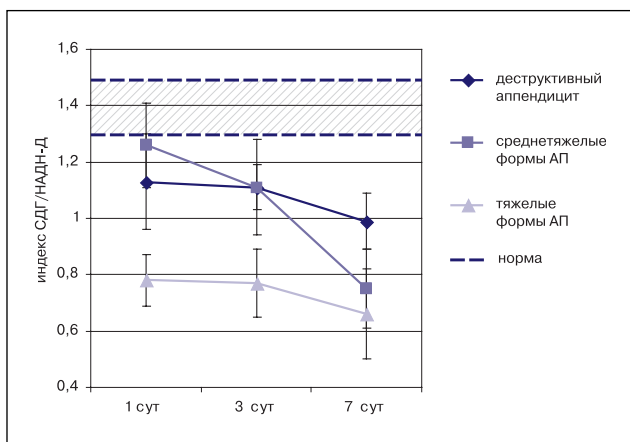


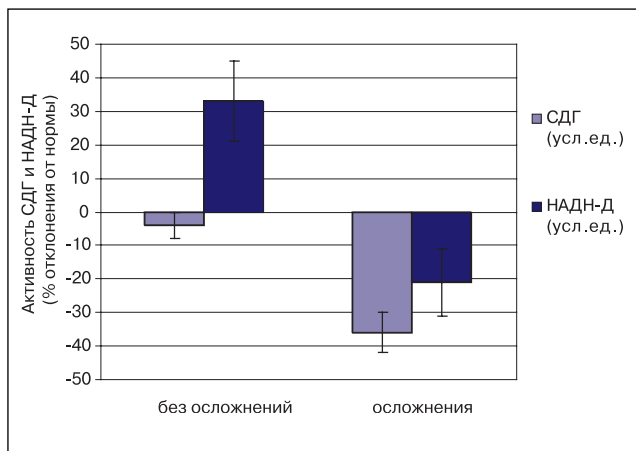
Рис. 3. Динамика цитохимического индекса лимфоцитов при аппендикулярном перитоните у детей



вании у 3-х (3,3%) детей было отмечено формирование послеоперационных абсцессов брюшной полости (1 — вскрылся через дренажную апертуру; 2 — пунктированы под контролем УЗИ), других осложнений не было. Следует отметить, что в 1-е сут после операции у этих больных выявлены глубокие нарушения митохондриальной активности в виде выраженной депрессии активности обоих ферментов энергообмена, что свидетельствует о значительном энергодефиците уже на момент поступления (рис. 4).

Для более детальной оценки течения послеоперационного периода мы попытались проанализировать соотноше-

Рис. 4. Активность ферментов лимфоцитов у детей с аппендикулярным перитонитом в 1-е сут после операции в зависимости от наличия послеоперационных осложнений (% отклонений от нормы)



ние цитохимических показателей с длительностью температурной реакции, являющейся основным наиболее характерным критерием длительного воспалительного процесса, а также с наличием и длительностью синдрома кишечной недостаточности. У детей с затяжным субфебрилитетом (> 8 сут) в 1-е сут после операции выявлено достоверное снижение активности СДГ на 17% ниже нормы, сопровождаемое значительным увеличением числа низкоактивных клеток, при этом активность НАДН-Д возросла на 28%, в результате чего цитохимический индекс имел значение меньше 1. У детей с быстрым регрессом температурной реакции (< 4 сут) происходила активация

как СДГ, так и НАДН-Д за счет компенсаторного увеличения числа лимфоцитов с высокой активностью фермента, при этом значение цитохимического индекса было больше 1. При анализе функциональной активности лимфоцитов у детей с развитием синдрома кишечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде сохранялась аналогичная закономерность.

Следовательно, для гладкого течения послеоперационного периода в 1-е сут после операции характерен умеренный рост активности СДГ и НАДН-Д с сохранением их соотношения на уровне > 1, что говорит об эффективной компенсаторной активации процессов энергообразования в клетке при росте энергозатрат в условиях воспаления. При осложненном течении послеоперационного периода наблюдалось угнетение энергетического обмена клеток на фоне истощения компенсаторных механизмов клеточного окисления. Наиболее выраженные нарушения метаболизма были выявлены у детей с формированием в последующем послеоперационных абсцессов брюшной полости.

Таким образом, наши наблюдения показывают, что нарушение клеточного энергообмена при аппендикулярном перитоните у детей существенно влияет на течение послеоперационного процесса. Активность ферментов лимфоцитов отражает течение послеоперационного периода и коррелирует с тяжестью формы аппендикулярного перитонита у детей. Показатели активности митохондриальных ферментов в 1-е сут после операции позволяют прогнозировать развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде. Наиболее информативными прогностическими критериями являются функциональная активность СДГ и НАДН-Д и соотношение активности СДГ и НАДН-Д.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карасева О.В. Абсцедирующие формы аппендикулярного перитонита у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2006. — 46 с.
2. Щитинин В.Е., Коровин С.А., Дворовенко Е.В. Хирургическая тактика при аппендикулярном перитоните у детей // Детская хирургия. — 2000. — № 4. — С. 13–15.
3. Брожик В.Л. Оптимизация комплексного лечения местного перитонита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Донецк, 2001. — 35 с.
4. Newman K., Ponsky T., Kittle K., Dyk L., Throop C., Gieseke K., Sills M., Gilbert J. Appendicitis 2000: variability in practice, outcomes, and resource utilization at thirty pediatric hospitals // J. Pediatr. Surg. — 2003. — V. 38, № 3. — P. 372–379.
5. Perovic Z. Drainage of the abdominal cavity and complications in perforating appendicitis in children // Med Pregl. — 2000. — V. 53, № 3–4. — P. 193–196.
6. Петричук С.В., Шищенко В.М., Духова З.Н. и соавт. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии. — М.: 2005. — 74 с.
7. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестник РАМН. — 2000. — № 9. — С. 3–11.
8. Гумеров А.А., Миронов П.И., Викторова В.В., Викторова Т.В. Метаболические и иммунологические изменения при аппендикулярном перитоните у детей, осложненном полиорганной недостаточностью // Вестник хирургии. — 1997. — № 5. — С. 61–64.
9. Нарциссов Р.П. Анализ изображения клетки — следующий этап развития клинической цитохимии в педиатрии // Педиатрия. — 1998. — № 4. — С. 101–105.

Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины

3 мая — 80 лет со дня смерти Эрнста Старлинга (1866–1927)

Старлинг — выдающийся английский физиолог, организовавший и возглавивший Физиологический институт в Лондоне (1895). Он впервые установил значение коллоидно-осмотического давления в водном обмене и таким образом объяснил механизмы всасывания растворов в кишечнике, а также механизм образования

мочи. Совместно с Бейлиссом он исследовал механизм секреции поджелудочной железы, выделил секретин и изучил его физиологическое действие. В 1905 г. он ввел понятие «гормон». Старлингом установлена закономерность, согласно которой механическое раздражение стенок кишечника вызывает их сокращение выше этой точки и расслабление ниже нее: одно из объяснений механизма перистальтики желудка и кишечника (впослед-

ствии это явление было названо «законом кишечника» Бейлисса–Старлинга). Старлинг обнаружил также прямую зависимость силы сокращений сердца от степени растяжения миокардиальных волокон (то есть от степени кровенаполнения сердца в диастолу), названную впоследствии законом Старлинга. Эрнст Старлинг — создатель крупной английской физиологической школы был также президентом Лондонского королевского общества.

П.Л. Щербаков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Комментарий к статье Х. Шаевска, П. Дзехцаж, Й. Мрукович «Мета-анализ: смектит диоктаэдрический в лечении острой диареи у детей»

Представленный мета-анализ посвящен достаточно актуальной в педиатрии проблеме, а именно — использованию многофункциональных адсорбентов в лечении острой диареи у детей. Не секрет, что при диарее, а тем более с острым и бурным развитием, дети страдают не только от обезвоживания организма, чем, впрочем, и определяется тяжесть состояния ребенка. При этом патологические изменения претерпевает слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, в частности тонкой и толстой кишки. При поражении эпителия кишечника происходит нарушение образования слизи, являющейся важнейшим защитным фактором слизистой оболочки. Именно в слое пристеночной слизи, выделяемой энтероцитами и являющейся самой по себе защитным барьером от агрессивных факторов внешней среды, находятся антитела, которые вырабатываются клетками кишечного эпителия и представляют собой дополнительные факторы защиты. Кроме того, в толще слизи обитают сапрофитные микроорганизмы, обеспечивающие нормальные процессы внутрипросветного и пристеночного пищеварения и защищающие слизистую оболочку от воздействия патогенных бактерий. В данном мета-анализе авторами собран весь доступный материал по сравнительной оценке действия смектита диоктаэдрического с другими адсорбентами или плацебо.

Смектит диоктаэдрический (Смекта, Ипсен, Франция) является природным многофункциональным адсорбирующим средством. Его действие не ограничивается только лишь адсорбцией (пусть даже и наиболее активной по сравнению с другими препаратами). Смектит диоктаэдрический является также активным цитомукопротектором, способствующим восстановлению как самого эпителия, так и его защитных функций, прежде всего — процесса слизиобразования. Такие выводы можно сделать на основании результатов

представленного мета-анализа. Многие из работ, включенных в анализ, являются плацебо-контролируемыми исследованиями, проведенными с соблюдением всех требований GCP. В статье наглядно продемонстрирована эффективность смектита диоктаэдрического в отношении уменьшения частоты стула у детей с острой инфекционной диареей в течение первых 48 ч от начала лечения. Убедительно показано, что применение смектита диоктаэдрического значительно сокращает продолжительность диареи. Что касается уменьшения или изменения объема стула при приеме смектита диоктаэдрического по сравнению с плацебо, результаты различных исследований не всегда одинаковы. Авторы статьи, анализируя влияние препарата на уменьшение объема каловых масс, рекомендуют продолжить такие исследования с качественным соблюдением методологических подходов как к проведению самого исследования, так и к интерпретации полученных результатов. Поэтому в настоящее время компания Ипсен проводит исследования в этом направлении. В заключении авторы отмечают, что при наличии у детей острой диареи, развившейся на фоне инфекционных заболеваний, наряду с регидратацией и диетотерапией необходимо уделять должное внимание и восстановлению мукопротективных свойств слизистой оболочки кишечника с использованием высокоактивных многофункциональных адсорбентов-цитомукопротекторов, к которым относится диоктаэдрический смектит. Данный мета-анализ, проведенный польскими исследователями с соблюдением всех стандартов Положения о качестве предоставления мета-анализа (Quality of Reporting of meta-analyses, QUORUM, 1999), предъявляемым к работам такого вида, является очень своевременным и важным и представляет непосредственный интерес для педиатров, гастроэнтерологов и инфекционистов.

Х. Шаевска¹, П. Дзехцаж¹, Й. Мрукович²¹ Отделение детской гастроэнтерологии и питания, Варшавский медицинский университет² Польский институт доказательной медицины, Краков, Польша

Мета-анализ: смектит диоктаэдрический в лечении острой диареи у детей

ХОТЯ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ НЕ СУЩЕСТВУЕТ ОДНОЗНАЧНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ, СМЕКТИТ ДИОКТАЭДРИЧЕСКИЙ ЧАСТО ПРИМЕНЯЮТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ДИАРЕИ ВО МНОГИХ СТРАНАХ. ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАКЛЮЧАЛАСЬ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СМЕКТИТА ДИОКТАЭДРИЧЕСКОГО ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ. БЫЛ ПРОВЕДЕН ПОИСК ПО ЭЛЕКТРОННЫМ БАЗАМ ДАННЫХ MEDLINE, EMBASE, CINAHL И THE COCHRANE LIBRARY С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕ ЗАВИСЯЩИХ ОТ КОНКРЕТНОГО ЯЗЫКА ТЕРМИНОВ, КОТОРЫЙ ПОЗВОЛИЛ ВЫЯВИТЬ ВСЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСВЯЩЕННЫЕ ОСТРОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ДИАРЕЕ И СМЕКТИТУ ДИОКТАЭДРИЧЕСКОМУ. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ССЫЛКИ БЫЛИ ПОЛУЧЕНЫ ПУТЕМ ПРОСМОТРА ОБНАРУЖЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПОИСКА СТАТЕЙ. РАССМАТРИВАЛИ ТОЛЬКО МАТЕРИАЛЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ХОДЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИСПЫТАНИЙ (РКИ). ЗАДАННЫМ КРИТЕРИЯМ СООТВЕТСТВОВАЛИ ДЕВЯТЬ РКИ (1 238 УЧАСТНИКОВ). ОБЪЕДИНЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ШЕСТИ РКИ ПОКАЗАЛИ, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ СМЕКТИТА ДИОКТАЭДРИЧЕСКОГО СУЩЕСТВЕННО СНИЖАЕТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДИАРЕИ ПО СРАВНЕНИЮ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЛАЦЕБО. ОБЪЕДИНЕННАЯ ВЗВЕШЕННАЯ РАЗНИЦА СРЕДНИХ [22,7 ч, 95% ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ (ДИ): 24,8; -20,6], ПОЛУЧЕННАЯ ДЛЯ МОДЕЛИ С ФИКСИРОВАННЫМИ ЭФФЕКТАМИ, ОСТАВАЛАСЬ ЗНАЧИМОЙ И ДЛЯ МОДЕЛИ СО СЛУЧАЙНЫМИ ЭФФЕКТАМИ (24,4 ч, 95% ДИ 29,8; -19,1). ВЕРОЯТНОСТЬ ИЗЛЕЧЕНИЯ НА 3-Й ДЕНЬ ТЕРАПИИ СМЕКТИТОМ ДИОКТАЭДРИЧЕСКИМ БЫЛО СУЩЕСТВЕННО ВЫШЕ, ЧЕМ В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ [ОР 1,64, 95% ДИ: 1,36; 1,98; ЧИСЛО БОЛЬНЫХ, КОТОРЫХ НЕОБХОДИМО ЛЕЧИТЬ, — 4,95% ДИ: 3; 5]. ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ БЫЛИ СХОДНЫМИ В ОБЕИХ ГРУППАХ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, СМЕКТИТ ДИОКТАЭДРИЧЕСКИЙ МОЖЕТ БЫТЬ ПОЛЕЗНЫМ ДОПОЛНЕНИЕМ К РЕГИДРАТАЦИИ ПРИ ОСТРЫХ ГАСТРОЭНТЕРИТАХ У ДЕТЕЙ. ТЕМ НЕ МЕНЕЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДАННОГО МЕТА-АНАЛИЗА СЛЕДУЕТ ИНТЕРПРЕТИРОВАТЬ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ, ПОСКОЛЬКУ БОЛЬШИНСТВО РАССМОТРЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИМЕЛИ СУЩЕСТВЕННЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ. ПРЕЖДЕ ЧЕМ РЕКОМЕНДОВАТЬ СМЕКТИТ ДИОКТАЭДРИЧЕСКИЙ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА ДЛЯ РУТИННОЙ ТЕРАПИИ, СЛЕДУЕТ ПРОВЕСТИ ДЕТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СМЕКТИТ ДИОКТАЭДРИЧЕСКИЙ, МЕТА-АНАЛИЗ, ОСТРАЯ ИНФЕКЦИОННАЯ ДИАРЕЯ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Доктор Х. Шаевска,
Отделение детской
гастроэнтерологии и питания,
Варшавский медицинский университет,
Адрес: 01-184, Польша, Варшава,
Дзялдовская ул., д. 1
hania@ipgate.pl

Острый гастроэнтерит обычно купируется самостоятельно в течение 5–7 дней, в связи с чем основные цели лечения заключаются в предотвращении дегидратации, нарушений кислотно-основного и электролитного баланса. В подавляющем большинстве случаев острого гастроэнтерита с легкой или средней степенью дегидратации достаточно проведения пероральной регидратации. Несмотря на доказанную эффективность, на практике пероральную регидратацию часто используют недостаточно интенсивно, что связано с тем, что она не снижает частоту дефекаций и потери жидкости, а также не влияет на продолжительность болезни [1]. Все это обуславливает, с одной стороны, низкую

Печатается по: Aliment. Pharmacol. Ther. 2007, 15; 23 (2), 217–227.

H. Szajewska¹, P. Dziechciarz¹, J. Mrukowicz²¹ Department of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, The Medical University of Warsaw, Warsaw² Polish Institute for Evidence Based Medicine, Cracow, Poland

Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children

ALTHOUGH NOT CURRENTLY RECOMMENDED, DIOCTAHEDRAL SMECTITE (SMECTITE) IS COMMONLY USED TO TREAT ACUTE INFECTIOUS DIARRHOEA IN MANY COUNTRIES. TO EVALUATE SYSTEMATICALLY THE EFFECTIVENESS OF SMECTITE IN TREATING ACUTE INFECTIOUS DIARRHOEA IN CHILDREN. USING MEDICAL SUBJECT HEADINGS AND FREE-LANGUAGE TERMS, THE FOLLOWING ELECTRONIC DATABASES WERE SEARCHED FOR STUDIES RELEVANT TO ACUTE INFECTIOUS DIARRHOEA AND SMECTITE: MEDLINE, EMBASE, CINAHL AND THE COCHRANE LIBRARY; ADDITIONAL REFERENCES WERE OBTAINED FROM REVIEWED ARTICLES. ONLY RANDOMIZED-CONTROLLED TRIALS WERE INCLUDED. NINE RANDOMIZED-CONTROLLED TRIALS (1238 PARTICIPANTS) MET THE INCLUSION CRITERIA. COMBINED DATA FROM SIX RANDOMIZED-CONTROLLED TRIALS SHOWED THAT SMECTITE SIGNIFICANTLY REDUCED THE DURATION OF DIARRHOEA COMPARED WITH PLACEBO. THE POOLED WEIGHTED MEAN DIFFERENCE WAS (22.7 h, 95% CI: 24.8 to 20.6) WITH A FIXED MODEL AND REMAINED SIGNIFICANT IN A RANDOM EFFECT MODEL (24.4 h, 95% CI: 29.8 to 19.1). THE CHANCE OF CURE ON INTERVENTION DAY 3 WAS SIGNIFICANTLY INCREASED IN THE SMECTITE VS. THE CONTROL GROUP (RR 1.64, 95% CI: 1.36–1.98; NUMBER NEEDED TO TREAT 4.95% CI: 3–5). ADVERSE EFFECTS WERE SIMILAR IN BOTH GROUPS. SMECTITE MAY BE A USEFUL ADJUNCT TO REHYDRATION THERAPY IN TREATING ACUTE PAEDIATRIC GASTROENTERITIS. HOWEVER, THE RESULTS OF THIS META-ANALYSIS SHOULD BE INTERPRETED WITH CAUTION AS MOST OF THE INCLUDED STUDIES HAD IMPORTANT LIMITATIONS. COST-EFFECTIVENESS ANALYSES SHOULD BE UNDERTAKEN BEFORE ROUTINE PHARMACOLOGICAL THERAPY WITH SMECTITE IS RECOMMENDED.

KEY WORDS: DIOCTAHEDRAL SMECTITE, META-ANALYSIS, ACUTE INFECTIOUS DIARRHOEA, CHILDREN.

популярность пероральной регидратации, а с другой — потребность в дополнительных методах лечения.

Не вызывает сомнений, что и родители, и медицинские работники нуждаются в безопасном, эффективном и недорогом препарате, дополнительное использование которого позволило бы существенно снизить частоту дефекаций при гастроэнтерите. Существует три основных класса антидиарейных препаратов, применяющихся для снижения частоты и/или объема стула: средства, уменьшающие перистальтику кишечника, антисекреторные средства и адсорбенты. Одним из представителей последнего класса препаратов является смектит диоктаэдрический (Смекта, Бофур Ипсен, Франция). Это препарат природного происхождения (гидрат силиката магния и алюминия), способный связываться со слизистой оболочкой пищеварительного тракта и адсорбировать эндотоксины, экзотоксины, бактерии и ротавирусы [2–4]. На экспериментальных моделях установлено, что смектит диоктаэдрический увеличивает абсорбцию воды и электролитов и восстанавливает барьерные свойства клеток слизистой оболочки тонкой кишки человека после воздействия фактора некроза опухоли α [5]. Препарат также модифицирует активность желчных кислот и физические свойства желудочной слизи, препятствуя ее разрушению бактериями [2].

Хотя в настоящее время смектит диоктаэдрический не входит в стандарты лечения острой диареи ESPGHAN, ВОЗ или ААП, в ряде стран (во Франции, большинстве стран центральной и восточной Европы) препарат часто применяют при данной патологии [6–10].

ЦЕЛИ

Цель данного обзора заключается в систематической оценке эффективности и безопасности смектита диоктаэдрического при острой инфекционной диарее у детей (в том числе грудного возраста).

МЕТОДЫ

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Проведен поиск в электронных базах данных для выявления материалов, отвечающих критериям включения в данный систематический обзор. Критерии включения были следующими.

- ◆ Тип исследования. Отбирались рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) и «квази-РКИ» (то есть с распределением участников в соответствии с датой рождения, номером медицинской документации и т.д.), в которых смектит диоктаэдрический сравнивали с плацебо или с отсутствием дополнительной терапии. Качество исследований не входило в формальные критерии включения, но учитывалось при дальнейшем анализе.

- ◆ Пациенты: дети до 18 лет с острым гастроэнтеритом, получавшие лечение в стационарах или амбулаторно.

- ◆ Типы вмешательства. Пациенты в экспериментальных группах получали смектит диоктаэдрический в различных дозах как дополнение к терапии диареи. Пациенты в контрольной группе получали плацебо или не получали какой-либо дополнительной терапии.

- ◆ Типы исходов. В качестве первичного исхода использовали продолжительность диареи (ч) и объем стула, в качестве вторичных — частоту стула, рвоту, приверженность лечению и побочные эффекты.

СТРАТЕГИЯ ПОИСКА

Проведен систематический поиск исследований по следующим электронным базам: MEDLINE (1966–июль 2005), Excerpta Medica (EMBASE, 1980–июль 2005), Совокупному указателю литературы по уходу за больными для медсе-

стер (CINAHL, 1982–июль 2005 г.), Кокрановской базе данных систематических обзоров (Выпуск 2, 2005) и Кокрановскому регистру контролируемых испытаний (Выпуск 2, 2005). Стратегия поиска включала использование валидизированного фильтра для идентификации рандомизированных испытаний в сочетании с контекстным поиском [11]. Поиск проводили по следующим ключевым словам: диарея, ребенок, смектит диоктаэдрический. Кроме того, были просмотрены все списки литературных источников найденных оригинальных статей и обзоров, а также установлены контакты с производителем смектита диоктаэдрического для облегчения выявления опубликованных и неопубликованных материалов. Какие-либо ограничения в связи с языком публикаций отсутствовали, однако определенные типы публикация из исследования были исключены (в частности, письма редактору, тезисы, материалы научных конференций).

ВКЛЮЧЕННЫЕ И НЕВКЛЮЧЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Просмотр результатов поиска (названий и рефератов статей) осуществляли два независимых эксперта. После отбора всех потенциально подходящих статей был проведен анализ их полного содержания для установления соответствия с принятыми критериями включения. Эти же эксперты независимо друг от друга выполнили извлечение данных с использованием стандартных форм. Статьи, опубликованные на языках, которыми эксперты не владели, были предварительно переведены. Расхождения в результатах отбора данных были устранены при совместном обсуждении.

КАЧЕСТВО ИССЛЕДОВАНИЙ

Качество исследований, соответствующих критериям включения, оценивали два независимых эксперта (без маскирования авторов и названия журнала). Оценивали использование следующих стратегий, свидетельствующих о высоком качестве исследований: характер распределения участников исследования в группы и скрытие распределения, маскирование («ослепление») исследователей, участников, экспертов, оценивающих исходы и проводящих анализ данных (да/нет/не указано); проведение анализа в зависимости от назначенного лечения (да/нет) и исчерпывающее последующее наблюдение.

Распределение участников исследования считали адекватным в случае, если полученные последовательности были непредсказуемы (например, генерация случайных чисел компьютером, использование таблиц случайных чисел, жеребьевка и т.д.). Напротив, распределение считали неадекватным, если результаты были предсказуемы (например, распределение в зависимости от номера участника, даты его рождения, даты поступления, чередования).

Скрытие распределения считали адекватным в случае, если примененный метод рандомизации не позволял исследователям или участникам исследования определять или оказывать влияние на экспериментальную группу (группу вмешательства) до набора подходящих участников исследования. Качество скрытия распределения считали неясным в случае, когда рандомизацию проводили, но информация о примененном методе отсутствовала или была недостаточной, неадекватной — при использовании неподходящих методов рандомизации (например, чередование номеров медицинской документации, использование незапечатанных конвертов, открытых списков распределения).

Касательно анализа в зависимости от назначенного лечения категория «да» означала, что авторы специально ого-

варивали использование этого типа анализа, и/или наша собственная оценка подтверждала его проведение. Напротив, категория «нет» означала, что авторы не сообщали о проведении анализа в зависимости от назначенного лечения, и/или нам не удалось подтвердить его использование при оценке результатов исследования. Для оценки завершенности периода наблюдения за пациентом мы определили количество участников, исключенных или потерянных в процессе наблюдения.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Для анализа данных использовали программу Review manager 4.2.7 (версия от 24 мая 2004 г.; The Cochrane Collaboration). Для определения различий исходов (представленных непрерывными данными) в экспериментальной и контрольной группах использовали взвешенную разницу средних. При проведении мета-анализа непрерывных данных с использованием разницы средних необходимо знать средние значения исходов, их стандартные отклонения и количество участников в каждой группе. Необходимые данные были указаны во всех исследованиях, кроме одного: в исследовании Madkour et al. [12] недостающие стандартные отклонения были получены путем умножения стандартных ошибок средних на квадратный корень объема выборки ($SD = m\sqrt{N}$) [13]. Для характеристики отдельных исследований и объединенных данных вычисляли отношение рисков (с 95% ДИ) (ОР) между экспериментальной и контрольной группами. Число больных, которых необходимо лечить, рассчитывали как величину, обратную суммарной разности абсолютных рисков (с 95% ДИ). Удельный вес для каждого исследования рассчитывали как величину, обратную дисперсии. В исследованиях, в которых результаты были представлены в форме графиков, исходы оценивали путем анализа последних. Для одного исследования данных подход оказался невозможным, поэтому мы попытались связаться с авторами, однако эта попытка не увенчалась успехом [14]. Для определения неоднородности суммарных оценок применяли Q-тест (критерий χ^2), величина α -ошибки принималась равной 0,1. Для первичных исходов, когда выявлялась статистически значимая гетерогенность исходов среди исследований, был проведен анализ чувствительности для каждого из четырех параметров методологического качества испытаний.

Для оценки «публикационной» систематической ошибки (систематической ошибки, связанной с преимущественной публикацией положительных результатов) мы использовали анализ асимметрии воронкообразного графика, предложенный Egger et al. [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приведенный ниже мета-анализ представлен в соответствии со стандартами, установленными в Положении о качестве представления мета-анализа (Quality of Reporting of Meta-analyses, QUOROM, 1999) [16].

ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ

В ходе поиска было обнаружено 23 источника [12, 14, 17–37]. Девять РКИ [12, 14, 17–21, 29, 31] соответствовали критериям включения в данный систематический обзор (табл. 1). Оставшиеся 14 исследований были исключены. В табл. 2 приведены характеристики исключенных исследований (в том числе причины исключения).

В девяти отобранных исследованиях участвовали 1 238 пациентов (622 в экспериментальной группе и 616 в контрольной группе). Четыре исследования были плацебо-контролируемыми [12, 17, 18, 31]. В оставшихся

пяти исследованиях в контрольной группе дополнительную терапию не проводили. Пять исследований были проведены в европейских странах с высоким индексом человеческого развития (Франция, Италия, Литва), четыре — в странах со средним индексом человеческого развития (Египет, Таиланд, Китай) [38]. Возраст участников был сопоставимым во всех исследованиях. Суточная доза изучаемого препарат была схожей во всех исследованиях, хотя имели место различия в длительности вмешательства (от 2-х до 6 дней). В трех исследованиях продолжительность лечения не была указана. Прослеживалась клиническая гетерогенность в условиях проведения исследований (стационарные и/или амбулаторные пациенты). Кроме того, отмечены различия в определении исходов и окончания диареи (табл. 1).

Методологическое качество исследований также варьировало (табл. 1). Скрытие распределения было адекватным в одном исследовании, неопределенным — в трех других и неадекватным — в оставшихся пяти. Только три испытания были двойными слепыми, однако часто не указывалось, кого касалось маскирование. Остальные исследования были открытыми. Полнота наблюдений была адекватной во всех исследованиях. Анализ, в зависимости от назначенного лечения, был выполнен в пяти исследованиях.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДИАРЕИ

Данные о продолжительности диареи приведены в семи исследованиях [12, 14, 17–21, 31]. Во всех исследованиях, за исключением одного, указывалась дисперсия [17]. Мета-анализ шести РКИ (1 076 участников) выявил снижение продолжительности диареи при лечении смектитом диоктаэдрическим на -22,7 ч (95% ДИ: -24,8; -20,6) по сравнению с плацебо (табл. 3). Смена в нашем мета-анализе модели с фиксированным эффектом на модель со случайными эффектами не изменила результаты (-24,4, 95% ДИ: -29,8; -19,1). Результаты включенных в мета-анализ исследований были значимо гетерогенны ($\chi^2 = 21,4$, $p = 0,0007$). Был проведен предварительно запланированный анализ чувствительности с учетом критериев методологического качества исследований. Статистически значимая гетерогенность результатов отдельных исследований сохранялась при анализе чувствительности, что свидетельствует о том, что различия результатов исследований были вызваны факторами, отличными от различий в методологическом качестве. Воронкообразный график и тест на регрессивную асимметрию Egger et al. ($p = 0,7$, 95% ДИ включает 0) не выявил признаков наличия «публикационной» систематической ошибки или других систематических ошибок, связанных с малым объемом выборки [15].

Результаты одного исследования, представленные только в форме средних значений исходов (без указаний стандартных отклонений), не были включены в мета-анализ [17]. В данном исследовании также выявлено снижение продолжительности диареи у пациентов, принимавших смектит диоктаэдрический, по сравнению с контрольной группой.

ОБЪЕМ СТУЛА

В двух исследованиях приведены данные об объеме стула, однако при оценке последнего использовали различные единицы измерения (табл. 4) [12, 29]. В одном методологически тщательно проведенном РКИ влияния смектита диоктаэдрического на объем стула выявлено не было [12]. В другом РКИ, методологически менее тщательном, было установлено значимое уменьшение объема стула в различные интервалы времени у пациентов, принимавших смектит диоктаэдрический, по сравнению с плацебо [24].

Таблица 1. Характеристика включенных исследований

Автор (страна)	Распределение в группы	Скрытие рас- пределения*	Маски- рование	АЗПЛ**	РН***	N (экспери- ментальные /контрольные)	Критерии включения	Критерии исключения	Возраст, мес	Доза	Длитель- ность вме- шательства	Определение прекращения диареи
Gilbert et al. [17] (Франция)	Не описано	Неясно	Двойное	Нет	+	36 (18/18)	Диарея от умеренной до сильной	Сопутствующие заболевания; плохой нутритивный статус	2–24 (госпитализиро- ванные)	3–6 г/сут	Не описана	Восстановление обычной для пациента частоты стула
Guarino et al. [14] (Италия)	Неадекватная (в соответствии с датой поступления)	Неадекватное	Нет	Нет	+	804 (398/406 либо 406/398 несоответствие в оригинале)	Острая диарея (жидкий стул 3 раза в день), возраст 3 мес–5 лет, острое начало диареи легкой или средней степени	Употребление антибио- тиков, пробиотиков или других лекарств, которые активны в кишечнике, в течение предшествующих 3 нед; начало диареи более чем за 48 ч до осмотра педиатром; соотноше- ние масса тела-рост < 5-го перцентиля, любые хронические заболевания или иммунодепрессивные состояния или лечение	3–60 (амбулаторные)	3 или 6 г/сут у пациентов младше или старше 1-го года соответственно	5 дней	Последний эпизод жидкого стула, предшествующий нормализации стулу
Lachaux et al. [18] (Франция)	Адекватная (путем жеребьевки)	Неадекватное	Двойное	+	+	36 (17/19)	Острая диарея < 4-х дней со средней или сильной дегидрата- цией, отсутствие сопутствующих заболеваний, хороший нутритивный статус	Не описаны	2–24 (только госпитализиро- ванные)	3 или 6 г/сут у пациентов младше или старше 1-го года соответственно	Не описана	Срок появления первого стула нормального вида при отсутствии рецидивов
Lexomboon et al. [19] (Таиланд)	Подробности о методе рандомизации не представлены	Неадекватное	Нет	+	+	66 (34/32)	Острая диарея (≥ 3 раз в течение 24 ч, но менее 48 ч), отсутствие предше- ствовавшего лечения антибиотиками или антидиарейными препаратами	Дегидратация > 7%, лихорадка > 38,5°C, дисентерия, гипотро- фия > I степени, хроническая диарея, социальные или семейные проблемы, препятствующие наблюдению	1–24 (только амбулаторные)	3 г/день	Не описана	Нормализация стула, определя- емая как по- следний эпизод жидкого стула с последующим появлением стула твердой консистенции
Madkour et al. [12] (Египет)	Адекватная (конверты с числовым кодом)	Адекватное	Двойное скрытие	+	+	90 (45/45)	Мальчики; водянистый стул в течение менее 5 дней с легкой, средней или сильной дегидратацией	Затянувшаяся диарея, выраженная гипотро- фия, серьезное соматическое заболевание	3–24 (только госпитализиро- ванные)	6 г/день	3 дня	Момент последнего жидкого стула

Таблица 1. Продолжение

Автор (страна)	Распределение в группы	Скрытие распределения*	Маскирование	АЗП**	ПН***	N (экспериментальные / контрольные)	Критерии включения	Критерии исключения	Возраст, мес	Доза	Длительность вмешательства	Определение прекращения диареи
Narkviciute et al. [21] (Литва)	Неадекватная (чередование)	Неадекватное	Нет	Нет	+	54 (28/26)	Острая диарея (стул 3 раза в сут. но продолжительность заболевания менее 72 ч), дегидратация от легкой до средней	Возраст до 6 или более 48 мес, длительность диареи более 72 ч, сильная дегидратация, сопутствующее заболевание (пневмония, инфекция мочевых путей, менингит, гипотрофия, шок и др.), острая инфекция или другие заболевания, при которых необходимо лечение	6–48 (госпитализированные)	3 г в начале регидратации и затем 4,5 г/сут детям с массой тела до 10 кг, и 6 г/день детям с массой тела 10–20 кг	До 24 ч после нормализации стула	Выполнение одного из условий: 1) появление первого сформированного стула; 2) появление второго полутвердого стула; 3) последний неоформленный (полутвердый) стул, если за последние 24 ч стула не было
Osman et al. [29] (Египет)	Неадекватная (чередование)	Неясно	Нет	Нет	+	60 (30/30)	Острая водянистая диарея продолжительностью до 7 дней с легкой или средней дегидратацией; отсутствие соматических заболеваний; отсутствие одновременной внекишечной инфекции, отсутствие приема антибиотиков или лекарств от диареи, отношение массы тела к росту > 80% по международным стандартам	Не описаны	Средний возраст в экспериментальной группе 12,4 ± 10,3, в контрольной — 14,5 ± 11 (амбулаторные и госпитализированные)	4,5 г/сут детям массой тела до 10 кг; 6 г/сут детям с массой тела более 10 кг	Максимум 5 дней	Появление оформленного стула; восстановление частоты стула до обычной для пациента
Vivatvakin et al. [20] (Таиланд)	Подробности о методе рандомизации и не представлены	Неясно	Нет	+	+	62 (32/30)	Острая секреторная диарея (стул 3 раза в сутки в течение менее 3-х дней) с легкой или средней дегидратацией	Лечение в течение последних 2-х дней, возраст менее 1-го или более 24-х мес, сильная дегидратация, тяжелые или хронические заболевания, гипотрофия III-й степени; диарея, вызванная холерным вибрионом, или дизентерия	1–24 (госпитализированные)	1,5 г в начале регидратации и далее 3 г/сут детям с массой тела 3 кг; 4,5 г/сут при массе тела 4–10 кг; 6 г/сут детям при массе 11–15 кг	48–120 ч	Последний эпизод жидкого стула перед появлением сформированного стула
Zong et al. [31] (Китай)	Адекватная (генерированная компьютером)	Неадекватное	Нет	+	+	30 (20/10)	Острая диарея (без дополнительных определений)	Кровавая диарея	< 3 лет	Менее 12 мес — по 1 г 2–3 раза в день; более 12 мес — 1,5 г 3 раза в день	3–6 дней	≤ 4

Примечание:

* Скрытие распределения считалось адекватным, если описанный метод рандомизации не позволял исследователям идентифицировать или воздействовать на экспериментальную группу до набора подходящих участников; неясным — если факт рандомизации упоминался, но информация об использованном методе не была предоставлена; неадекватным — при использовании неподходящего метода рандомизации (например, чередования) и/или наличии любой информации об исследовании, свидетельствующей о том, что исследователи или участники могли оказывать влияние на группу воздействия.

** Анализ в зависимости от назначенного лечения; «да» — авторы сообщили о его проведении, что было подтверждено при нашей оценке исследования, либо авторы не упоминали об анализе в зависимости от назначенного лечения, но он был выявлен нами при оценке результатов исследования; «нет» — авторы не сообщили о проведении анализа в зависимости от назначенного лечения, что было подтверждено при нашей оценке исследования, либо авторы упоминали об анализе в зависимости от назначенного лечения, но он не был подтвержден нами при оценке результатов исследования.

*** Полнота наблюдения (> 80% участников).

Таблица 2. Характеристики исключенных исследований

Исследование	Причина(ы) исключения
Анонимный автор [25]	Перевод оригинала [12]
DuPont et al. [26]	Нерандомизированное исследование; не изучены клинические исходы
Fodor et al. [27]	Сравнение смектита диоктаэдрического с нифуроксазидом
Kang et al. [33]	РКИ; исследование эффективности комбинации смектита диоктаэдрического и амоксициллина
Karas [24]	Нерандомизированное проспективное контролируемое испытание; сравнение смектита диоктаэдрического с пробиотиками
Leber [28]	Исследование эффективности смектита диоктаэдрического по сравнению с лоперамидом
Louchet and Chapoy [35]	Нерандомизированное контролируемое испытание у новорожденных
Milocco et al. [23]	Нерандомизированное контролируемое клиническое испытание
Pociecha and Balcerska [22]	Рандомизированное открытое испытание, проводилась дополнительная терапия (пробиотиками)
Tazi-Lakhsassi and Ben Alloum [30]	Тезис (полное сообщение не опубликовано)
Wan and Zhong [34]	РКИ; исследование эффективности комбинации смектита диоктаэдрического и бифидобактерина
Wu Shi et al. [32]	Тезис (полное сообщение не опубликовано)
Zhang [36]	Обсервационное исследование у новорожденных
Zhou [37]	Исследование у новорожденных

Таблица 3. Средняя продолжительность диареи (М) [группа, получавшая смектит диоктаэдрический (ГС), по сравнению с контрольной группой (ГК)], ч

Исследование	N	ГС, М (SD)	N	ГК, М (SD)	Взвешенная разница средних (фикс., 95% ДИ)
Vivatvakin et al. [20]	32	43,30 (25,10)	30	84,70 (48,50)	-41,40 (-60,81; -21,99)
Narkeviciute et al. [21]	28	42,30 (24,70)	26	61,80 (33,90)	-19,50 (-35,42; -3,58)
Zong et al. [31]	20	48,72 (5,16)	10	84,48 (10,80)	-35,76 (-42,83; -28,69)
Madkour et al. [12]	45	54,10 (15,80)	45	72,92 (13,30)	-18,82 (-24,85; -12,79)
Lachaux et al. [18]	17	42,00 (4,70)	19	61,30 (7,10)	-19,30 (-23,20; -15,40)
Guarino et al. [14]	398	96,00 (21,00)	406	119,00 (23,00)	-23,00 (-26,04; -19,96)
Всего (95% ДИ)	540		536		-22,70 (-24,80; -20,61)

Примечание:
Тест на гетерогенность $\chi^2 = 21,40$, $df = 5$, $p = 0,0007$, $I^2 = 76,6\%$.
Тест на общий эффект $Z = 21,24$, $p < 0,00001$.

Таблица 4. Результаты двух испытаний, оценивающих объем стула, представленные как разница средних (95% ДИ)

Исследование	Osman et al. [29], г/сут	Madkour et al. [12], г/кг/сут
0–6 ч	-34 (-156;88)	1,5 (-1,7; 4,7)
6–12 ч	Не указано	-0,2 (-3,9; 3,5)
6–18 ч	-347 (-715; 22)	Не указано
12–24 ч	Не указано	-0,3 (-3,4; 2,8)
Всего за 24 ч	-232 (-462; -1,6)*	Не указано
24–48 ч	-483 (-657; -310)*	-0,9 (-4,5; 2,7)
48–72 ч	-486 (-672; -300)*	-1,7 (-5,6; 2,1)
72–96 ч	-355 (-505 ; -204)*	-3,3 (-9,1; 2,5)
Всего	Не указано	-13 (-29; 3,0)

Примечание:
Звездочкой (*) помечены значимые различия.
Отрицательные величины указывают на то, что объем стула в группе вмешательства был ниже, по сравнению с контрольной группой.

ЧАСТОТА СТУЛА

В двух исследованиях были приведены показатели дисперсии [12, 29]. Мета-анализ этих исследований не выявил значимого снижения частоту стула при назначении смектита диоктаэдрическим по сравнению с плацебо в первые 0–6 ч лечения (2 РКИ, $n = 150$, взвешенная разница средних -0,07, 95% ДИ -0,6; 0,4), 6–24 ч (2 РКИ, $n = 150$, взвешенная разница средних -0,33, 95% ДИ: -0,8; 0,2) и 24–48 ч (2 РКИ, $n = 147$, взвешенная разница средних -0,62, 95% ДИ: -0,1; -0,2). Тем не менее выявлено значимое снижение частоты стула в период 48–72 ч лечения в группе, получавшей смектит диоктаэдрический, по сравнению с группой плацебо (2 РКИ, $n = 125$, взвешенная разница средних -0,58, 95% ДИ: -0,9; -0,3) и в период 72–96 ч лечения (1 РКИ, $n = 44$, взвешенная разница средних -1,87, 95% ДИ: -3; -0,7), а также значимое снижение общего количества дефекаций (1 РКИ, $n = 90$, взвешенная разница средних -2,5, 95% ДИ: -3,8; -1,2). Результаты одного исследования, представленные только в форме графиков в мета-анализ, включены не были [14]. В этом исследовании также было установлено снижение частоты стула в группе, получавшей смектит диоктаэдрический, по сравнению с контрольной группой.

РВОТА

В четырех РКИ присутствовали данные о рвоте [12, 14, 21, 29]. Различий в частоте рвоты не выявлено (два РКИ [12, 21] взвешенная разница средних 0,02, 95% ДИ: -0,5; 0,6). В одном РКИ указывалась продолжительность рвоты, значимой разницы между экспериментальной и контрольной группами выявлено не было (разница средних -0,1 ч, 95% ДИ: -0,15; 0,3) [12]. По данным Guarino et al. [14], применение смектита диоктаэдрического не оказывало эффекта на частоту рвоты в 1-й (ОР 1,0, 95% ДИ: 0,9; 1,2) и 3-й день лечения (ОР 1,2, 95% ДИ: 0,9; 1,4). Количество пациентов с рвотой, по данным Osman et al. [29], в экспериментальной и контрольной группах также было сопоставимым (ОР 1,4, 95% ДИ: 0,9; 2,3).

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ/ПРИЕМЛЕМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Приверженность лечению оценивалось только в нескольких РКИ [14, 17, 18]. Мета-анализ двух РКИ [17, 18] не выявил различий в приемлемости терапии в группе, получавшей смектит диоктаэдрический, по сравнению с контрольной группой (ОР 0,91, 95% ДИ: 0,78; 1,07). По данным Guarino et al. [14], приблизительно 23% пациентов прекратило принимать смектит диоктаэдрический во время исследования, однако аналогичный показатель контрольной группы не приводится.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В двух РКИ [19, 20] была выявлена тенденция к увеличению количества пациентов с запорами в группе, получавшей смектит диоктаэдрический, однако разница была статистически незначимой (ОР 5,8, 95% ДИ: 0,7; 47,1). В трех РКИ [12, 17, 18] каких-либо побочных эффектов кратко-

временной терапии смектитом диоктаэдрическим выявлено не было.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

В дополнение к априорно определенным исходам мы также оценили данные, касающиеся количества пациентов, излеченных на 3-й и 5-й дни вмешательства [12, 18–20], и количество детей с диареей, длившейся более 7 дней [14].

Относительная вероятность излечения на 3-й день терапии (табл. 5) в группе, получавшей смектит диоктаэдрический, по сравнению с контрольной группой, составила 1,64 (95% ДИ: 1,36; 1,98) для модели с фиксированными эффектами и 1,55 (95% ДИ: 1,29; 1,87) для модели со случайными эффектами. Число больных, которых необходимо лечить, составило 4 (95% ДИ: 3; 5). Гетерогенности результатов исследований выявлено не было ($\chi^2 = 3,50$, $p = 0,32$). Анализ воронкообразного графика и тест регрессивной асимметрии Egger et al. ($p = 0,38$, 95% ДИ включает 0) не выявили признаков «публикационной» систематической ошибки или других систематических ошибок малой выборки [15].

Относительная вероятность излечения на 5-й день терапевтического вмешательства (табл. 6) была значимо выше в группе, получавшей смектит диоктаэдрический, по сравнению с контрольной группой: 1,24 (95% ДИ: 1,08; 1,42) для модели с фиксированными эффектами, однако для модели со случайными эффектами различия не были значимыми (1,19; 95% ДИ: 0,93; 1,53). Поскольку гетерогенность была существенной ($\chi^2 = 8,01$, $p = 0,02$), мы представляем суммарные оценки различий для модели со случайными эффектами. Анализ воронкообразного графика и тест регрессивной асимметрии Egger et al. [15] ($p = 0,23$,

Таблица 5. Частота излечения на 3-й день вмешательства [группа, получавшая смектит диоктаэдрический (ГС), по сравнению с контрольной группой (ГК)]

Исследование	ГС, n/N	ГК, n/N	Удельный вес исследования, %	ОР (фикс.; 95% ДИ)
Lexomboon et al. [19]	24/34	11/32	17,68	2,05 (1,21; 3,47)
Lachaux et al. [18]	16/17	14/19	20,63	1,28 (0,95; 31,71)
Vivatvakin et al. [20]	30/32	17/30	27,37	1,65 (1,19; 32,29)
Madkour et al. [12]	36/45	22/45	34,32	1,65 (1,17; 32,28)
Всего (95% ДИ)	128	126	100,00	1,64 (1,36; 31,98)

Примечание:

Всего событий: 106 (ГС), 64 (ГК).

Тест на гетерогенность $\chi^2 = 3,5$, $df = 3$, $p = 0,32$, $I^2 = 14,2\%$.

Тест на общий эффект $Z = 5,21$, $p < 0,00001$.

Таблица 6. Частота излечения на 6-й день вмешательства [группа, получавшая смектит диоктаэдрический (ГС), по сравнению с контрольной группой (ГК)]

Исследование	ГС, n/N	ГК, n/N	Удельный вес исследования, %	ОР (случ.; 95% ДИ)
Madkour et al. [12]	45/45	45/45		Невозможно оценить
Lexomboon et al. [19]	30/34	21/32	28,89	1,34 (1,02; 1,78)
Vivatvakin et al. [20]	31/32	22/30	33,06	1,32 (1,06; 1,65)
Lachaux et al. [18]	16/17	18/19	38,05	0,99 (0,85; 1,16)
Всего (95% ДИ)	128	126	100,00	1,19 (0,93; 1,53)

Примечание:

Всего событий: 122 (ГС), 106 (ГК).

Тест на гетерогенность $\chi^2 = 8,01$, $df = 2$, $p = 0,02$, $I^2 = 75,0\%$.

Тест на общий эффект $Z = 1,37$, $p = 0,17$.

95% ДИ включает 0) не выявили признаков «публикационной» систематической ошибки или других систематических ошибок малой выборки.

В одном исследовании [14] было выявлено снижение риска диареи продолжительностью более 7 дней в группе, получавшей смектит диоктаэдрический, по сравнению с контрольной группой (ОР 0,6, 95% ДИ: 0,42; 0,85; число больных, которых необходимо лечить, — 14, 95% ДИ 9–42).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мета-анализ данных РКИ выявил, что у детей с острым гастроэнтеритом лечение смектитом диоктаэдрическим ассоциируется с умеренным снижением продолжительности диареи по сравнению с контрольной группой. Вероятность излечения на 3-й день лечения значимо выше в группе, получавшей смектит диоктаэдрический, по сравнению с контрольной группой (число больных, которых необходимо лечить, — 4). Кроме того, лечение смектитом диоктаэдрическим снижает риск диареи продолжительностью более 7 дней.

В большинстве (хотя и не во всех) испытаниях в качестве первичного исхода использовали продолжительность диареи. К сожалению, использование только этого показателя не представляется оптимальным. ВОЗ рекомендует при оценке эффективности препаратов для лечения острой диареи использовать количественные критерии диареи [39]. Объем стула учитывали только в двух испытаниях из девяти, включенных в мета-анализ, причем для его оценки использовали разные единицы измерения; для объединения результатов этих двух исследований была бы необходима предварительная стандартизация данных [40]. Основным недостатком метода стандартизованной разницы средних заключается в том, что общий эффект лечения сложно интерпретировать, так как он выражается в единицах стандартной девиации, а не в единицах измерения, использованных в исходных испытаниях. Также остается неясным, что будет составлять клинически значимое изменение [41–43]. Исходя из этих соображений, мы отказались от данного подхода и представили данные в табличной форме. Результаты двух испытаний противоречивы. Очевидно, что при интерпретации результатов в таких условиях предпочтение следует отдавать методологически более качественному исследованию, что поможет снизить вероятность систематической ошибки. С учетом выказанных соображений, смектит диоктаэдрический предположительно не оказывает влияние на объем стула.

В целом установлено, что смектит диоктаэдрический обладает высоким профилем безопасности. Это положение подтверждает и наш обзор, выявивший, что побочные эффекты были аналогичными и в контрольной, и в экспериментальной группах. Ранее сообщалось, что определенную проблему может создать неприятный вкус препарата. Тем не менее в нашем обзоре не выявлено доказательств плохой приемлемости терапии смектитом диоктаэдрическим для пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guarino A., Albano F., Guandalini S. for the ESPGHAN Working Group on Acute Diarrhea. Oral rehydration solution: toward a real solution // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — V. 33. — S2–S12.
2. More J., Benazet F., Fioramonti J. et al. Effects of treatment with smectite on gastric and intestinal glycoproteins in the rat: a histochemical study // *Histochem. J.* — 1987. — V. 19. — P. 665–670.
3. Brouillard M.Y., Rateau J.G. Pouvoir d'absorption de deux argiles, la smectite et le kaolin sur des enterotoxines bacteriennes // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1989. — V. 13. — P. 18–24 (French).

Наш анализ имеет определенные ограничения. Во-первых, мы не можем полностью исключить «публикационную» систематическую ошибку. Несмотря на то что мы провели статистический тест для выявления «публикационной» систематической ошибки, следует учитывать низкую мощность подобных тестов при мета-анализе малого количества испытаний. С другой стороны, мы не вводили ограничений по языку или году публикации и попытались найти результаты неопубликованных испытаний. Во-вторых, несмотря на то что включенные исследования не были значимо гетерогенными, с учетом небольшого количества исследований, статистические выводы о детерминантах гетерогенности могут быть некорректными. В-третьих, качество мета-анализа определяется качеством включенных исследований. Лишь некоторые из включенных в наш анализ испытаний можно назвать методологически качественными. К потенциальным ограничениям следует отнести неопределенное или неадекватное скрывание распределения; отсутствие анализа в зависимости от назначенного лечения; отсутствие маскирования. Ограничения исследования также связаны с малым объемом выборки в некоторых испытаниях и отсутствием общепринятого определения прекращения диареи.

В заключение следует отметить, что результаты нашего мета-анализа вполне обнадеживающие. Тем не менее следует рекомендовать дальнейшее проведение качественных клинических исследований с использованием валидизированных исходов для: (1) оценки фармакоэкономической эффективности смектита диоктаэдрического у детей с острой диареей; (2) выявления пациентов, назначение которым смектита диоктаэдрического принесет наибольшую пользу (для чего необходимо дальнейшее разграничение групп — проводить сравнение между амбулаторными и стационарными пациентами, старшего и младшего возраста, вирусная и другая этиология диареи); (3) определения наиболее эффективной схемы лечения; (4) определения переносимости смектита диоктаэдрического. В целом, если игнорировать финансовый аспект проблемы, можно считать, что применение смектита диоктаэдрического принесет пользу некоторым детям с острой диареей. Тем не менее при назначении данного препарата следует всегда помнить, что в недавних рекомендациях по лечению острого гастроэнтерита Центра по профилактике и контролю за заболеваниями подчеркивается, что «надежда на лекарственные препараты может привести к тому, что коррекция водно-электролитных нарушений и диетотерапия будут проводиться в неадекватном объеме» [9]. Исходя из этого, при назначении смектита диоктаэдрического необходимо предоставить родителям необходимые разъяснения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Данное исследование частично было проведено на средства гранта Варшавского медицинского университета.

4. Rey C. Diarrhe.es virales a rotavirus. Inte`ret de la smectite // *Rev. Int. Pediatr.* — 1989. — V. 196. — P. 1–6 (French).
5. Mahraui L., Heyman M., Plique O. et al. Apical effect of diosmectite on damage to the intestinal barrier induced by tumor necrosis factor- α // *Gut.* — 1997. — V. 40. — P. 339–343.
6. Sandhu B.K. Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — V. 33 (Suppl. 2). — S36–9.
7. World Health Organisation. The Treatment of Diarrhea: Practical Guidelines, 3rd edn. Geneva, Switzerland: World Health Organisation.

8. Anonymous. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics Provisional Committee on Quality Improvement Subcommittee on Acute Gastroenteritis // *Pediatrics*. — 1996. — V. 97. — P. 424–436.
9. Caleb K.K., Glass R., Brese J.S., Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy // *Morb Mortal Wkly Rep*. — 2003. — V. 52. — P. 1–16.
10. Szajewska H., Hoekstra H., Sandhu B. Management of acute gastroenteritis in Europe and the impact of the new recommendations // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. — 2000. — V. 30. — P. 522–527.
11. Robinson K.A., Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed // *Int. J. Epidemiol*. — 2002. — V. 31. — P. 150–153.
12. Madkour A.A., Madina E.M.H., El-Azzouni O.E.Z. et al. Smectite in acute diarrhoea in children: a double-blind placebo-controlled clinical trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. — 1993. — V. 17. — P. 176–181.
13. Higgins J.P.T., Green S. (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 4.2.4. The Cochrane Library*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2005 (issue 2; updated March 2005).
14. Guarino A., Bisceglia M., Castellucci G. et al. Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology Study Group for Smectite in Acute Diarrhea. Smectite in the treatment of acute diarrhea: a nationwide randomized controlled study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) in collaboration with primary care pediatricians. SIGEP Study Group for Smectite in Acute Diarrhea // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. — 2001. — V. 32. — P. 71–75.
15. Egger M., Smith G.D., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test // *Br. Med. J*. — 1997. — V. 315. — P. 629–634.
16. Moher D., Cook D.J., Eastwood S. et al. for the QUOROM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement // *Lancet*. — 1999. — V. 354. — P. 1896–1900.
17. Gilbert B., Lienhardt A., Palomera S. et al. A study of the effectiveness of smectite versus placebo or loperamide in acute infantile diarrhea // *Ann. Pediatr. (Paris)*. — 1991. — V. 38. — P. 633–636 (French).
18. Lachaux A., Danzon A., Collet J.P. et al. Acute infantile diarrhoea. Role of treatment with smectite as complement to rehydration. Randomised double-blind study // *Int. Rev. Pediatr*. — 1986. — V. 163. — P. 29–31.
19. Lexomboon U., Harikul S., Lorthola O. Control randomized study of rehydration/rehydration with dioctahedral smectite in ambulatory Thai infants with acute diarrhea // *Southeast Asian J. Trop Med. Public. Health*. — 1994. — V. 25. — P. 157–162.
20. Vivatvakin B., Jongpipatvanich S., Harikul S. et al. Control study of oral rehydration solution (ORS)/ORS + dioctahedral smectite in hospitalized Thai infants with acute secretory diarrhea // *Southeast Asian J. Trop Med. Public. Health*. — 1992. — V. 23. — P. 414–419.
21. Narkeviciute I., Rudzeviciene O., Leviniene G. et al. Management of Lithuanian children's acute diarrhoea with Gastrolit solution and dioctahedral smectite // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. — 2002. — V. 14. — P. 419–424.
22. Pocięcha W., Balcerska A. Influence of the mucoprotective drugs on the clinical course of children's rotaviral gastroenteritis // *Gastroenterol. Pol*. — 1998. — V. 5. — P. 533–542 (Polish).
23. Milocco C., Bolis A., Rizzo V. et al. Evaluation of diosmectite in acute infantile diarrhea // *Pediatr. Med. Chir*. — 1999. — V. 21. — P. 129–133 (Italian).
24. Karas J. Smecta pulvis and its place in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis in neonates // *Cesk Pediatr*. — 1996. — V. 51. — P. 85–90 (Czech).
25. Anonymous. Placebo-controlled, double-blind clinical trial of smectite in acute pediatric diarrhea // *Fortschr Med*. — 1994. — V. 112. — 6 p. (German).
26. DuPont C., Moreno J.L., Barau E. et al. Effect of diosmectite on intestinal permeability changes in acute diarrhea: a double-blind placebo-controlled trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. — 1992. — V. 14. — P. 413–419.
27. Fodor G.P., Kraft H., Leber W., Panijen M. Treatment of acute diarrhea with aluminium hydroxide-magnesium carbonate gel plus smectite // *Therapiewoche*. — 1984. — V. 34. — P. 3733–3736.
28. Leber W. A new suspension form of smectite (liquid 'Diasorb') for the treatment of acute diarrhoea: a randomized comparative study // *Pharmatherapeutica*. — 1988. — V. 5. — P. 256–260.
29. Osman G.A.H., Mahomoud S.A.R., El-Shakankiry H.M., Abulhana S.M. An adsorbent role in the management of acute diarrhea in infants and children // *Ain. Shams. Med. J*. — 1992. — V. 13, № 10, 11. — P. 12665–12676.
30. Tazi-Lakhsassi L., Ben Alloum M. The Use of a Natural Clay Smectite as a Complement to Oral Rehydration in the Treatment of Acute Infantile Diarrhoea. Congress report: 16th Congress of the Union of Paediatric Societies of the Middle East and the Mediterranean Marrakesh, Morocco, 21–23 November, 1985.
31. Zong S., Chao Y.M., Qu Y., Liu L. Study on Smecta therapy for acute diarrhea in infants // *J Tianjing Med Univ*. — 1997. — V. 3. — P. 60–63 (Chinese).
32. Wu Shi, Shucheng D., Xia L. Efficacy of Smecta against rotaviral enteritis in infants and young children in Shanghai abstract // *J. Gastroenterol. Hepatol*. — 1994. — V. 9. — A140.
33. Kang B.Y., Yu T.J., Wu M., Chen X.R. The effect of Smecta and amoxicillin on 46 patients with paediatric acute infectious diarrhea // *China Natl. J. New Gastroenterol*. — 1997. — V. 5. — P. 249–250.
34. Wan S.H., Zhong X.H. Clinical observation on therapeutic efficacy of combination of Smecta and P.O. Bifidobigen in treatment of infantile diarrhea // *Jiangxi Yixueyuan Xuebao*. — 2002. — V. 42. — P. 65–67 (Chinese).
35. Louchet E., Chapoy P. Essai du Smecta dans les gastroenterites aigues du nourrisson // *Prov Med*. — 1978. — V. 46. — P. 28–29 (French).
36. Zhang S.M. Clinical observations on Smecta therapy for neonatal rotavirus diarrhea in 52 cases // *J. Pract. Med*. — 1995. — V. 11. — P. 167–168 (Chinese).
37. Zhou S.Q. Treatment of neonatal rotavirus diarrhea with Smecta // *N Drugs Clin Remedies*. — 1995. — V. 14. — 281 p. (Chinese).
38. Human Development Report 2004. Available at: http://hdr.undp.org/reports/global/2004/pdf/hdr04_HDI.pdf. Last accessed 28 November 2005.
39. World Health Organization. *The Rational Use of Drugs in the Management of Acute Diarrhoea in Children*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1990.
40. Deeks J.J., Altman D.G., Bradburn M.J. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: Egger, M, Smith, GD, Altman, DG, eds. *Systematic Review in Health Care. Meta-analysis in Context*. London: BMJ Publishing Group. — 2001. — P. 285–312.
41. Cummings P. Meta-analysis based on standardized effects is unreliable // *Arch Pediatr Adolesc Med*. — 2004. — V. 158. — P. 595–597.
42. Greenland S., Maclure M., Schlesselman J.J. et al. Standardized regression coefficients: a further critique and a review of alternatives // *Epidemiology*. — 1991. — V. 2. — P. 387–392.
43. Greenland S., Schlesselman J.J., Criqui M.H. The fallacy of employing standardized regression coefficients and correlations as measures of effect // *Am. J. Epidemiol*. — 1986. — V. 123. — P. 203–208.

М.В. Нароган¹, Л.К. Баженова², Е.И. Капранова², Е.В. Мельникова², Н.А. Белоусова²

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Постгипоксическая дисфункция сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей

В СТАТЬЕ АНАЛИЗИРУЕТСЯ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ. ПОКАЗАНА ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА ПОСТГИПОКСИЧЕСКИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РАССТРОЙСТВ У ЭТОГО КОНТИНГЕНТА ДЕТЕЙ. ОХАРАКТЕРИЗОВАНЫ КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПОСТГИПОКСИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ТЯЖЕСТЬ КОТОРЫХ ЗАВИСИТ ОТ СТЕПЕНИ ПОРАЖЕНИЯ ЦНС. ПОКАЗАНО БЛАГОПРИЯТНОЕ ТЕЧЕНИЕ ПОСТГИПОКСИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, КОТОРЫЕ ПОСТЕПЕННО НИВЕЛИРУЮТСЯ В 1-М ПОЛУГОДИИ ЖИЗНИ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НОВОРОЖДЕННЫЕ, ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦНС, ПОСТГИПОКСИЧЕСКИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ.

42

Контактная информация:

Нароган Марина Викторовна,
кандидат медицинских наук,
докторант отделения
для недоношенных детей Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-15-19
Статья поступила 14.12.2005 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

По мнению многих авторов, гипоксическое поражение сердечно-сосудистой системы встречается у значительного числа новорожденных (40–70%), перенесших перинатальную гипоксию [1–3]. В основе неблагоприятного влияния ante- и интранатальной гипоксии на сердечно-сосудистую систему лежат как непосредственное ее воздействие на кардиомиоциты, так и нарушение нейрогуморальной регуляции сердца и сосудов.

В результате непосредственного воздействия гипоксии на организм плода и новорожденного ребенка развивается каскад метаболических и микроциркуляторных патологических реакций, приводящих к снижению сократительной способности миокарда и мелкоочаговым его повреждениям [1, 4]. При гистологическом исследовании такие повреждения находили, как правило, в субэндокардиальной зоне миокарда желудочков и в папиллярных мышцах, что связано с особенностями кровоснабжения этих зон у плода и новорожденного дистальными отделами коронарных артерий [1, 5, 6].

Влияние внутриутробной гипоксии сказывается на развитии сердца плода, приводя к дисбалансу процессов пролиферации и дифференцировки кардиомиоцитов внутриутробно и формированию дефицита структур миокарда к рождению. Высказано также предположение о возможности персистирования дополнительных проводящих структур сердца в результате дисгармоничного его роста и затруднений в процессе перемоделирования проводящей системы в условиях внутриутробной гипоксии [7, 8].

Другим этиопатогенетическим звеном постгипоксических сердечно-сосудистых дисфункций является гипоксическое поражение нервной системы,

M.V. Narogan¹, L.K. Bazhenova², Ye.I. Kapranova²,
Ye.V. Mel'nikova², N.A. Belousova²

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

² I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

**Post-hypoxic dysfunction
of cardiovascular system
in newborn children**

THE ARTICLE DISCUSSES THE CONDITION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN THE NEWBORN CHILDREN WITH MEDIUM AND HEAVY HYPOXIC AFFECTION OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. HIGH FREQUENCY OF POST-HYPOXIC CARDIOVASCULAR DYSFUNCTIONS IN THIS SEGMENT OF CHILDREN IS SHOWN. THE ARTICLE CHARACTERIZES THE CLINICAL, ELECTROCARDIOGRAPHIC AND ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS OF POST-HYPOXIC CHANGES TO THE CARDIOVASCULAR SYSTEM, THE ACUTENESS OF WHICH DEPENDS ON THE EXTENT OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM AFFECTION. THE ARTICLE DESCRIBES THE FAVORABLE COURSE OF POST-HYPOXIC CARDIODYSFUNCTIONS WHICH ARE TO BE GRADUALLY LEVELED OFF IN THE 1ST SIX MONTHS OF LIFE ON THE COMPLEX TREATMENT BACKGROUND.

KEY WORDS: NEWBORN CHILDREN, PERINATAL AFFECTION OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM, POST-HYPOXIC CARDIOVASCULAR DYSFUNCTIONS.

вследствие которого расстраивается регуляция сердечной деятельности [9, 10]. Гипоксическое повреждение мозга изменяет баланс симпатической и парасимпатической систем в сторону симпатикотонии и вызывает форсированное опустошение терминалей пептидных и моноаминоэргетических клеток гипоталамуса и гипофиза. Нарушение динамической организации вегетативной нервной системы и возникающий неконтролируемый выброс гормонов оказывают дизрегулирующее влияние на сердечную деятельность, изменяя течение электрических и биохимических процессов в клетках миокарда [11, 12].

Исследователи предлагают различные термины для характеристики нарушений сердечной деятельности после перенесенной ante- и интранатальной гипоксии. В отечественной литературе это — «постгипоксическая дизадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей», «цереброкардиальный синдром у детей раннего возраста», «транзиторная постгипоксическая ишемия миокарда», «гипоксически-ишемическая кардиопатия». В зарубежных источниках встречаются такие понятия, как «транзиторная дисфункция миокарда», «преходящая ишемия миокарда», «синдром асфиксии сердца у новорожденных» [1, 3, 9, 13–16].

В раннем возрасте, в связи со сложностью диагностического и дифференциально-диагностического поиска, патология сердечно-сосудистой системы нередко распознается несвоевременно, что ведет к более глубоким расстройствам ее функций в последующем. При этом отдаленные последствия гипоксического повреждения сердечно-сосудистой системы у новорожденных могут быть весьма серьезными и заключаться в формировании очагового кардиосклероза, миокардиодистрофий, функциональной кардиопатии и электрической нестабильности миокарда, способствующей реализации кардиальных механизмов синдрома внезапной смерти младенцев [3, 17].

В настоящее время отмечается рост числа детей с перинатальным поражением центральной нервной системы и его последствиями [18]. Учитывая глубокое влияние ЦНС на механизмы нейрогуморальной регуляции сердца, изучение состояния миокарда при гипоксических поражениях ЦНС у новорожденных имеет большое значение.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 78 новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС средней и тяжелой степени, госпитализированных в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей клиники детских болезней ММА им. И.М. Сеченова. Дети с врожденными пороками сердца и крупных сосудов, миокардитами, эндокринными и генетически обусловленными заболеваниями из исследуемого контингента исключались. Возраст детей находился в пределах от 30 до 40 нед гестации, масса тела при рождении колебалась от 1 200 до 4 800 г, длина — от 39 до 56 см. Срок наблюдения составил от 3–7 сут жизни (в начале обследования) до 6 мес (в динамике).

Для анализа взаимосвязи постгипоксических нарушений в ЦНС и сердечно-сосудистой системе дети были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошло 65 детей с гипоксическим поражением ЦНС средней тяжести, из них 29 мальчиков и 36 девочек; 36 детей родились доношенными, 29 —

на 33–36 нед гестации. Во 2-ю группу включено 13 детей с тяжелым поражением ЦНС, в том числе 7 мальчиков и 6 девочек; 6 — доношенных, 7 — родившихся на 30–36 нед гестации.

Методы исследования включали оценку анамнестических данных, клиническое и лабораторное обследование, электрокардиограмму покоя (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ) и доплерэхокардиографию (ДЭхоКГ), нейросонографию (НСГ), магнитно-резонансную томографию мозга (МРТ) — по показаниям. Регистрация ЭКГ осуществлялась на трехканальном аппарате «Cardiovit AT-4» фирмы Schiller, Швеция, со скоростью 50 мм/сек в 12 общепринятых отведениях. Результаты оценивали по методике М.К. Осолковой и О.О. Куприяновой (1986) [19]. ЭхоКГ и ДЭхоКГ осуществлялись на ультразвуковом приборе «Vivid Five» с использованием векторного датчика 6,5–8 МГц. Исследования проводились на 2-й нед, к концу 1 мес жизни и затем в возрасте 3–6 мес.

Дети получали лечение по поводу неврологической патологии: внутривенное введение глюкозо-витаминных растворов, ноотропные, седативные и дегидратирующие препараты. Кроме того, назначались препараты, улучшающие метаболизм миокарда, такие как инозин и L-карнитин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анамнестические данные указывали на наличие факторов риска гипоксического поражения ЦНС у всех детей 1 группы (n = 65). Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез имели 47 (72%) матерей, патологическое течение беременности — 62 (95%), родов — 63 (97%). В асфиксии родились 37 (57%) детей, с задержкой внутриутробного развития — 23 (35%). При поступлении в отделение у всех детей этой группы в клинической картине доминировали неврологические симптомы. У 40 (62%) больных преобладал синдром возбуждения ЦНС, у 25 (38%) пациентов отмечался синдром угнетения ЦНС. По данным НСГ гипоксически-ишемическое поражение ЦНС диагностировано у 51 (78%) ребенка, гипоксически-геморрагическое — у 14 (22%). Среди последних встречались пери- и интравентрикулярные кровоизлияния 1-й (9%) и 2-й (12%) степени по классификации M.J. Levene, L.C.H. Crespinhy (1983).

Те или иные клинические признаки вовлечения в процесс сердечно-сосудистой системы выявлялись у всех детей 1-й группы. Это были «мраморность» кожных покровов в сочетании с периоральным и акроцианозом у 51 (78%), синусовые нарушения ритма сердца в виде брадиаритмии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 80–110 ударов в мин у 33 (49%) или тахикардии с ЧСС 160–180 ударов в мин у 7 (11%), приглушение сердечных тонов у 7 (11%) пациентов. У всех больных выслушивался негрубый систолический шум по левому краю грудины.

По данным ЭКГ на 2-й нед жизни синусовые нарушения ритма имелись у 60/92% детей: чаще — синусовая брадиаритмия 38 (58%), реже — тахикартия у 22 (34%). Изменения конечной части желудочкового комплекса ST–T наблюдались у всех обследованных детей. Подъем сегмента ST вверх в левых грудных отведениях отмечался у 46 (71%), изменения зубца T — у 63/97%, при этом зубцы T были снижены у 38 (58%), сглажены — у 40 (62%), куполообразной формы — у 17 (26%) больных. Кроме того, у 5 (8%) детей зубцы T в левых грудных

отведениях были отрицательными или высокими положительными у 2 (3%). Среди других изменений на ЭКГ выявлялись перегрузка правого желудочка — у 52 (80%), снижение электрической активности миокарда в стандартных и/или левых грудных отведениях — у 39 (60%), патологические зубцы Р — у 35 (54%) — чаще высокие, заостренные — у 29 (45%), что указывало на возможное повышение давления в малом круге кровообращения, реже — низкоамплитудные у 6 (9%) больных. Довольно часто регистрировалось небольшое укорочение или удлинение атрио-вентрикулярной проводимости у 22 (34%), реже — интервала QT у 13 (20%) детей. Более редко встречались неполная блокада правой ножки пучка Гиса у 7 (11%) и признаки небольшой перегрузки обоих желудочков у 2 (3%) пациентов.

По данным ЭхоКГ и ДЭхоКГ у всех детей 1-й группы были выявлены открытое овальное окно и разнообразные малые аномалии развития сердца. Небольшой открытый артериальный проток без гемодинамически значимого сброса регистрировался у 11 (17%) детей, повышение давления в легочной артерии — у 18 (28%), пролабирование клапанов, чаще легочного, реже трикуспидального и митрального — у 15 (23%). В единичных случаях выявлялись более значительные изменения в виде гипертрофии миокарда у 2 (3%) и дилатации полости правого желудочка у 1 (/1,5%) больных. Сократительная способность миокарда у всех детей этой группы была в пределах нормы.

Частота ЭхоКГ — изменений у детей с поражением ЦНС средней тяжести, по нашим данным, была несколько ниже в сравнении с литературными, что, вероятно, объясняется использованием разных классификаций перинатальной патологии ЦНС, гетерогенностью контингента пациентов, а также различием в сроках проведения ЭхоКГ [20–22]. По результатам нашего исследования — при проведении ЭхоКГ на 2-й нед жизни у детей с гипоксическим поражением ЦНС средней тяжести, отклонения отмечались, примерно, у трети пациентов и имели негрубый характер.

Наблюдение за детьми 1-й группы показало, что к возрасту 1-го мес в состоянии как нервной, так и сердечно-сосудистой системы отмечалась положительная динамика. У большинства детей уменьшались микроциркуляторные расстройства, стабилизировался сердечный ритм, у всех пациентов становилась удовлетворительной звучность тонов сердца. По данным ЭКГ, более чем у половины детей (57%) к этому возрасту отмечались улучшение или нормализация параметров, у 1 ребенка перестала регистрироваться неполная блокада правой ножки пучка Гиса. При повторном проведении ЭхоКГ и ДЭхоКГ у большинства детей 1-й группы отклонений от нормы не отмечено. Небольшое повышение давления в легочной артерии сохранялось только у 3 (4,5%) детей, пролабирование клапанов легочной артерии — у 4 (6%), митрального клапана — у 1 (1,5%) ребенка.

Дальнейшее наблюдение осуществлялось за 55 детьми этой группы. По данным ЭКГ у большинства из них 50 (91%) состояние сердечно-сосудистой системы продолжало улучшаться. У 5 (9%) детей можно было говорить о неопределенной динамике с некоторым улучшением одних параметров ЭКГ и ухудшением других. Наиболее часто на ЭКГ в этом возрасте регистрировались: измененная форма комплекса ST–T (47%), умеренная перегрузка пра-

вого желудочка (31%), низкий вольтаж QRS (16%), измененная форма зубца Р (5%), однако, все эти отклонения были выражены незначительно. Полученные результаты согласуются с данными литературы о благоприятном течении сердечно-сосудистых расстройств у подобных больных на фоне лечения [1, 3, 20].

Во 2-й группе детей (с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС) отягощенность акушерско-гинекологического анамнеза матерей была более значительной. Так, у 10 (77%) отмечалось сочетание нескольких неблагоприятных факторов (таких как, угроза прерывания беременности на всем ее протяжении, тяжелый гестоз, преждевременная отслойка плаценты, патологические роды, закончившиеся рождением ребенка в асфиксии), которые свидетельствовали о тяжелом гипоксическом страдании плода и новорожденного. При поступлении в отделение все дети этой группы находились в тяжелом состоянии за счет выраженных неврологических расстройств и вегетовисцеральных нарушений, у 4 пациентов наблюдалась острая почечная недостаточность. Неврологическая симптоматика была представлена клинической картиной внутричерепной гипертензии — у 9, выраженным угнетением ЦНС — у 2 и судорожным синдромом — у 2 пациентов. По данным НСГ выявлялись обширные внутричерепные кровоизлияния — у 9 детей, перивентрикулярная лейкомаляция — у 2, субкортикальная лейкомаляция — у 1, сочетанное поражение ЦНС (пери-интравентрикулярное кровоизлияние 2–3-й степени и перивентрикулярные кисты) — у 1. У 5 детей диагноз был подтвержден с помощью МРТ головного мозга.

Признаки поражения сердечно-сосудистой системы у детей с тяжелым поражением ЦНС были более выражены, чем у пациентов 1-й группы. У всех них отмечались значительные расстройства периферической микроциркуляции, синусовые нарушения ритма, у 9 из 13 отмечалась приглушенность тонов сердца. Синусовые нарушения ритма, в основном, были представлены чередованием бради- и тахикардии у 11 из 13 детей. У всех детей выслушивался короткий систолический шум по левому краю грудины.

На ЭКГ покоя у детей 2-й группы регистрировались отклонения от нормы принципиально того же характера, что и у детей 1-й группы, но более выраженные. Также во 2-й группе мы наблюдали 3 детей со следующими патологическими проявлениями: феноменом WPW; резким снижением вольтажа; значительным отклонением сегмента ST от изолинии во многих отведениях. Последние два наблюдения представлены на рис. 1 и 2.

По данным ЭхоКГ и ДЭхоКГ у детей 2 группы по сравнению с 1-й достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдались признаки легочной гипертензии, гипертрофия миокарда, нарушение насосной и сократительной функции сердца. Пролабирование клапанов, чаще легочного, наблюдалось с одинаковой частотой в обеих группах.

Отчетливая положительная динамика сердечно-сосудистых расстройств у детей с тяжелым поражением ЦНС проявлялась более медленно, чем у детей 1-й группы. Как правило, к 1,5 мес у них улучшалась периферическая микроциркуляция и звучность сердечных тонов, стабилизировался сердечный ритм. У большинства детей (9/69%) к этому возрасту появлялась склонность к тахикардии. По данным ЭКГ, у всех детей 2-й группы отмечалась небольшая положительная динамика, однако, изменения ее параметров еще сохранялись. По данным ЭхоКГ и ДЭхоКГ

Рис. 1а. НСГ мальчика Л. в возрасте 1 мес. Тяжелое гипоксически-ишемическое поражение головного мозга (субкортикальные кисты)



Рис. 2а. НСГ мальчика И. в возрасте 17 дней. Внутривентрикулярное кровоизлияние 3 степени, постгеморрагическая гидроцефалия (расширены боковые и третий желудочки)



Рис. 1б. ЭКГ того же пациента в возрасте 8 дней. Резкое снижение электрической активности миокарда (снижение вольтажа QRS) на фоне брадиаритмии, перегрузки правого желудочка, смещения интервала ST вверх в левых грудных отведениях

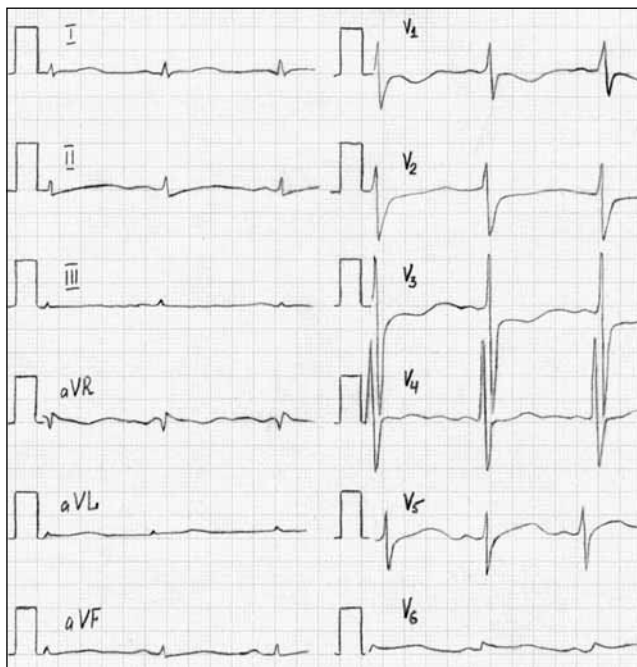
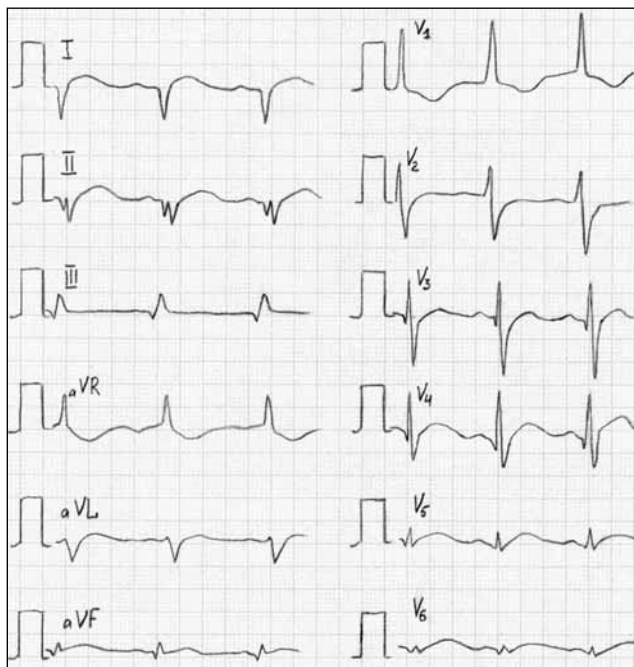


Рис. 2б. ЭКГ того же пациента в возрасте 10 дней. Отклонение интервала ST от изолинии на фоне брадиаритмии, резкого отклонения вправо электрической оси, перегрузки правого желудочка и снижения электрической активности миокарда



к 1,5 мес жизни положительная динамика отмечена у всех пациентов 2-й группы, но у 7 из 13 еще сохранялись отклонения от нормы — гипертрофия миокарда — у 4, легочная гипертензия — у 5. Тогда как, у большинства детей 1-й группы к возрасту 1 мес изменения на ЭхоКГ практически нивелировались.

Наши наблюдения свидетельствуют о зависимости тяжести поражения сердечно-сосудистой системы от степени повреждения ЦНС. При тяжелом повреждении ЦНС расстройства гемодинамики становятся более выраженными и длительными, что определяет необходимость неод-

нократного проведения ЭхоКГ/ДЭхоКГ этому контингенту больных.

Таким образом, у новорожденных детей с гипоксическими поражениями ЦНС отмечается высокая частота развития синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы, выраженность которого зависит от тяжести поражения ЦНС. Как правило, постгипоксические изменения сердечно-сосудистой системы имеют благоприятное течение и постепенно нивелируются уже на 1-м полугодии жизни на фоне комплексного лечения детей с применением средств, улучшающих метаболические процессы в ЦНС и миокарде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прахов А.В., Гапоненко В.А., Игнашина Е.Г. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка. — Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. академии, 2001. — С. 122–127.
2. Adams J.M. Neonatology. — Philadelphia, London, 1993. — V. 3 — P. 2477–2489.
3. Симонова Л.В., Котлукова Н.П., Гайдукова Н.В. и др. Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2002. — № 2. — С. 8–12.
4. Elias S., Rhillips O.P. The high risk fetus. — Berlin, 1993. — P. 590–629.
5. Лейтан Е.Б. Патоморфология и ультраструктура миокарда плодов и новорожденных при асфиксии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1981. — 24 с.
6. Donnelly W., Bucciarelli I.R., Nelson R. et al. Ischemic papillary muscle necrosis in stressed newborn infants // J. Pediatr. — 1980. — V. 96, № 2. — P. 295–300.
7. Кельмансон И.А. Низковесный новорожденный и отсроченный риск кардиореспираторной патологии. — СПб.: СпецЛит, 1999. — 156 с.
8. Rossi L., Matturri L. Anatomohistological features of the heart's conduction system and innervation in SIDS. — Oslo: Scandinavian University Press, 1995. — P. 207–212.
9. Ажкамалов С.И., Белопасов В.В. Цереброкardiaльный синдром у детей раннего возраста (дифференциальная диагностика) // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 1998. — № 5. — С. 26–29.
10. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / Под ред. Школьниковой М.А., Кравцовой Л.А. — М.: МЕДПРАКТИКА-М., 2002. — 160 с.
11. Долгов А.М. Цереброкardiaльный синдром при ишемическом инсульте (Патогенез, диагностика, клиника, обоснование лечения): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Оренбург, 1995. — 256 с.
12. Tohru K., Tetsuro K. et al. Role of increased sympathetic activity in the genesis of ambulatory ischemia: spectral analysis of heart rate variability // XIX-th Congress of the European Society of Cardiology 24–28 August 1997, Stockholm, Sweden. CD DATA.
13. Черкасов Н.С. Диагностика и прогнозирование не воспалительных заболеваний у новорожденных и детей раннего возраста. — Астрахань, 1997. — 187 с.
14. Herdy G., Lopes V., Aragao M.L., Pinto C.A. Perinatal asphyxia and heart problems // Arq. Bras. Cardiol. — 1998. — V. 71, № 2. — P. 121–126.
15. Cabal L.A., Devaskav U. et al. Cardiogenic shock associated with perinatal asphyxia in preterm infants // J. Pediatr. — 1980. — V. 96. — P. 705–710.
16. Siassi B., Devore G. et al. Transient left ventricular dysfunction secondary to severe perinatal asphyxia in newborn infants // Pediatr. Res. — 1984. — V. 17, № 1. — P. 122A.
17. Кравцова Л.А. Критерии риска и профилактика синдрома внезапной смерти у детей первого года жизни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 24 с.
18. Семенова К.А., Антонова Л.В. и др. Новые подходы к профилактике и восстановительному лечению детского церебрального паралича // Педиатрия. — 1999. — № 2. — С. 9–13.
19. Осколкова М.К., Куприянова О.О. Электрокардиография у детей. — М.: МЕДпресс, 2001. — 352 с.
20. Котлукова Н.П. Кардиоваскулярная патология у новорожденных и детей раннего возраста: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2001. — 57 с.
21. Попова Н.В. Клинико-эхокардиографическая характеристика состояния сердца у новорожденных детей при перинатальной энцефалопатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991. — 21 с.
22. Прахов А.В. Коррекция транзиторной постгипоксической ишемии миокарда у новорожденных // Педиатрия. — 1998. — № 5. — С. 38–42.

Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины



Карл Линней

Карл Линней родился в семье деревенского пастора в Швеции. Родители хотели, чтобы Карл стал священнослужителем, но его с юности увлекала естественная история, особенно ботаника. Эти занятия поощрял местный врач, посоветовавший Линнею выбрать профессию медика, поскольку в то время ботаника считалась частью фармакологии. В 1727 г. Линней поступил в Лундский университет, а затем перешел в Упсальский университет, где преподавание ботаники и медицины было поставлено лучше. В Упсале работал вместе с Олафом Цельсием, теологом и ботаником-любителем, участвовавшим в подготовке книги «Библейская ботаника» — списка растений, упоминавшихся в

Библии. В 1729 г. в качестве новогоднего подарка Цельсию Линней написал эссе «Введение к помолвкам растений», в котором поэтически описал процесс их размножения. В 1731 г., защитив диссертацию, Линней стал ассистентом профессора ботаники О. Рудбека. В следующем году совершил путешествие по Лапландии, собирая образцы растений. Упсальское научное общество, субсидировавшее эту работу, опубликовало о ней только краткий отчет — «Флора Лапландии». Подробная работа Линнея по растениям Лапландии увидела свет лишь в 1737 г., а живо написанный дневник экспедиции «Лапландский быт» вышел уже после смерти автора в латинском переводе. В 1733–1734 гг. Линней читал лекции и вел научную работу в университете, написал ряд книг и статей. Однако продолжение медицинской карьеры по традиции требовало получения ученой степени за границей. В 1735 г. Линней поступил в Хардверкский университет в Голландии, где вскоре получил степень доктора медицины. В Голландии бургомистр Амстердама Георг Клиффорд, страстный садовод, собравшему коллекцию экзотических растений, сделал Линнея своим личным врачом и поручил ему определить и классифицировать разводимые им экземпляры. Результатом стал трактат «Клиффортовский сад», опубликованный в 1737 г. В 1736–1738 гг. в Голландии вышли первые издания работ Линнея: «Система природы», «Ботаническая библиотечка», «Основы ботаники», «Роды растений», «Классы растений», «Собрание родов» и «Половой метод». Ботанические работы, особенно «Роды расте-

ний», легли в основу современной систематики растений. В них Линней описал и применил новую систему классификации, значительно упрощавшую определение организмов. В методе, который он назвал «половым», основной упор делался на строении и количестве репродуктивных структур растений, то есть тычинок и пестиков. Еще более смелым трудом стала знаменитая «Система природы», попытка распределить все творения природы — животных, растения и минералы по классам, отрядам, родам и видам, а также установить правила их идентификации. Исправленные и дополненные издания этого трактата выходили 12 раз в течение жизни Линнея и несколько раз переиздавались после смерти ученого. В 10-м ее издании Линней ввел в употребление бинарную номенклатуру, согласно которой каждый биологический вид обозначается двумя латинскими названиями — родовым и видовым. В 1738 г. Линней по поручению Клиффорда посетил ботанические центры Англии. Он получил приглашения работать в Голландии и Германии, однако предпочел вернуться в Швецию и в 1739 г. открыл медицинскую практику в Стокгольме. В 1741 г. он был назначен профессором медицины Упсальского университета, а в 1742 г. — профессором ботаники. В течение жизни ученый открыл и описал около 1500 видов растений. В результате врачебных наблюдений К. Линней предложил классификацию типов болезней, описал методы борьбы с гонореей и ее лечение, изучал действие лекарственных препаратов. Опубликовал книгу о вреде алкоголизма. Умер Линней в Упсале в 1778 г.

НЕТРОМИЦИН® —

НЕТИЛМИЦИН

200 мг/2 мл, 50 мг/2 мл

АМИНОГЛИКОЗИД

для решительных действий

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Сепсис, септицемия
(включая сепсис новорожденных)
- Инфекции почек и мочеполовых путей
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Инфекции костной ткани и суставов
- Ожоги, раневая инфекция, послеоперационные инфекции
- Инфекции органов брюшной полости (включая перитонит)
- Инфекции желудочно-кишечного тракта
- Тяжелые инфекционные заболевания дыхательных путей

- ✓ ОБЛАДАЕТ БАКТЕРИЦИДНЫМ ДЕЙСТВИЕМ
- ✓ ДЕЙСТВУЕТ В НИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ
- ✓ ВЫСОКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ФЛОРЕ
- ✓ СИНЕРГИЗМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ С β -ЛАКТАМАМИ
- ✓ ДЛИТЕЛЬНЫЙ ПОСТАНТИБИОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Нетилмицин в современной медицинской практике.
Е.А. Ушкалова, Фарматека, №5 (120), 2006

Сепсис: Современный взгляд на проблему.
В.А. Руднов, РМЖ, КАХ, т.2 №1, 2000.

 Шеринг-Плау Централ Ист АГ

Адрес: 119048, Москва,
ул. Усачева, 33, стр.1
Тел. (495) 916 71 00

Для медицинских специалистов

SP-PR-NET-04-11/06

Краткая информация 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, послеоперационной инфекции. **Противопоказания:** повышенная чувствительность или серьезные токсические реакции на нетилмицин или другие аминогликозиды, беременность, период лактации, неврит слухового нерва, тяжелая хроническая почечная недостаточность. **С осторожностью** применять при миастении, паркинсонизме, ботулизме, в пожилом возрасте. Следует избегать совместного применения с лекарственными средствами с потенциально нейротоксическим или нефротоксическим действием. **Терапию** Нетромицином следует проводить путем в/м или в/в инъекций с дозированием на основании массы тела пациента. Средняя продолжительность терапии составляет 7-14 дней, при тяжелых инфекциях с осложнениями может потребоваться более длительный курс лечения. Препарат разводят в от 50 до 200 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида или 5% водного раствора декстрозы (детям объем раствора определяют в зависимости от потребности 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 VII пару черепно-мозговых нервов, головная боль, нарушение зрения, дезориентация, парестезии, болезненность в месте инъекции, редко - рвота, диарея, повышение активности ШФ, 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.

Г.Ф. Семенова, Е.В. Комарова, А.С. Потапов, А.В. Петрова, В.М. Шищенко, С.В. Петричук

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Информативность основного энергообмена митохондрий лимфоцитов периферической крови у детей с хроническими запорами

СТАТЬЯ ПОСВЯЩЕНА ИЗУЧЕНИЮ СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ЗАПОРом, ПО АКТИВНОСТИ ДВУХ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ: СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ (СДГ) И α -ГЛИЦЕРОФOSFATДЕГИДРОГЕНАЗЫ (α -ГФДГ), ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ ПРИ ЦИТОХИМИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ В СВЕТОМ МИКРОСКОПЕ. ПРОВЕДЕНО ОБСЛЕДОВАНИЕ 79 ДЕТЕЙ, НА ОСНОВАНИИ КОТОРОГО ВЫЯВЛЕНО, ЧТО У ВСЕХ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ЗАПОРом ОТМЕЧАЕТСЯ ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АКТИВНОСТИ ОБЕИХ ДЕГИДРОГЕНАЗ, УКАЗЫВАЮЩЕЕ НА СНИЖЕНИЕ ОСНОВНОГО ЭНЕРГООБМЕНА МИТОХОНДРИЙ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ. ПРОВЕДЕННЫЙ КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАЛ, ЧТО ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ И ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ЭТОМ ИЗМЕНЕНИЯ В ТОЛСТОЙ КИШКЕ ОТРИЦАТЕЛЬНО СКАЗЫВАЮТСЯ НА АКТИВНОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В КЛЕТКЕ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, ЧЕМ ДОЛЬШЕ СУЩЕСТВУЕТ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС В ОРГАНИЗМЕ, ТЕМ БОЛЬШЕ СНИЖЕН ЭНЕРГООБМЕН В МИТОХОНДРИЯХ, ПРИВОДЯЩИЙ К СНИЖЕНИЮ КОМПЕНСАТОРНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА В ЦЕЛОМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАПОРЫ, СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ, ДИАГНОСТИКА.

Контактная информация:

Потапов Александр Сергеевич,
доктор медицинских наук,
заведующий гастроэнтерологическим
отделением с гепатологической группой
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-15-82
Статья поступила 01.12.2006 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

В последнее время исследование нарушений клеточного энергообмена, участвующих в развитии различных патологических состояний привлекает внимание врачей различных специальностей. Клиническая цитохимия рассматривает клетку как самостоятельную структуру, отражающую свойства целого организма. Подавляющее большинство цитохимических методик выполняется на лимфоцитах и нейтрофилах, при этом лимфоциты рассматриваются не только как клетки иммунной защиты, но и как элементы единой информационной системы, отражающей состояние здоровья организма и процесс его развития, поскольку клетки крови принимают непосредственное участие в процессах морфогенеза, защитных, трофических, регуляторных и других реакциях [1]. В клетках крови происходит весь основной комплекс химических превращений, свойственных человеческому организму [2, 3]. Интенсивность метаболических (обменных) процессов в клетках характеризуется активностью ферментов. В клинических работах исследуется активность различных ферментов лимфоцитов и нейтрофилов: сукцинатдегидрогеназы (СДГ), митохондриальной α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ), гиалоплазматической α -ГФДГ (α -ГФДГ, НАД), дигидрооротатдегидрогеназы (ДДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ), щелочной фосфатазы, кислой фосфатазы, миелопероксидазы и др. В настоящее время в качестве основного теста для оценки состояния ор-

G.F. Semionova, Ye.V. Komarova, A.S. Potapov,
A.V. Petrova, V.M. Shishchenko, S.V. Petrichuk

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

**Informative energy exchange
of peripheral lymphocyte
blood mitochondria in children
with chronic constipation**

THE ARTICLE DISCUSSES THE STUDY OF CELL METABOLISM CONDITION IN CHRONIC CONSTIPATION CHILDREN BASED ON THE ACTIVITIES OF THE TWO MITOCHONDRION ENZYMES, SUCCINATE DEHYDROGENASE AND α -GLYCEROPHOSPHATE DEHYDROGENASE DETECTED IN CYTOCHEMICAL ANALYSIS OF BLOOD LYMPHOCYTES OVER THE LIGHT MICROSCOPE. THE STUDY INVOLVED 79 CHILDREN AND PROVED THAT IN CHILDREN WITH CHRONIC CONSTIPATION THE ACTIVITY OF BOTH DEHYDROGENASES GOES DOWN, WHICH DEMONSTRATES THE APPARENT REDUCTION OF ENERGY EXCHANGE OF BLOOD LYMPHOCYTE MITOCHONDRIA. THE CORRELATION ANALYSIS SHOWED THAT THE DURATION OF CHRONIC CONSTIPATION AND THE ASSOCIATED CHANGES IN THE LARGE INTESTINE NEGATIVELY AFFECT THE ENERGY PROCESSES IN CELLS. THUS THE LONGER THE PATHOLOGY GOES ON, THE SMALLER THE ENERGY EXCHANGE IN MITOCHONDRIA IS RESULTING IN REDUCED COMPENSATORY ABILITIES IN THE BODY.

KEY WORDS: CHILDREN, CHRONIC CONSTIPATION, SUCCINATE DEHYDROGENASE OF BLOOD LYMPHOCYTES, DIAGNOSTICS.

организма наиболее часто используют показатели ферментного статуса лимфоцитов по активности СДГ, α -ГФДГ и кислой фосфатазы.

Многочисленными работами показано, что при действии патогенных агентов или факторов «риска» изменяется энергетический обмен клеток. Так, например, контакт с возбудителем инфекции у практически здоровых людей вызывает, как правило, кратковременную активацию дегидрогеназ с последующим возвращением показателей к исходному состоянию. Более длительное или повторное воздействие вызывает гиперактивацию дегидрогеназ значительной части лимфоцитов с последующим снижением активности дегидрогеназ ниже показателей здорового индивида в спокойном состоянии. Депрессия СДГ, в свою очередь, способствует несостоятельности последующего ответа лимфоцитов на многие внешние воздействия. В экспериментальных и клинических исследованиях показаны корреляции активности дегидрогеназ лимфоцитов крови с функциональным состоянием клеток внутренних органов. В частности, ферментный статус СДГ лимфоцитов крови коррелирует с активностью этого фермента в клетках слизистой кишечника при болезни Гиршпрунга и слизистой оболочки желудка при хронических гастритах у детей [4, 5]. Цель настоящей работы — изучить активность СДГ и α -ГФДГ у детей, страдающих хроническими запорами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 79 детей в возрасте от 3 до 15 лет с хроническими запорами разной степени тяжести. Всем детям проведено клиническое обследование включающее: сбор анамнеза, физикальное обследование, общеклинические методы, ультразвуковое исследование кишечника, ирригографию.

При поступлении жалобы на задержку стула свыше трех дней предъявляли 62% детей, из них длительность заболевания до 3 лет была у 10,3%, 4–6 лет — у 41,7% и свыше 6 лет — у 9,3% детей. У 36% детей отмечалось каломазание. При ректальном обследовании у 31% детей был повышен тонус анальных сфинктеров. У всех детей определялось расширение ампулы прямой кишки разной степени выраженности. Позыв на дефекацию был сохранен лишь у 21% больных.

При исследовании нижних отделов толстой кишки по данным УЗИ наблюдалось умеренное расширение прямой кишки в 73% случаев, в 26% — значительное. У 67% детей выявлено утолщение стенки прямой кишки за счет мышечного слоя и у 19,7% детей его неоднородность. Выявлена прямая корреляционная зависимость изменений в мышечном слое стенки прямой кишки и длительности течения хронических запоров ($R = 0,81$; $p < 0,01$). При давности заболевания до 3 лет на эхограммах определялось умеренное расширение прямой кишки без утолщения ее стенки; более трех лет — выраженное расширение ампулы прямой кишки с утолщением ее стенки за счет гипертрофии мышечного слоя; при сроке более 5 лет регистрировались как функциональные, так и структурные изменения: гипертрофия мышечного слоя с участками склероза, значительное расширение ампулы прямой кишки. При проведении рентгенологического исследования толстой кишки отмечались изменения в виде расширения ампулы прямой кишки в 87% случаев, снижение гаустрации — в 37%, в 58% — провисание поперечно-ободочной кишки, в 63% — недостаточное опорожнение кишечника. В 64% случаев отмечался толсто-тонкокишечный рефлюкс, долихосигма выявлялась у 75% больных.

Цитохимическое исследование лимфоцитов крови в световом микроскопе было выполнено всем обследованным детям и включало определение активности двух митохондриальных ферментов: СДГ — маркера цикла Кребса митохондрий и основного энергообмена клетки, α -ГФДГ — челночного шунта, соединяющего гликолиз и цикл Кребса для полного окисления пирувата в митохондриях, а также отражающего обмен фосфолипидов. Дегидрогеназы изучали по методу Р.П. Нарциссова [6]. Анализ активности дегидрогеназ включал расчет параметров распределения: средней активности, коэффициентов вариации, асимметрии и эксцесса, а также относительной энтропии информации.

Кроме светового микроскопирования продукты реакции при выявлении активности СДГ исследовали в анализаторе изображения клетки «ДиаМорф» цитоморфоденситометрическим методом. Если в световом микроскопе подсчитывали количество гранул продукта реакции — формазана независимо от их размера и интенсивности ферментной реакции, то в анализаторе исследовали размеры митохондрий (больше размер митохондрий, больше количество ферментов), их оптическая плотность (больше плотность, больше активность фермента), разнородность митохондрий по оптической плотности, размеры и оптическую плотность зон цитоплазмы, окружающих митохондрии — зоны регуляции. Измеряли отдельно параметры свободно лежащих гранул и гранул, объединенных в кластеры, энергетическая мощь которых в норме превышает отдельно лежащие митохондрии. Рассчитывали интегральные показатели и общий продукт реакций СДГ в каждой анализируемой клетке.

Результаты исследований обработаны методами стандартной статистики с использованием прикладных пакетов программ STATISTIC 6.0, «STATGRAPH-2.6. Взаимосвязь между признаками оценивали с помощью метода множественной пошаговой регрессией.

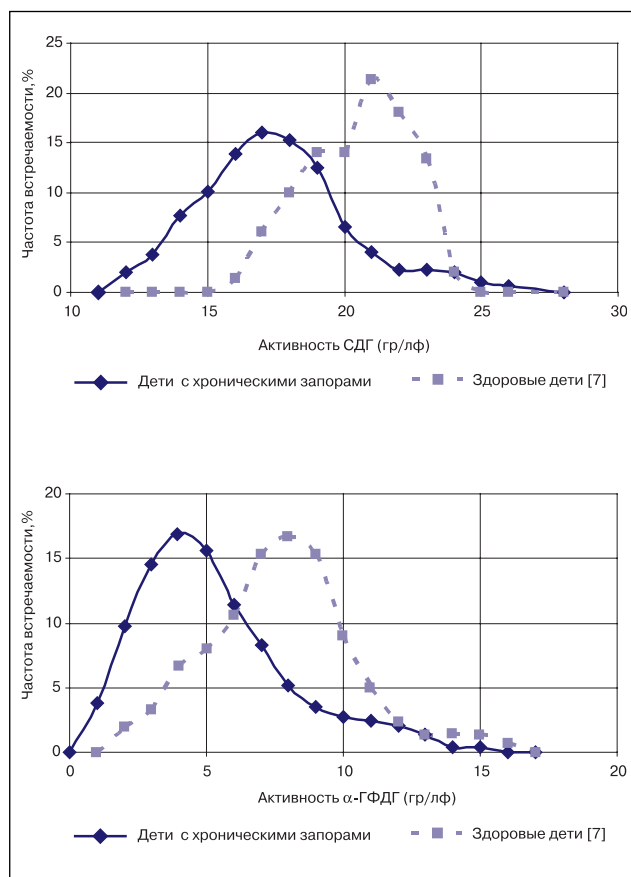
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные цитохимических исследований исходного состояния клеточного метаболизма у детей с хроническими запорами сопоставляли с показателями метаболической активности лимфоцитов периферической крови условно здоровых детей (рис. 1). За нормативные показатели принимали данные, полученные в лаборатории цитохимии Научного центра здоровья детей РАМН при обследовании здоровых детей [7].

На основании полученных результатов установлено, что у 54% детей с хроническими запорами средняя активность СДГ статистически достоверно ниже уровня условно здоровых детей ($p < 0,05$). У 46% детей снижена активность α -ГФДГ ($p < 0,05$) (рис. 1). Анализ параметров распределения лимфоцитов по активности ферментов выявил небольшие сдвиги в структуре популяции клеток (табл. 1). У детей с хроническими запорами на фоне сниженной средней активности обеих дегидрогеназ наблюдали небольшой пул активированных клеток, о чем свидетельствовало достоверное увеличение коэффициента асимметрии ($A > 0,5$; $p < 0,05$). Появление этого пула свидетельствует о некоторой компенсации процесса. В популяции лимфоцитов отмечали снижение клеточного разнообразия (снижение относительной энтропии информации), которое происходит в условиях гипоксии.

По данным, представленным в табл. 1 видно, что у детей с хроническими запорами отмечается достоверное снижение уровня показателей основного энергообмена в лимфоцитах крови. Снижена средняя активность СДГ с

Рис. 1. Гистограммы распределения активности дегидрогеназ лимфоцитов у детей с хроническими запорами (световая микроскопия)



21,0 гр/лф. (гранулы на лимфоцит) до 17,9 гр/лф. и α -ГФДГ с 8,0 до 5,7 гр/лф.

Изображения клеток у детей с хроническими запорами при выявлении активности СДГ отличались от клеток условно здоровых по организации популяций митохондрий. На рис. 2. видно уменьшение числа гранул и интенсивности их окрашивания у детей, страдающих хроническим запором в сравнении с условно здоровыми детьми.

В клетках детей с хроническими запорами снижено не только количество митохондрий, но и их размеры (сниже-

но количество молекул СДГ), а так же интенсивность ферментного катализа (оптическая плотность). В табл. 2 представлены данные цитоморфоденситометрического анализа.

У детей с хроническим запором снижена общая оптическая плотность в клетке, оптическая плотность в кластерах, интегральная оптическая плотность как свободно лежащих митохондрий, так и объединенных в кластеры. Общая активность свободных митохондрий снижена на 27%, в кластерах — на 43% (рис. 3), суммарная активность всех митохондрий снижена на 33% по сравнению с показателями здоровых детей. Патологический процесс приводит к снижению общей активности митохондрий, но в большей степени затрагивает наиболее интенсивно работающие митохондрии-кластеры, обеспечивающие компенсацию нарушенного энергообмена при развитии напряжения или при патологических состояниях.

При проведении множественной пошаговой регрессии между данными проведенного обследования и показателями ферментного статуса лимфоцитов у детей, страдающих хроническим запором, установлено, что изменения ферментного статуса лимфоцитов по активности СДГ коррелируют с длительностью и тяжестью заболевания (чем продолжительнее заболевание, тем глубже депрессия основного фермента энергетического обмена). Хронический запор, осложненный энкопрезом, в еще большей степени сопровождается снижением активности основного энергообмена (множественный коэффициент корреляции $R = 0,75$, $p < 0,01$). Данная зависимость справедлива как для свободных митохондрий ($R = 0,72$, $p < 0,01$), так и для митохондрий в кластерах ($R = 0,63$, $p < 0,01$). Так, если продолжительность заболевания составляет 3 года, то активность энергетических процессов снижается на 12%. Если заболевание осложняется энкопрезом, то активность СДГ снижается еще на 24%. Если продолжительность заболевания составляет 5 лет, то активность энергетических процессов снижается на 19 и на 43,4% соответственно. Таким образом, можно сказать, что каждый год заболевания приводит к снижению активности энергетических процессов в организме ребенка, особенно при наличии энкопреза.

Выраженность изменений по эхографической картине толстой кишки за счет утолщения мышечного слоя у больных с хроническими запорами коррелирует с уровнем

Таблица 1. Показатели ферментного статуса лимфоцитов периферической крови у детей с хроническими запорами

Показатели	Дети с хроническими запорами ($M \pm m$) $n = 79$	Здоровые дети [7] ($M \pm m$) $n = 50$
Средняя активность СДГ (SQ)	$17,932 \pm 0,268^*$	$21,00 \pm 0,24$
Коэффициент асимметрии (SA)	$0,569 \pm 0,051^{**}$	$0,40 \pm 0,05$
Коэффициент эксцесса (SE)	$-0,173 \pm 0,095^*$	$-0,70 \pm 0,09$
Коэффициент вариации (SV)	$24,377 \pm 0,708$	$22,81 \pm 0,75$
Коэффициент относительной энтропии информации (SH)	$0,715 \pm 0,006^*$	$0,751 \pm 0,006$
Средняя активность α -ГФДГ (GQ)	$5,707 \pm 0,281^*$	$8,12 \pm 0,35$
Коэффициент асимметрии (GQ)	$0,859 \pm 0,055^*$	$0,37 \pm 0,06$
Коэффициент эксцесса (GE)	$0,542 \pm 0,175^*$	$-0,46 \pm 0,09$
Коэффициент вариации (GV)	$68,837 \pm 1,857^*$	$47,01 \pm 1,86$
Коэффициент относительной энтропии информации (GH)	$0,654 \pm 0,008^*$	$0,701 \pm 0,07$

Примечание:

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$, между группами.

Рис. 2. Вид лимфоцитов при выявлении активности сукцинатдегидрогеназы (ув. 1000, гранулы — продукт ферментной реакции)

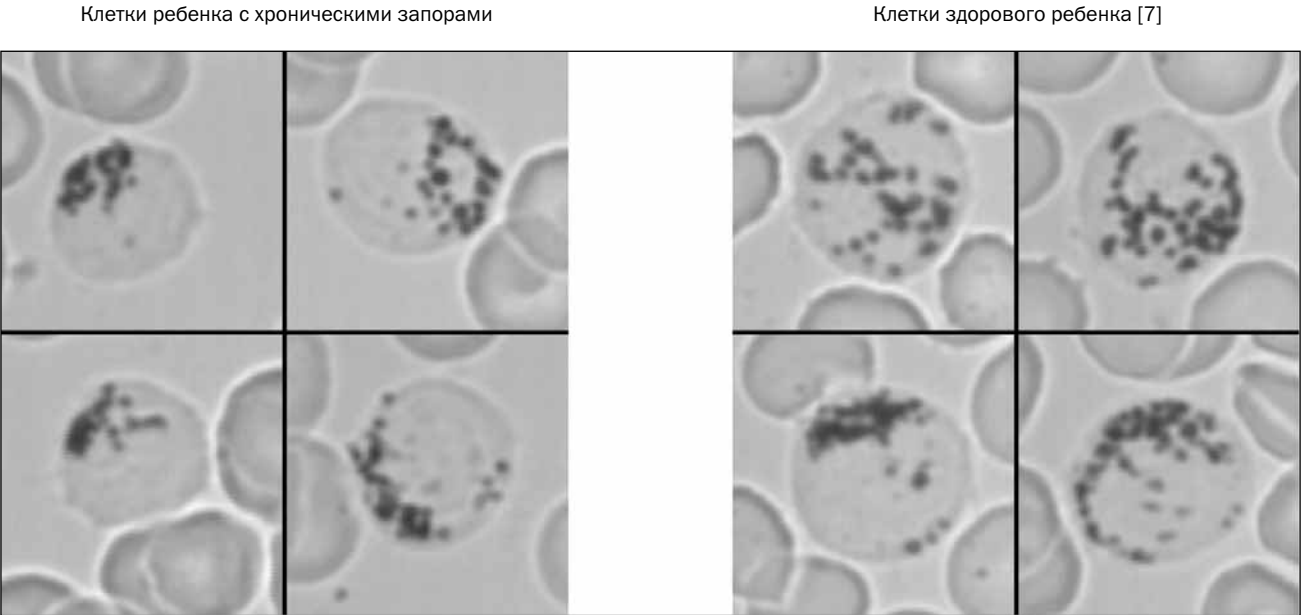


Таблица 2. Цитоморфоденситометрические показатели митохондриальной активности лимфоцитов у детей с хроническими запорами (по активности СДГ)

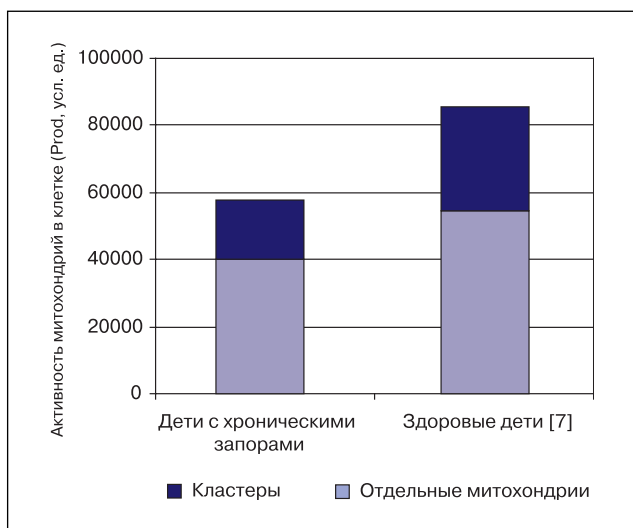
Цитоморфоденситометрические показатели	Дети с хроническими запорами (M ± m) n = 79	Здоровые дети [7] (M ± m) n = 50
Активность отдельных митохондрий		
Число митохондрий (AAN)	14,04 ± 0,22**	15,5 ± 0,3
Площадь митохондрий (AA)	120,79 ± 2,41**	154,6 ± 3,2
Оптическая плотность (AO)	21,01 ± 0,14**	22,23 ± 0,15
Расстояние между митохондриями (EA)	17,23 ± 0,62	19,0 ± 0,65
Площадь зон регулирования митохондрий (FA)	582,33 ± 22,18	682,5 ± 11,1
Интегральная оптическая плотность митохондрий (AI)	2845,34 ± 69,2**	3871 ± 98
Общий продукт реакции в отдельных митохондриях (blokA)	39973 ± 619 **	54520 ± 1039
Активность объединенных митохондрий (кластеров)		
Число митохондрий в кластере (GAN)	5,12 ± 0,12*	7,16 ± 0,18
Площадь митохондрий в кластере (GA)	148,30 ± 4,66	181,10 ± 8,26
Оптическая плотность митохондрий в кластере (GO)	30,28 ± 0,26 *	32,15 ± 0,25
Интегральная оптическая плотность (GI)	4456 ± 154*	5838 ± 273
Общий продукт реакции (blokG)	17856 ± 869 *	31284 ± 653
Общий продукт реакции всех митохондрий (Prod)	57829 ± 763*	85805 ± 1477

Примечание:
* — p < 0,01 между группами.

снижения активности СДГ в лимфоцитах периферической крови (множественный коэффициент корреляции R = 0,81, p < 0,01). Регистрируется статистически достоверная корреляционная зависимость между снижением уровня активности СДГ и суммарным индексом изменений на ирригограммах у обследованных детей: расширение ампулы прямой кишки, усиление гаустрации, дополнительные петли сигмовидной кишки, спазмированность нижних отделов толстой

кишки, неполное опорожнение кишки (множественный коэффициент корреляции R = 0,69, p < 0,05). Дети с хроническими запорами по цитохимической картине крови, характеризуются снижением основного энергообмена митохондрий в лимфоцитах периферической крови по активности СДГ и α-ГФДГ. Снижение α-ГФДГ может свидетельствовать об усилении процессов гликолиза с образованием лактата и гипоксемии. Уменьшение активности СДГ отражает снижение энергообеспе-

Рис. 3. Соотношение активности отдельных митохондрий и кластеров у детей с хроническими запорами и здоровых детей



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Нарциссов Р.П. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии в педиатрии // Вестник Гиппократ. — Ростов-на-Дону. — 1998. — № 1. — С. 10–26.
- Бабаева А.Г. Лимфоидная ткань и восстановление органов. Условия регенерации органов млекопитающих. — М.: Медицина, 1972. — С. 35–41.
- Бабаева А.Г., Шахламов В.А., Алтухова В.И., Гиммельфарб Е.И. Лимфоцитарно-эпителиальные контакты в компенсаторно гипертрофирующейся почке у мышей. Актуальные проблемы общей и частной патологии. Сб. научных трудов. — М., 1998. — С. 146–148.
- Суслова Г.Ф., Атакулов О.Д., Ленюшкин А.И. и др. Патогенетическое лечение болезни Гиршпрунга у детей // Педиатрия. — 1991. — № 2. — С. 60–65.
- Суслова Г.Ф. Динамика ферментного статуса клеток и тканей при болезнях органов пищеварения: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. — 1991.
- Нарциссов Р.П. Применение п-нитротетразолия фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ лимфоцитов человека // Архив анат., гистол. и эмбр. — 1969. — № 5. — С. 85–87.
- Петричук С.В., Шищенко В.М., Духова З.Н. и др. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии. — М., 2005. — 74 с.

Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины



Уильям Гарвей

Уильям Гарвей родился в 1578 г. в Фолкстоне. В 1593 г. был принят в Киз-колледж Кембриджского университета. Первые три года учебы Гарвей посвящал изучению «дисциплин, полезных для врача» — классических языков (латыни и греческого), риторики, философии и математики. Особенно его интересовала философия. Следующие три года Гарвей изучал дисциплины, непосредственно относящиеся к медицине. В то время в Кембридже это изучение сводилось, в основном, к чтению и обсуждению произведений Гиппократов, Галена и других древних авторов. Иногда устраивались анатомические демонстрации; преподаватель естественных наук обязан был делать это каждую зиму, а Киз-колледж имел разрешение проводить два раза в

год вскрытия тел казненных преступников. В 1597 г. Гарвей получил звание бакалавра, а в октябре 1599 г. покинул Кембридж и, по обычаям того времени, для усовершенствования в образовании отправился в Падую.

Медицинская школа в Падуе была в то время на вершине славы. 25 апреля 1602 г. Гарвей получил степень доктора медицины и вернулся в Лондон. 14 октября 1609 он был зачислен в штат престижной больницы Св. Варфоломея. В течение двадцати лет Гарвей исполнял обязанности врача больницы, несмотря на то, что его частная практика в Лондоне постоянно расширялась.

В 1628 г. был опубликован труд Гарвея «Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных». В этой книге Гарвей подробно описал работу сердца, выделил малый и большой круги кровообращения. Измерив величину систолического объема, частоту сокращений сердца и общее количество крови в теле овцы, Гарвей доказал, что за 2 минуты вся кровь должна пройти через сердце, а в течение 30 минут через него проходит количество крови, равное весу животного. Отсюда следовало, что, вопреки утверждениям Галена о поступлении к сердцу все новых и новых порций крови от вырабатывающих ее органов, кровь возвращается к сердцу по замкнутому циклу, по выражению Гарвея, «циркулирует». Замкнутость же цикла обеспечивают мельчайшие трубочки — капилляры, соединяющие артерии и вены. Он писал, что во время сокращения сердца кровь из левого желудочка поступает в аорту, а оттуда по сосудам все меньшего и меньшего сечения доходит до всех уголков тела. Наряду с этим, Гарвей доказал, что сердце ритмически бьется до тех пор, пока в организме теплится жизнь, причем после каждого сокращения сердца наступает короткий

перерыв в его работе, во время которого этот важный орган отдыхает. Правда, Гарвей не мог определить, зачем нужно кровообращение: для питания или для охлаждения организма?

Взгляды Гарвея встретили острую критику многих врачей, прежде всего анатомов. Поскольку Гарвей рассматривал проблему кровообращения, или, по-латыни, *circulatio sanguinis*, — его противники прозвали Гарвея «circulation». Прозвище весьма обидное, так как по-латыни оно значит «шарлатан, обманщик». Споры о кровообращении вышли далеко за пределы круга специалистов и стали темой комедии Мольера «Мнимый больной».

В 1646 г. Гарвей издал в Кембридже два анатомических очерка «Исследования кровообращения», а в 1651 г. вышел его второй фундаментальный труд — «Исследования о зарождении животных». В нем обобщались результаты многолетних исследований Гарвея, касающихся эмбрионального развития беспозвоночных и позвоночных животных, а также была сформулирована теория эпигенеза. Гарвей утверждал, что яйцо есть общее первоначало всех животных и все живое происходит из яйца. Исследования Гарвея по эмбриологии послужили мощным стимулом к развитию теоретического и практического акушерства, а также полностью опровергли идею самозарождения, согласно которой всякого рода «нечисть» и никому не нужные насекомые, являющиеся бичом человечества, возникают сами по себе.

В 1654 г. Гарвей был избран президентом Коллегии врачей, однако отказался от этой почетной должности, сославшись на преклонный возраст. За научные достижения ему при жизни был поставлен памятник в Королевском колледже врачей в Лондоне.

Умер Гарвей в Лондоне в 1657 г., когда ему исполнилось 79 лет.

Е.М. Булатова, Н.М. Богданова

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Становление кишечной микрофлоры в постнатальном периоде и ее значение в формировании адаптивного иммунного ответа и иммунологической толерантности

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПОСВЯЩЕН ХАРАКТЕРИСТИКЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА У МЛАДЕНЦЕВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ РАЗЛИЧНЫХ ЭНДО- И ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ, МЕХАНИЗМУ СТАНОВЛЕНИЯ МЕСТНОГО АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПОД ВЛИЯНИЕМ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ. ПОКАЗАНЫ ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ АКТИВАЦИИ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА И ФОРМИРОВАНИЯ ПИЩЕВОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МИКРОФЛОРА, ДЕТИ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, ДЕТИ, ИММУННЫЙ ОТВЕТ, СЕКРЕТОРНЫЙ ИММУНОГЛОБУЛИН А (sIgA), TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРЫ (TLRs).

Контактная информация:

Булатова Елена Марковна,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры поликлинической
педиатрии Санкт-Петербургской
педиатрической медицинской академии,
главный специалист по питанию детей
Комитета по здравоохранению
Правительства Санкт-Петербурга
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. (812) 542-51-21
Статья поступила 02.10.2006 г.,
принята к печати 11.01.2007 г.

Начиная с первых минут постнатальной жизни, любой макроорганизм попадает в среду обитания, обильно обсемененную различными видами микроорганизмов, часть из которых необходима для его нормальной жизнедеятельности. В результате филогенеза кожа и слизистые оболочки человека заселяются разнообразными колониями микроорганизмов. Численность микробных сообществ в организме в сотни раз превышает количество клеток тканей организма-хозяина и составляет 5–8% от массы его тела [1]. Максимально колонизированным является желудочно-кишечный тракт, где обитает более 500 видов гетерогенных микроорганизмов, содержащих около 2 млн генов.

Взаимодействие макроорганизма с кишечной микрофлорой осуществляется несколькими путями: комменсализма, паразитизма, симбиоза. Огромное количество микроорганизмов, колонизирующих кишечник, представлено в основном двумя разновидностями флоры: полостной и пристеночной (мукозной или главной), оказывающими существенное влияние на здоровье макроорганизма. Мукозная микрофлора колонизирует пристеночную зону слизистой оболочки, на которой формируются микроколонии. Между колониями микроорганизмов и подлежащими тканевыми структурами слизистой оболочки имеется тесная взаимосвязь, что позволяет объединить их в единый микробно-тканевый комплекс. Структуру микробно-тканевого комплекса составляют: колонии бактерий и продуцируемые ими экзополисахариды, слизь, гликокаликс, эпителиальные клетки слизистой оболочки, клетки стромы слизистой оболочки (фибробласты, лейкоциты, лимфоциты, нейроэндокринные клетки, клетки микроциркуляторного русла и др.). Структурная связь мукозной микрофлоры и кишечного эпителия макроорганизма реали-

Ye.M. Bulatova, N.M. Bogdanova

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy

Generation of gut organisms in postnatal period and its significance in formation of adaptive immune response and immunological tolerance

THE LITERATURE OVERVIEW IS DEDICATED TO THE CHARACTERISTICS OF INTESTINAL MICROBIOTIC ECOSYSTEM AMONG INFANTS UNDER THE INFLUENCE OF VARIOUS ENDO- AND EXOPATHIC FACTORS, GENERATION MECHANISM OF LOCAL ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE UNDER THE INFLUENCE OF GUT ORGANISMS. THE AUTHORS SHOWED PROBABLE WAYS TO ACTIVATE THE ACQUIRED IMMUNE RESPONSE AND FORMATION OF FOOD TOLERANCE.

KEY WORDS: GUT ORGANISMS, INFANTS, CHILDREN, IMMUNE RESPONSE, SECRETORY IMMUNOGLOBULIN A (sIgA), TOLL-LIKE RECEPTORS (TLRs).

зуется через специфические, генетически детерминированные рецепторы на клетках слизистой оболочки, и лектины определенных видов бактерий, что обеспечивает их адгезию к эпителию. В пределах микробно-тканевого комплекса происходит постоянный обмен генетическим материалом, регуляторными молекулами, фрагментами структурных генов, плазмидами. В результате микроорганизмы приобретают рецепторы и антигены, присущие макроорганизму и наоборот. Происходит феномен «взаимной молекулярной мимикрии» [2]. Одна из распространенных форм мимикрии заключается в наличии специфического RFc-рецептора на поверхности микроорганизмов (кокков) и на лимфоцитах, нейтрофилах и других клетках иммунной системы макроорганизма. Эти рецепторы предназначены для связи иммуноглобулинов через их константный фрагмент (Fc). Наличие таких рецепторов у бактерий «переворачивает» молекулу иммуноглобулина и бактерия оказывается защищена антителами хозяина от фагоцитоза. Появление рецепторов к β_2 -микроглобулину у микрофлоры (в норме присутствующих на поверхности клеток организма-хозяина, позволяющих отличать «свои» клетки от «чужих» и поддерживать клеточный, в том числе противоопухолевый иммунитет) может привести к нарушениям иммунной регуляции, развитию аутоиммунных заболеваний [3].

Альфред Бинет еще в конце XIX века рассматривал кишечник в качестве органа, вовлеченного в широкий диапазон процессов, осуществляющих приспособление макроорганизма к внешним факторам окружающей среды. В настоящее время кишечник определяют как «интеллектуальный орган», который в состоянии «воспринять», «распознать» и «отправить» информацию.

Экосистема кишечника представлена тремя главными компонентами: клетками организма хозяина, пищевыми веществами и микрофлорой. Микрофлора кишки играет главную роль в защите организма от экзогенных бакте-

рий, хотя механизм реализации этой защиты до конца не установлен.

ФУНКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Микроэкологическая система желудочно-кишечного тракта осуществляет взаимоотношения макроорганизма с внешней средой. Эти взаимоотношения осуществляются через многообразие локальных и системных функций, выполняемых микрофлорой (табл.).

Систематизируя функции кишечной микрофлоры, следует выделить четыре основных: защитную, пищеварительную, метаболическую и иммуномодулирующую.

Защитная функция реализуется преимущественно за счет создания барьера против микробной контаминации и активации муцинообразования. Основными механизмами защитных эффектов пробиотиков по отношению к потенциально болезнетворным микроорганизмам являются: продукция широкого спектра антимикробных веществ семейства бактерицинов, конкуренция с условно-патогенными микроорганизмами за питательные субстраты, де-конъюгация желчных кислот с образованием бактериостатических метаболитов, блокада клеточных рецепторов — мест «прикрепления» патогенных микроорганизмов, деградация бактериальных токсинов [4].

По мере изучения кишечного микробиоценоза стало очевидным, что поддержание жизнеспособности и функционирования флоры возможно только при наличии ряда пищевых субстратов и пищевых волокон, которые прежде относились к «бесполезным», «балластным» веществам.

Пищевые волокна не перевариваются ферментными системами макроорганизма и не всасываются в тонкой кишке, а в неизменной форме достигают толстой кишки, где и выполняют ряд функций, необходимых для нормального развития не только микроорганизмов, но и макроорганизма [5]. Результатом расщепления микробиотой ряда питательных субстратов (пищевых волокон) является образование ко-

Таблица. Локальные и системные функции микробиоты (Бабин В.Н., Минушкин О.Н., Дубинин А.В. и соавт. 1998 г.)

Функции микробиоты	
1.	Трофические и энергетические функции — тепловое обеспечение
2.	Энергообеспечение организма
3.	Регулирование перистальтики кишечника
4.	Участие в регуляции дифференцировки и регенерации тканей
5.	Поддержание ионного гомеостаза организма
6.	Детоксикация и выведение ядовитых соединений, разрушение мутагенов, активация лекарственных соединений
7.	Образование сигнальных молекул, в т.ч. нейротрансмиттеров
8.	Стимуляция иммунной системы
9.	Стимуляция местного иммунитета
10.	Обеспечение цитопротекции
11.	Повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам
12.	Ингибирование роста патогенов
13.	Ингибирование адгезии патогенов к эпителию
14.	Перехват и выделение вирусов
15.	Поддержание гомеостаза приэпителиальной зоны
16.	Поставка субстратов глюконеогенеза, липогенеза
17.	Участие в метаболизме белков, в регуляции желчных кислот, стероидов
18.	Хранилище микробных плазмидных и хромосомных генов
19.	Регуляция газового состава полостей
20.	Синтез и поставка организму витаминов В, пантотеновой кислоты и др.

роткоцепочечных жирных кислот, которые обеспечивают стабильность кишечной микрофлоры за счет: поддержания оптимальных значений pH в просвете толстой кишки, регуляции моторики кишки, нормализации гемодинамики в ней, блокировки рецепторов эпителиоцитов. Короткоцепочечные жирные кислоты также регулируют апоптоз и обладают антиканцерогенным эффектом, снижая пролиферацию клеток и повышая их дифференцировку.

Регуляция моторики кишки осуществляется в результате стимуляции короткоцепочечных жирных кислот в проксимальном отделе толстой кишки рецепторов L-клеток, которые вырабатывают регуляторный пептид PY. Он, в свою очередь, замедляет моторику толстой и тонкой кишки [6]. В дистальных отделах толстой кишки эффект короткоцепочечных жирных кислот противоположный. Они стимулируют рецепторы Ecl-клеток, вырабатывающих гистамин, который действует на HT-4 рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, инициирующих рефлекторное ускорение пассажа содержимого [7]. Стимуляция моторики кишечника происходит при изменении pH в кислую сторону и повышении осмотического давления в полости толстой кишки. Короткоцепочечные жирные кислоты вносят значимый вклад в процесс образования макроорганизмом энергии, покрывая на 5–10% его энергетические затраты [8].

Состав микрофлоры определяет биохимические параметры кишечного содержимого: молочная и уксусная кислота, преобладающие у детей при грудном вскармливании, действуют более позднему началу деградации муцина, а также более позднему преобразованию холестерина в копростанол [9].

Пищеварительная функция включает в себя синтез ферментов — дисахаридаз, расщепляющих углеводы с образованием короткоцепочечных жирных кислот и липаз, завершающих гидролиз жиров. Деконъюгация желчных кислот микроорганизмами определяет гипохолестеринемический эффект микробиоты.

Метаболическая функция микрофлоры кишечника состоит в синтезе эссенциальных нутриентов: фолиевой кислоты, биотина, пантотеновой кислоты, рибофлавина, пиридоксина, кобаламина и витамина K, а также таких важных для организма аминокислот, как аргинина и глутамин; в метаболизации наркотиков, гормонов и канцерогенных веществ, дигоксина сульфасалазинов и эстрогенов.

Иммунотенулирующая функция осуществляется по отношению к неспецифической резистентности и, собственно, адаптивному иммунному ответу. За счет микробиоты происходит запуск и последующая активация синтеза неспецифических факторов защиты, как гуморальных (лизозим, пропердин, комплемент), так и клеточных (фагоцитоз). Воздействие на иммунитет включает в себя стимуляцию созревания лимфоидного аппарата кишечника, активацию синтеза секреторного иммуноглобулина A (sIgA) и стимуляцию продукции цитокинов и интерферонов колоноцитами [10].

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА В ОНТОГЕНЕЗЕ

Заселение кишечника бактериями инициирует диалог «бактерии — бактерии», «бактерии — муцин» и перекрестное взаимодействие «бактерии — колоноциты». В зависимости от того, каким образом происходит колонизация кишечника, находится не только формирование адаптивного иммунного ответа и раннее развитие ребенка, но и, в значительной, мере состояния его здоровья.

Закономерности становления кишечной микрофлоры в онтогенезе изучаются уже более 100 лет. До последнего времени считалось, что формирование микробиоценоза про-

исходит в момент рождения и обусловлено видовым составом микрофлоры родовых путей матери. С конца 80-х годов прошлого века в зарубежной литературе стали появляться работы, демонстрирующие контакт микрофлоры матери с плодом *in utero*. Открытие естественными учеными (Никитенко В.И., 2002) «феномена бактериальной транслокации» еще в большей степени подвергло сомнению убеждение о стерильности желудочно-кишечного тракта плода. Эти данные были получены в результате научной работы, проводившейся в два этапа. На первом этапе материалом бактериологического исследования служили ткани желудочно-кишечного тракта и брыжеечных лимфатических узлов плодов свиней. На втором — ткани желудочно-кишечного тракта и брыжеечных лимфатических узлов 22-недельного и 24-недельного плодов человека. У плодов поросят из просвета толстой кишки были выделены единичные штаммы бифидобактерий, в значительных количествах они высевались из тканей тонкой кишки и регионарных лимфатических узлов. Ткани и полости желудочно-кишечного тракта 22-недельного плода человека оказались стерильными. В тоже время, у 24-недельного плода единичные кишечные палочки и бифидобактерии были обнаружены в желудке, тонкой и толстой кишках [11]. Эти факты свидетельствуют в пользу того, что внутриутробно развивающийся плод не является стерильным, а получает от матери какое-то количество индигенных микроорганизмов. В работе И.А. Бочкова (2000) была установлена идентичность кишечных штаммов новорожденного и материнской флоры. Штаммы бифидобактерий в первые дни жизни ребенка соответствуют таковым его матери и в основном представлены свойственными взрослым штаммам *Bifidobacterium adolescentis* и *Bifidobacterium breve*. Возможно, эти микроорганизмы становятся той самой первой микробиологической основой, которая определяет формирование стартового кишечного биоценоза новорожденного.

Исследование R. Martin (2004) показало, что молочнокислые бактерии могут быть выделены из плаценты, амниотической жидкости, пуповины [12]. В связи с этим следует подчеркнуть важность состояния здоровья матери, биоценоза ее кишечника и родовых путей, поскольку она является первичным источником колонизации, а в ряде случаев и инфицирования своего ребенка [13].

Массивная колонизация кишечника здорового доношенного новорожденного происходит в момент рождения, имеет определенные закономерности и состоит из нескольких последовательных стадий. Первая стадия, которую с современных позиций можно считать «условно» асептической, берет начало в интранатальном периоде. Вторая, наступающая через 10–20 ч после рождения, стадия «нарастающего инфицирования», которую точнее было бы называть стадией «нарастающей колонизации». Первоначально этот процесс не зависит от степени зрелости, перинатальных условий развития плода и вида вскармливания [14]. В этот период колонизация осуществляется гетерогенными микроорганизмами. Поскольку ткани кишечника новорожденного богаты кислородом, то в первую очередь в нем идет активный рост аэробных и условно аэробных бактерий, таких как *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Enterococcus* [15, 16]. Они быстро размножаются, поглощая кислород, и создают при этом необходимые условия для роста строго анаэробных бактерий, главным образом бифидобактерий. Начиная с 3–5 дня, наступает третья стадия — «трансформации микрофлоры», в результате которой происходит вытеснение бифидофлорой других микроорганизмов. В этот период бифидобактерии становятся основной (резидентной) фло-

рой кишечника, чему в значительной мере способствует грудное вскармливание [17, 18].

Ряд факторов могут нарушить этапность становления, видовой состав микрофлоры и способствовать развитию инфекционного процесса различной степени выраженности, а также неадекватного иммунного ответа. Эти факторы условно можно разделить на три группы: анте- интра- и постнатальные. Антенатальные факторы включают здоровье матери и течение беременности, интранатальные — способ родоразрешения, состояние ребенка в момент рождения, определяющее характер лечебных мер и пособий в родах, постнатальные — зрелость ребенка и вид вскармливания, а также комплекс медико-организационных мероприятий. Впервые данные о доминирующей роли бифидобактерий в микробиоценозе ребенка были опубликованы в 1899 г. Генри Тиссье, учеником И.И. Мечникова.

В случае благоприятных пери- и постнатальных условий (зрелость, отсутствие тяжелой патологии, грудное вскармливание) происходит достаточно быстрая трансформация собственной кишечной микрофлоры, когда приоритетными штаммами микроорганизмов становятся бифидо- и лактобактерии. Сегодня известно, что видовой состав микробиоты детей, находящихся на искусственном вскармливании имеет значительные различия. У первых преобладают бифидо- и лактобактерии, в то время как у вторых — флора гетерогенна и представлена в значительной мере аэробами и условно-патогенными анаэробами (рис. 1).

Наши данные, полученные в 2002–2004 гг. в результате исследования кишечного микробиоценоза у здоровых детей первых месяцев жизни, находящихся на различных видах вскармливания, также свидетельствуют в пользу того, что различия в микрофлоре касаются прежде всего содержания бифидо- и лактобактерий. Так, их содержание у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, оказалось существенно более высоким, чем на искусственном. Среди детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании каждый третий имел высокие титры колонизации бифидобактериями 10^{10} – 10^{11} КОЕ. При этом обращает на себя внимание высокий уровень колонизации толстой кишки младенцев, находящихся на грудном вскармливании, условно-патогенными видами микроорганизмов и, осо-

бенно их ассоциациями. Условно-патогенные микроорганизмы в ассоциациях выделялись из фекалий детей на грудном вскармливании даже несколько чаще и в более высоких титрах, чем у детей на искусственном (различия не достигали статистической значимости) (рис. 2).

Такие характеристики состава микробиоты в настоящее время принято трактовать как признаки кишечного дисбактериоза. Однако клинические проявления дисбактериоза у детей на грудном вскармливании полностью отсутствовали, а у детей на искусственном — проявлялись функциональными нарушениями пищеварения в виде склонности к запорам или неустойчивости стула, срыгиваниями, кишечными коликами. Эти факты позволяют предположить, что именно активная колонизация кишки индигенной флорой у детей на грудном вскармливании препятствовала возникновению нарушений пищеварения. Клиническое значение высевов у грудных младенцев условно-патогенных видов микроорганизмов в значительных титрах еще предстоит уточнить. Является ли это угрозой нарушения кишечной микроэкологии, или, напротив, свидетельствует о видовом разнообразии микробиоты, содействуя выработке адекватного иммунного ответа и формированию устойчивости организма ребенка к окружающим его средовым факторам? У незрелых и/или больных младенцев трансформации микробиоценоза с доминированием индигенной флоры, как правило, не происходит, что особенно отчетливо проявляется в случае оказания реанимационных мероприятий. В данной ситуации ведущими, по отношению к формированию кишечного микробиоценоза, становятся факторы окружающей среды, так называемые «гигиенические факторы». У недоношенных и больных детей доминирующими разновидностями микроорганизмов становятся *Coliforms*, *Bacteroides*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus haemolyticus* [14]. Бактериальная колонизация кишечника детей, рожденных в срок и недоношенных, существенно различается. У младенцев, получивших реанимационное пособие и интенсивную терапию, заселение происходит медленно и установление резидентной флоры задержано. Отсроченная бактериальная колонизация кишечника с ограниченным числом бактериальных разновидностей способна оказывать токсичное действие на организм ребенка. Токсические эффекты в случае нарушения физиологического состава микробиоты могут реализовываться за счет образования токсичных газов (серусодержащих метантиола и сульфида водорода). С этими газами в ряде случаев связано возникновение кишечных колик [19].

Рис. 1. Заселение микрофлорой кишечника младенца в зависимости от вида вскармливания

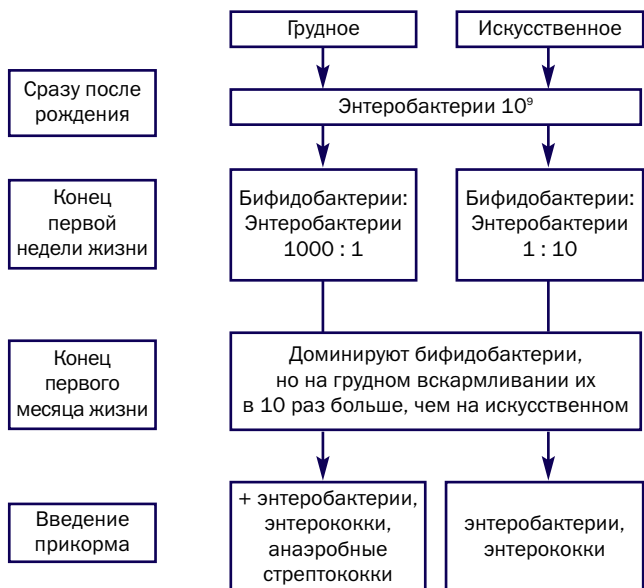
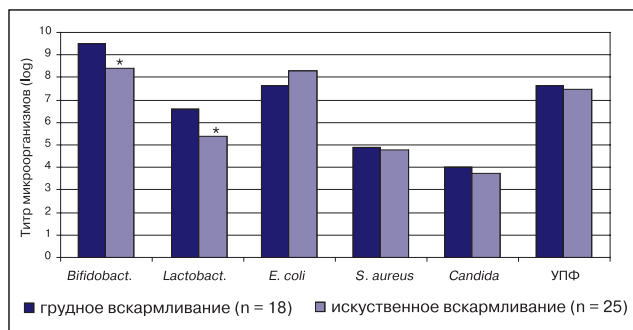


Рис. 2. Бактериологические показатели микробиоценоза у детей первых 3-х мес жизни на разных видах вскармливания (Булатова Е.М. и соавт., 2004–2006)



Примечание:

* $p < 0,05$ между группами.

УПФ — условно-патогенная микрофлора в ассоциациях.

Избыточный бактериальный рост является одним из главных факторов, содействующих бактериальной транслокации в кишечнике. Нарушение колонизации кишечника у преждевременно рожденных детей вносит свой вклад в развитие некротизирующего энтероколита. У недоношенных и ослабленных детей индигенные штаммы микроорганизмов типа *E. coli* могут преобразовываться в болезнетворные за счет наличия в них генетических факторов токсичности: адгезинов, энтеротоксинов, инвазинов и цитотоксинов. Энтеровирулентные микроорганизмы поддерживают в организме патогенные процессы, одним из механизмов реализации которых является активация путей трансдукции сигналов в эпителиальных клетках. Классические пути включают активацию аденилат- или гуанилат-циклаза, что приводит к нарушению цитоскелета эпителиальных клеток. Другим механизмом является активация клеток воспаления и местных нейроэндокринных связей [20]. Необходимость широкого использования у недоношенных и больных детей антибактериальной терапии содействует изменению и сокращению видового разнообразия микрофлоры, формированию антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [21].

Последствия обеднения видового состава микрофлоры в настоящее время расцениваются как крайне неблагоприятные для формирования постнатального адаптивного иммунного ответа. Разнообразие микрофлоры является важным фактором стабильности интестинальной экосистемы. Недостаточность микробного разнообразия в кишке младенца предрасполагает к нарушению физиологических процессов колонизации кишки резидентной флорой, приобретению устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов и, наконец, к воспалительным процессам [21, 22].

С биологических позиций чрезвычайно важным моментом для сохранения видовой целостности макроорганизма служит колонизация сразу после рождения тем набором штаммов микроорганизмов, которые являются присущими ареалу его обитания в физиологических условиях. Прикладывание новорожденного к телу матери и к груди в первые минуты жизни способствует заселению различных ниш (кожа, слизистые оболочки) его организма материнской микрофлорой. Получение первых капель молозива, а вместе с ними всего спектра неспецифических и специфических факторов защиты содействует быстрому заселению «условно стерильного» кишечника новорожденного и физиологическому течению сложнейших процессов постнатальной адаптации ребенка к условиям внеутробной жизни. Телесный контакт матери и новорожденного должен длиться не менее 30 мин, а лучше до первого сосания груди. Отсроченное прикладывание к груди, через 2–3 ч, менее эффективно, так как в этот период происходит активная первичная колонизация организма ребенка госпитальными штаммами, а ребенок находится в состоянии релаксации после родового стресса. Обеспечение сохранения видового состава было отмечено еще у простейших. Учитывая то, что в раннем онтогенезе любой появившийся на свет организм, как правило, находится в специальных условиях и контактирует с особями своего вида, происходит селективное заселение потомства микроорганизмами, присущими преимущественно данному виду, причем симбионты в большинстве случаев не являются случайными. Например, у термитов и ряда других насекомых, самка вводит чистую бактериальную культуру стерильному потомству, что создает условия для поддержания постоянства состава симбионтов на протяжении многих поколений насекомых [23].

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, СОДЕЙСТВУЮЩИЕ ДОМИНИРУЮЩЕЙ РОЛИ БИФИДО- И ЛАКТОБАКТЕРИЙ В КИШЕЧНИКЕ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Прежде всего, само грудное молоко является источником лактобактерий, колонизирующих желудочно-кишечный тракт младенца. Молочнокислая флора накапливается на поверхности сосков кормящей женщины и попадает в молоко. Современные данные свидетельствуют о том, что в грудном молоке родильниц в первые 7 сут после родов обнаруживаются бифидо- и лактобактерии эндогенного происхождения [24, 25]. Помимо бифидо- и лактобактерий грудное молоко содержит большое количество компонентов, обладающих бифидогенными свойствами, к которым относят секреторный иммуноглобулин А (sIgA), лизоцим, пропердин, «обученные» лимфоциты, макрофаги, интерферон, комплемент, β-лактозу, олигосахариды и другие.

Олигосахариды относят к первичным пищевым волокнам [5]. Они появляются в первых каплях молозива и, проходя через весь желудочно-кишечный тракт младенца, осуществляют мощное протективное действие по отношению к широкому спектру патогенных микробов, способствуя стабилизации собственной, индигенной флоры [26–28]. Олигосахариды служат пищевым субстратом для собственной резидентной микрофлоры. Их содержание в грудном молоке достаточно высоко, составляет 10–12 г/л, что близко к уровню протеинов. Олигосахариды и гликоконъюгаты, являясь естественными компонентами женского молока, могут предотвращать воздействие энтеропатогенов на кишку, действуя, как гомологи рецепторов [29].

Таким образом, грудное молоко является естественным синбиотиком, так как содержит как про-, так и пребиотики [30, 31].

Бифидогенным эффектом также обладает альфа-лактальбумин грудного молока, за счет содержания высокого уровня аминокислот, таких как триптофан (5%) и цистеин (6%). Важным условием для оптимального роста резидентной флоры является низкое содержание фосфора в грудном молоке, что наряду с особой формой лактозы грудного молока и короткоцепочечных жирных кислот формируют условия, обеспечивающие снижение показателей pH кишечной среды. Это препятствует активному росту и размножению условно-патогенной и патогенной флоры [32]. Кроме эссенциальных нутриентов бифидогенным эффектом обладают «частично незаменимые» нутриенты грудного молока, такие как нуклеотиды и нуклеозиды.

В работе А. Gil (1986) показано, что дети, получающие заменители грудного молока, обогащенные нуклеотидами, имеют промежуточный характер кишечной микрофлоры по отношению к детям, находящимися на естественном или на искусственном вскармливании [33]. Есть данные, что нуклеотиды способствуют росту бифидофлоры и, напротив, снижению концентрации лактобацилл и энтеробактерий [34].

Компоненты грудного молока являются средством коммуникации между иммунной системой матери и ребенка, активно обучая и направляя метаболизм младенца по физиологическому пути развития [35].

Характер микрофлоры у детей грудного возраста продолжает активно изучаться. В литературе имеются противоречивые сведения о преобладании тех или иных штаммов бифидобактерий в кишечнике младенцев на разных видах вскармливания. Так, по мнению Н.М. Грачевой и соавт. (2003) у детей на грудном вскармливании кроме вида *Bifidobacterium bifidum*, который встречается во всех возрастных группах, обнаруживаются преимущественно виды *Bifidobacterium infantis* и *Bifidobacterium breve*, способ-

ные расщеплять лактозу женского молока и формировать оральную толерантность [36]. Иные данные приводит E. Bezirdoglu (1997), указывая на то, что при грудном вскармливании доминируют *Bifidobacterium bifidum*, а при искусственном — *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* и *Bifidobacterium breve* (рис. 3) [37].

С введением прикормов характер кишечной микрофлоры трансформируется: снижается количество бифидобактерий, увеличивается количество лактобактерий, бактероидов и других представителей анаэробной флоры. Меняется спектр штаммов бифидобактерий: младенческие штаммы начинают вытесняться взрослыми — *Bifidobacterium adolescentis*. Указанная трансформация, прежде всего, обусловлена изменением рационов питания, пищевых субстратов. Является доказанным, что для младенческих штаммов бифидобактерий питательным субстратом служат галактоолигосахариды, в то время как для взрослых — фруктоолигосахара (рис. 4) [38].

Рис. 3. Преобладание штаммов бифидобактерий в толстой кишке новорожденных детей в зависимости от вида вскармливания

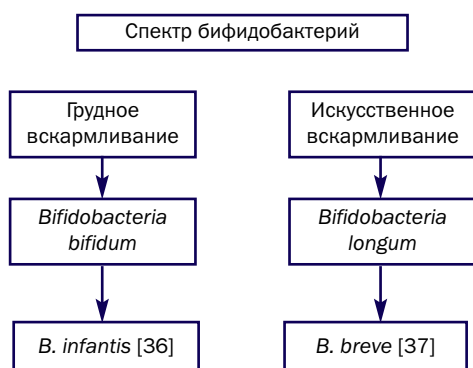
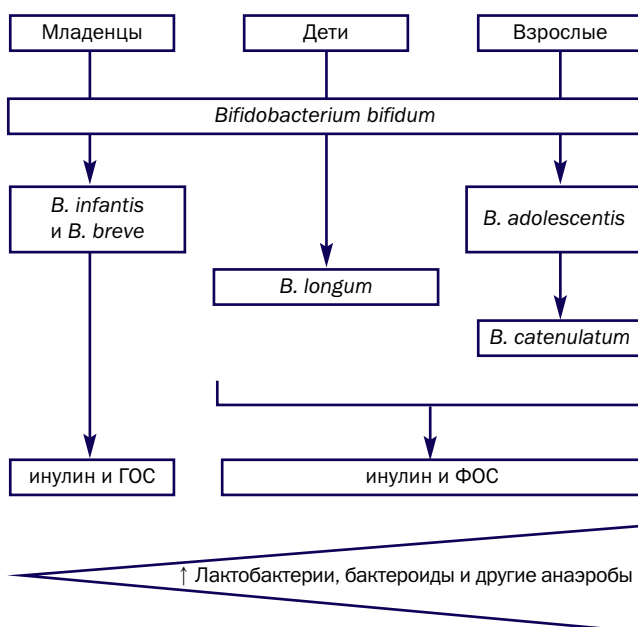


Рис. 4. Возрастная динамика видового изменения микрофлоры толстой кишки (по Wisker E. 2003)



Примечание:
ГОС — галактоолигосахариды;
ФОС — фруктоолигосахариды.

СТАНОВЛЕНИЕ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПОД ВЛИЯНИЕМ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Своеобразие иммунитета («необученность» иммунных функций, выраженная иммуносупрессия) плода имеет глубокую биологическую целесообразность, которая направлена на его внутриутробное выживание и развитие. В случае нормального течения антенатального периода, к моменту рождения у доношенного ребенка завершено созревание системы местной защиты при явно недостаточной активности приобретенного (адаптивного) иммунитета. Другой особенностью иммунного ответа новорожденного является доминирование дифференцировки CD4(+) лимфоцитов по пути Th-2, то есть склонность к аллергическим реакциям, наряду с отсутствием способности формировать иммунопатологические процессы, а также высокая степень проницаемости кишечного барьера.

Ключевыми, активно исследуемыми проблемами иммунологии перинатального периода являются: механизм запуска приобретенного иммунного ответа и «обучения» иммунных клеток; отсутствие иммунного ответа на антигены нормальной флоры и пищевые антигены (пищевая толерантность); возможность распознавания антигенов комменсальных и патогенных микроорганизмов.

Бурная активация у младенца адаптивного иммунного ответа происходит после рождения под влиянием различных микроорганизмов. В момент рождения и в первые часы жизни ребенок особенно беззащитен по отношению к агрессивным факторам окружающей среды, что обусловлено неактивностью адаптивного иммунитета и отсутствием способности к синтезу секреторного иммуноглобулина А (sIgA). В этот период особенно высока опасность инвазии микробов, связанная с бактериальной трансформацией патогенных микроорганизмов, во внутренней среде организма новорожденного ребенка. Своеобразным «зонтиком», защищающим младенца, является широкий спектр специфических и неспецифических факторов защиты, получаемых ребенком с первыми каплями молозива. Существенную защитную роль в этом плане играет слизистый барьер, который имеет определенные видовые особенности. Так, у *homo sapiens* определены высокие концентрации MUC-1 и MUC-X. Гель слизи на поверхности слизистой оболочки представлен гликопротеинами с высокой молекулярной массой, которые синтезируются в апикальной части лактирующих клеток молочных желез и экскретируется в составе жировой капли, что наряду с высокой интенсивностью муцинообразования в раннем постнатальном периоде определяет противодействие бактериальной транслокации микроорганизмов. Колонизация инициирует синтез у младенца собственного sIgA, как «пальто» защищающего гель муцина слизистой оболочки кишки [39, 40].

Важно отметить, что в молозиве и грудном молоке обнаруживаются специфические секреторные антитела класса А (sIgA), которые направлены в первую очередь против материнской микрофлоры. Синтез специфических антител осуществляется лимфоцитами матери, мигрировавшими из ткани ее кишечника к молочным железам [41]. Таким образом, грудное вскармливание моделирует встречу слизистой оболочки кишечника новорожденного с микроорганизмами, что также ограничивает возможность реализации феномена транслокации патогенов. Благодаря sIgA осуществляется защита ребенка от инфекций не только в кишечнике, но и на уровне слизистых оболочек организма. Полученные младенцем трансплацентарно IgG, реализуют свой эффект в тканях. Этот процесс является энергетически высоко затратным и регулируется цитокиновыми реакциями [42].

Становление приобретенного иммунитета изучено на гнотобиологических (выращенных в стерильных условиях) животных моделях. У стерильных мышей происходило угнетение иммунного ответа и неспецифической реактивности: лейкопения, гипоплазия лимфоидной ткани, низкий уровень естественных антител, низкая активность макрофагов и нейтрофилов, дефектное производство колониестимулирующих факторов, низкий уровень синтеза интерферонов, слабые и отсроченные ответы гиперчувствительности немедленного типа. Эти животные оказались более восприимчивыми к инфекциям с внутриклеточным паразитированием (*Listeria*, *Mycobacteria* и др.), но не более восприимчивы к вирусной инфекции. У безмикробных мышей имеет место нарушение ангиогенеза, проявляющееся недоразвитием капилляров ворсинок кишечника. Однако, в опытах на животных нарушение ангиогенеза предотвращалось введением даже одного вида комменсальных микроорганизмов [43].

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ АКТИВАЦИИ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА И ФОРМИРОВАНИЯ ПИЩЕВОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ИНДИГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ

Индигенные бактерии кишки пересекают фолликул-ассоциированный эпителий (FAE) через М-клетки. В пейеровых бляшках они активизируют В-клетки, которые входят в герментативные центры, где подвергаются созреванию и включаются в процесс синтеза IgA. Предположительно, локальная флора также активизирует Т-клетки в Т-зонах пейеровых бляшек. Активизированные Т- и В-клетки покидают пейеровы бляшки и несут информацию в кишку с помощью генно-молекулярного механизма опосредованного интегрином $\alpha 4\beta 7$, что позволяет им вернуться назад через системный кровоток в собственную пластинку (*lamina propria*) слизистой оболочки кишки. Указанный механизм получил название — хомминг-эффекта [44].

Показано, что Т-клетки собственной пластинки слизистой оболочки кишки интактны к антигенам индигенной флоры, также как и sIgA не активен в отношении нормальной кишечной флоры. Однако, Т-клетки пейеровых бляшек и, собственная пластинка содержат значительное количество интерферона гамма (IFN γ). Есть основание считать, что в основе формирования механизмов толерантности к пищевым антигенам и антигенам индигенной флоры лежит активация антиген-представляющих клеток. Эта активация происходит опосредованно через взаимодействие с *toll-like* рецепторами (TLRs), принадлежащими к системе врожденного иммунитета, которые распознают антигены индигенной флоры и пищи [44].

Продукты нормальной флоры (липополисахариды, пептидогликаны, бактериальная ДНК) могут активизировать антиген-представляющих клетки через TLRs, вызывая продукцию интерлейкина 12 (IL 12). Индигенная флора через IL 12 (промотор генов) влияет на экспрессию генов в антиген-представляющих клетках, что является необходимым условием ответов Т-клеток на антигенную стимуляцию. В свою очередь, пептиды пищи, органические кислоты, продукты метаболизма индигенной флоры и лиганды индуцируют сигналы для взаимосвязи с *toll-like* рецепторами [10].

По мере того как Т-клетки Пейеровых бляшек «признают» пептиды пищи и антигены индигенной флоры, IL 12 начинает «вести» Т-клетки по пути Th1. Клеточным эффектором пути Th1 служит IFN γ .

Таким образом, индигенная флора взаимодействует с *toll-like* рецепторами, осуществляя связь врожденного и приобретенного видов иммунного ответов. Бактерии нормальной флоры «признаются» *toll-like* рецепторами

при физиологических, установившихся условиях и это взаимодействие играет ключевую роль в обеспечении гомеостаза кишечного эпителия. Блокада сигналов от *toll-like* рецепторов, или удаление лигандов *toll-like* рецепторов, которыми являются дериваты интестинальной микрофлоры, делает слизистую кишечника неспособной противостоять воспалительным и инфекционным факторам [45]. Таким образом, антигены индигенной флоры не просто игнорируются иммунной системой макроорганизма, но являются триггерами активации иммуносупрессорных процессов, предотвращая возникновение иммунопатологических реакций.

Колонизация кишечника индигенными микроорганизмами определяет уравновешенный ответ клеток хелперов (Th1 = Th2 = Th3/Th1) и предотвращает их нестабильность [39, 46]. Развитие нестабильности по пути Th2 способствует развитию болезней атопии, в то время как нестабильность Th1 лежит в основе развития болезни Крона и хеликобактер-индуцированного гастрита [47].

В настоящее время активно исследуются сложнейшие молекулярно-генетические механизмы защиты организма от агрессивных средовых факторов. Изучена прокариотическая регуляция эпителиального ответа ингибции I κ B *B-alpha ubiquitination*. Одним из механизмов эффектов полезной микрофлоры, обеспечивающим защиту ЖКТ является их способность предотвращать *ubiquitination* молекулы I- κ B. Молекулы I- κ B связываются в цитоплазме с нуклеарным фактором транскрипции (NF- κ B), стимулирующим продукцию провоспалительных цитокинов (при наличии условий для транслокации к ядру и связывания с ДНК). *Ubiquitination* приводит к деградации молекулы I- κ B, что разрешает транслокацию ядра и последующую активность фактора I- κ B [48].

Одним из изученных механизмов оральной толерантности является регуляция взаимодействия между «обученными» CD4(+) Т-клетками, дендритными клетками и микроэкологией кишечной среды [46].

Взаимодействие лигандов с *toll-like* рецепторами усиливается модулятором иммунного ответа *solubil* CD14 (sCD14), являющимся паттерном молекулярного рецептора распознавания, не найденным на поверхности слизистой оболочки кишки, однако в значительном количестве присутствующим в грудном молоке [49].

ПЕРСПЕКТИВЫ «УПРАВЛЕНИЯ» МИКРОБИОТОЙ И ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЭТОГО

Учитывая важную роль индигенной флоры в формировании адекватного иммунного ответа, возникает закономерный вопрос: возможно ли с помощью сапплементации пробиотиками рационов матери или ребенка предотвращать развитие аллергии, атопии, такого грозного заболевания недоношенных детей как некротический энтероколит и аутоиммунных нарушений, например, таких как сахарный диабет 1-го типа? Увеличивающаяся распространенность этих заболеваний в ряде географических зон позволила сформулировать «гипотезу гигиены». В соответствии с одним из положений этой гипотезы, развитие иммунопатологических заболеваний связано с изменением состава микробиоты, что обусловлено широким использованием антибактериальных препаратов не только в педиатрии, но и в сельском хозяйстве, животноводстве, пищевой промышленности [50]. В ряде исследований доказано, что применение антибиотиков в младенчестве содействует сокращению видового разнообразия микробиоты, предрасполагает к развитию бронхиальной астмы и воспалительных заболеваний кишечника [22]. Установлено, что в амниотической жидкости и грудном молоке кор-

мещах матерей, страдающих атопией, снижен уровень sCD14. С другой стороны появились первые научно обоснованные данные в пользу эффективности профилактики болезней атопии с помощью пробиотических штаммов микроорганизмов. В работе M. Rinne, M. Kalliomaki, S. Salminen et al. (2005) с позиций доказательной медицины утверждается, что использование определенных штаммов пробиотиков в периоде новорожденности, при условии грудного вскармливания и сапплементации рациона матери в период беременности, реально сокращает риск развития атопической экземы у младенцев. В мультицентровых плацебо-контролируемых исследованиях показано, что сапплементация рациона беременных женщин и кормящих матерей в течение не менее 2 мес такими пробиотическими штаммами как *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) и *Bifidobacterium longum* (Bb-12) приводит к увеличению содержания в молоке матери sCD14. Выявлена положительная корреляция между концентрацией sCD14 в молоке матери и активностью синтеза иммуноглобулинов (IgM, IgA и IgG) у их младенцев [40–42]. Отмечено, что пробиотики, применяемые во время беременности и кормления грудью способны усилить иммунопротективный потенциал грудного молока и защитить ребенка от атопического дерматита в течение первых двух лет жизни. При этом у матерей отмечается увеличение уровня противовоспалительных цитокинов (IL 10 и TGF β) и снижение уровня TNF β в грудном молоке [50, 51]. Этот факт свидетельствует о наличии синергического эффекта женского молока и пробиотических бактерий по отношению к развитию гуморального иммунного ответа у младенцев. Увеличение концентрации sCD14 в грудном молоке на фоне пробиотической сапплементации рациона кормящей женщины является условием, содействующим снижению риска возникновения воспалительных заболеваний в кишечнике новорожденного за счет увеличения численности В-клеток и более активной их дифференцировки [49, 52]. A.B. Hoyos et al. (1999) отметили сокращение на 75% риска возникновения некротического энтероколита при ежедневном использовании смеси, обогащенной пробиотиками, по сравнению со стандартной формулой в случае искусственного вскармливания недоношенных детей [53]. Однако в ряде исследований, в том числе мультицентровом испытании, проведенном в 12 отделениях интенсивной терапии в Италии на 565 пациентах, не установлено статистически значимого эффекта включения в рацион питания детей пробиотических штаммов микроорганизмов [54]. Возможно, противоположные результаты, приведенные в указанных работах, связаны с использованием различных пробиотиков, не идентичных подходах к диагностике и терапии болезней новорожденных, а также отсутствием учета роли грудного молока в последнем исследовании [54]. Для ответа на этот вопрос необходимы дальнейшие тщательно выполненные научные изыскания.

Не подвергается сомнению лишь роль грудного вскармливания в профилактике некротизирующего энтероколита у недоношенных детей. Впервые доказательно значение вскармливания женским молоком для снижения риска возникновения некротического энтероколита у детей, рожденных ранее 29 нед гестации, было показано и A. Lucas в 1990 г., а затем подтверждено R.J. Schanler в 2001 г. [55, 56].

Широкое внедрение терапии пробиотиками в педиатрическую практику ставит на повестку дня вопросы безопасности их применения у новорожденных детей, особенно у незрелых и «иммуноскопроментированных» пациентов. Описаны единичные случаи развития сепсиса, ассоциированного с терапией пробиотиками — лактобациллами. К счастью, накопленный в мире опыт применения пробиотиков свидетельствует о нечастом возникновении осложнений при их использовании [57].

В настоящее время ведутся поиски и разработки новых технологий по производству высокоэффективных и безопасных пробиотических штаммов микроорганизмов. Одним из таких перспективных направлений является использование инаktivированных или убитых высокой температурой пробиотических бактерий. При этом полностью нивелируется вероятность септических осложнений, но сохраняется терапевтическая эффективность, связанная с метаболитами пробиотиков и компонентами бактериальной ДНК генома [58].

В целом, управление микробиотой, коррекция ее разнообразия нарушений обещает стать эффективным способом профилактики и лечения ряда состояний и заболеваний человека. При этом следует очень осмотрительно относиться к использованию в педиатрии, особенно в неонатологии, недостаточно изученных живых пробиотических штаммов микроорганизмов. Во-первых, из-за вероятности возникновения септических осложнений, а во-вторых, в связи с их возможной трансформацией и связанной с этим потенциальной опасностью формирования нецелесообразного для вида *homo sapiens* адаптивного иммунного ответа.

Крупный отечественный физиолог А.М. Уголев писал, что млекопитающие, первоначально не обладающие в полной мере сформированной иммунной защитой, наряду с недостатками имеют и явные преимущества, к которым относится образование определенного симбиоза бактерий и простейших с макроорганизмом. Вскоре после рождения иммунологические «ворота» закрываются, и сообщество, сформированное в начале жизни, приобретает барьер, включающий иммунные и другие механизмы защиты [23]. В последние годы получены данные об активном формировании именно в постнатальном периоде жизни иммунологической и, в том числе, оральной толерантности, являющейся необходимым условием для осуществления процессов усвоения ингредиентов пищи, чужеродных в антигенном плане.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xu J., Gordon J.I. Honor thy symbionts // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2003. — V. 100. — P. 10452–10459.
2. Учебно-методическое пособие Клинические аспекты диагностики и лечения дисбактериоза кишечника в общетерапевтической практике Санкт-Петербург, 2003. — С. 8–9.
3. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. — М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. — 415 с.
4. Bourlioux P., Koletzko B., Guarner F. et al. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium «The Intelligent Intestine», held in Paris, June 14, 2002 // Am. J. Clin. Nutr. — 2003. — V. 78. — P. 675–683.
5. Coppa G.V., Bruni S., Morelli L. et al. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides // J. Clin. Gastroenterol. — 2004. — V. 38, № 6. — P. 80–83.
6. Cherbut C., Ferrier L., Roze C. et al. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. — 1998. — V. 275, № 6. — P. 1415–1422.
7. Fukumoto S., Tatewaki M., Yamada T. et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2003. — V. 284, № 5. — P. 1269–1276.

8. Бельмер С.В. Метаболические эффекты пребиотиков: взгляд педиатра // Вопросы детской диетологии. — 2005. — Т. 3, № 2. — С. 33–35.
9. Orrhagt K., Nord C.E. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants // *Acta Paediatr.* — Suppl. Aug. 1999. — V. 88, № 430. — P. 47–57.
10. Edwards C.A., Parret A.M. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives // *Br. J. Nutr.* — 2002. — V. 88, № 11. — P. 11–18.
11. Никитенко В.И., Сапрыкин В.Б., Матвеева О.И. и др. Новые данные о механизме формирования и регулирующей роли нормальной микрофлоры кишечника у детей // *Гастроэнтерология.* — 2004. — Т. 2–3. Материалы 6-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург — Гастро-2004». — 101 с.
12. Martin R. The commensal microflora of human milk new perspectives for food bacteriotherapy and probiotics // *Trends. Food Sci. Tech.* — 2004. — V. 15. — 121 p.
13. Сидорова И.С., Воробьев А.А., Боровкова Е.И. Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста // *Акушерство и гинекология.* — 2005. — № 2. — С. 7–9.
14. Fanaro S., Chierici R., Guerrini P. et al. Intestinal microflora in early infancy: composition and development // *Acta. Paediatr.* — 2003. — V. 91, № 441. — P. 48–55.
15. Orrhagt K., Nord C.E. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants // *Acta Paediatr.* — Suppl. Aug. 1999. — V. 88, № 430. — P. 47–57.
16. Edwards C.A., Parret A.M. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives // *Br. J. Nutr.* — 2002. — V. 88, № 11. — P. 11–18.
17. Шабалов Н.П. Неонатология. — М.: «Медпресс-информ», 2004. — С. 128–129.
18. Нетребенко О.К. Развитие и укрепление иммунитета в первый, решающий год жизни, раздел — «Эволюция кишечной микрофлоры». Информация только для медицинских работников, 2005.
19. Jiang T., Suarez F.L., Levitt M.D. et al. Gas production by feces of infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — V. 32, № 5. — P. 534–541.
20. Farthing M.J. Bugs and the gut: an unstable marriage; *Best Pract Res // Clin. Gastroenterol.* — 2004. — V. 18, № 2. — P. 233–239.
21. Teale C.J. Antimicrobial resistance and the food chain // *J. Appl. Microbiol.* — 2002. — V. 92. — 85 p.
22. Stene L.C., Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma // *Lancet.* — 2001. — V. 357. — P. 607–608.
23. Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология, Санкт-Петербург «Наука», С-Петербургское отделение. — 1991. — 91 с.
24. De Groot M.A., Frank D.N., Dowell E. et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — V. 24. — P. 278–280.
25. Walker W.A. Role of nutrients and bacterial colonization in development of intestinal host defense // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000. — V. 30, № 2. — P. 2–7.
26. Newburg David S. Human milk glycoconjugates that inhibit pathogens // *Current Med Chem.* — 1999. — V. 6. — P. 117–127.
27. Newburg David S. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — V. 30, № 2. — P. 8–17.
28. Фатеева Е.М., Гмошинская М.В., Конь И.Я. Естественное вскармливание и кишечные инфекции: концепция протекторных эффектов женского молока. IX Симпозиум «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». СПб 2002. — С. 242–244.
29. Dai D., Walker W.A. Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut // *Adv. Pediatr.* — 1999. — V. 46. — P. 353–382.
30. Martin R., Langa S., Reviriego C., Jimenez E. et al., Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut // *J. Pediatr.* — 2003. — V. 143. — P. 754–758.
31. Martin R., Olivares M., Marin M.L. et al. Probiotic potential of 3 *Lactobacilli* strains isolated from breast milk // *J. Hum. Lact.* — 2005. — V. 21. — P. 8–17.
32. Нетребенко О.К. Питание грудного ребенка и кишечная микрофлора // *Педиатрия.* — 2005. — Т. 3. — С. 57–61.
33. Gil A., Corral E., Martinez et al. Effects of dietary nucleotides on the microbial pattern of faeces of at term newborn infants // *J. Clin. Nutr. Gastroenterol.* — 1986. — P. 1–34.
34. Balmer S.E., Hanvey L.S., Wharton B.A. Diet and fecal flora in the newborn: nucleotides // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* — 1994. — V. 70, № 2. — P. 37–40.
35. Field C.J. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants // *J. Nutr.* — 2005. — V. 135, № 1. — P. 1–4.
36. Грачева Н.М., Петрова М.С., Москалева Т.Н., Амерханова А.М. и др., Новые препараты «Бифидумбактерин-Мульти» в практике лечения дисбактериозов кишечника у детей // *Вопросы детской диетологии.* — 2003. — Т. 1, № 5. — С. 68–69.
37. Bezirdzoglou E. The intestinal microflora during the first weeks of life // *Anaerobe.* — 1997. — V. 3. — P. 173–177.
38. Wisker E. *Zentralbl. Gynakol.* — 2003. — V. 125, № 12. — P. 475–479.
39. Forchielli M.L., Walker W.A. The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence // *Br. J. Nutr.* — 2005. — V. 93, № 11. — P. 41–48.
40. Fagarasan S. Regulation of IgA synthesis at mucosal surfaces // *Curr. Opin. Immunol.* — 2004. — V. 16, № 3. — P. 277–283.
41. Hanson L.A. The transfer of immunity from mother to child // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2003. — V. 987. — P. 199–206.
42. Hanson L.A., Korotkova M. The role of breastfeeding in prevention of neonatal infection // *Semin Neonatol.* — 2002. — V. 7, № 4. — P. 275–281.
43. Stappenbeck T.S., Hooper T.S., Gordon J.I. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — V. 99. — P. 15451–15455.
44. Karen M., Pickard PhD, A. Ronald Bremner, et al. Immune responses Division of Infection, Inflammation and Repair. — University of Southampton School of Medicine, Mailpoint 813, Level E, South Block, Southampton General Hospital, Southampton SO16 6YD, UK Available online 20 April 2004.
45. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F. et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis // *Cell.* — 2004. — V. 118. — P. 229–241.
46. Doboys B., Goubier A., Joubert G. et al. Oral tolerance and regulation of mucosal immunity // *Cell Mol. Life Sci.* — 2005. — V. 62, № 12. — P. 1322–1332.
47. Shi H.N., Walker A. Bacterial colonization and the development of intestinal defences // *Can J. Gastroenterol.* — 2004. — V. 18, № 8. — P. 493–500.
48. Neish A.S., Gewirtz A.T., Zeng H. et al. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I kappa B-alpha ubiquitination // *Science* — 2000. — V. 289. — P. 1560–1566.
49. Rinne M., Kalliomaki M., Arvilommi H. et al. Effect of probiotics and breastfeeding on the Bifidobacterium and Lactobacillus / *Enterococcus* microbiota and humoral immune responses // *J. Pediatr.* — 2005. — V. 147. — P. 186–190.
50. Jones C.A., Holloway J.A., Popplewell E.J. et al. Reduced soluble CD14 levels in amniotic fluid and breast milk are associated with the subsequent development of atopy, eczema, or both // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — V. 109. — P. 858–866.
51. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2001. — V. 357. — P. 1076–1079.
52. Bin-Nun A., Bromiker R., Wilschanski M. et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates // *J. Pediatr.* — 2005. — V. 147. — P. 192–196.
53. Hoyos A.B. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit // *Int. J. Infect. Dis.* — 1999. — V. 3. — P. 197–202.
54. Dani C., Biadaioli R., Bertini G. et al. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants: a prospective double-blind study // *Biol. Neonate.* — 2002. — V. 82. — P. 103–108.
55. Schanler R.J. The use of human milk for premature infants // *Pediatr. Clin. North. Am.* — 2001. — V. 48. — P. 207–219.
56. Lucas A., Cole T.J. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis // *Lancet.* — 1990. — V. 336. — P. 1519–1523.
57. Land M.H., Rouster-Stevens K., Woods C.R. et al. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy // *Pediatrics.* — 2005. — V. 115. — P. 178–181.
58. Xiao S.D., Zhang D.Z., Lu H. et al. Multicenter, randomized, controlled trial of heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB in patients with chronic diarrhea // *Adv. Ther.* — 2003. — V. 20. — P. 253–260.

П.Ф. Литвицкий

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Система иммунобиологического надзора и иммунопатологические синдромы

НАСТОЯЩАЯ ПУБЛИКАЦИЯ ЯВЛЯЕТСЯ ПЕРВОЙ В СЕРИИ КРАТКИХ ЛЕКЦИЙ, ПОСВЯЩЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИКЕ СИСТЕМЫ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА, ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ВО ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ: ИММУНОДЕФИЦИТОВ, АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ, РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА», СИНДРОМОВ ИММУННОЙ АУТОАГРЕССИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СИСТЕМА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА, ИММУНОДЕФИЦИТЫ, АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ, РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА», СИНДРОМЫ ИММУННОЙ АУТОАГРЕССИИ.

62

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 25.01.2007 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

СИСТЕМА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА: СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ

У человека постоянно происходят мутации. Число их за одну пролиферативную смену клеток в организме составляет примерно 1×10^6 . Это сопровождается синтезом новых белков и других веществ в клетках. Происходящее в связи с этим изменение их жизнедеятельности и структуры может обусловить существенные расстройства жизнедеятельности ткани, органа и даже организма. Кроме того, человек постоянно подвергается «атаке» вирусов, бактерий, риккетсий, грибов, паразитов, способных вызвать различные заболевания. Поэтому в процессе эволюции сформировался высокоэффективный комплекс клеточных и не клеточных факторов распознавания собственных и чужих структур — система иммунобиологического надзора.

Биологическое значение формирования системы иммунобиологического надзора заключается в контроле («надзоре») за индивидуальным и однородным клеточно-молекулярным составом организма. Обнаружение носителя чужеродной генетической и/или антигенной информации (молекулы, вируса, клетки или ее фрагмента) в норме сопровождается его инактивацией, деструкцией и, как правило, элиминацией. При этом клетки надзорной системы сохраняют «память» о данном агенте. Повторный контакт его с клетками системы иммунобиологического надзора сопровождается, как правило, быстрым развитием эффективного ответа, который формируется при участии как высоко специализированных — иммунных механизмов защиты, так и неспецифических факторов резистентности организма. Этот комплекс факторов вначале получил название системы биологического надзора за постоянством клеточного и молекулярного состава внутренней среды организма. Позднее, когда было доказано, что неспецифические (неиммунные) факторы резистентности у высокоорганизованных животных и человека функционируют как «афферентный», «эффекторный» и регуляторный компоненты иммунной системы, ее стали обозначать как систему иммунобиологического надзора за индивидуальным антигенным составом организма. Эта система включает клеточные и

P.F. Litvitsky

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

**Immunobiological control
system and
immunopathological
syndromes**

THIS PUBLICATION IS THE FIRST ONE IN A SERIES OF BRIEF LECTURES DEDICATED TO THE CHARACTERISTICS OF THE IMMUNOBIOLOGICAL CONTROL SYSTEM, AETIOLOGY AND PATHOGENESIS, WHICH MOST FREQUENTLY OCCUR IN THE MEDICAL PRACTICES OF THE IMMUNOPATHOLOGICAL SYNDROMES: IMMUNODEFICIENCIES, ALLERGIC REACTIONS, PATHOLOGIC TOLERANCE, GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE, IMMUNE AUTOAGGRESSION SYNDROMES.

KEY WORDS: IMMUNOBIOLOGICAL CONTROL SYSTEM, IMMUNODEFICIENCY, ALLERGIC REACTIONS, PATHOLOGIC TOLERANCE, GRAFT-VERSUS-HOST DISEASES, IMMUNE AUTOAGGRESSION SYNDROMES.

гуморальные факторы специфической и неспецифической защиты организма (рис. 1). Все они могут реализовать свое действие самостоятельно или в кооперации, взаимно потенцируя друг друга. Однако при любой форме реагирования ответ системы иммунобиологического надзора представляет собой тонко регулируемый процесс, обеспечивающий обнаружение, деструкцию и элиминацию из организма носителя чужеродной антигенной информации.

ФАКТОРЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

Иммунная система представляет собой комплекс органов и тканей, содержащих иммунокомпетентные клетки. Именно они обеспечивают антигенную индивидуальность и однородность организма.

Центральными (первичными) структурами иммунной системы являются костный мозг и вилочковая железа (тимус). В них происходит антигеннезависимое деление и созревание лимфоцитов, которые впоследствии мигрируют в периферические структуры иммунной системы.

К периферическим (вторичным) структурам иммунной системы относят селезенку, лимфатические узлы, миндалины, лимфоидные элементы ряда слизистых оболочек. В этих структурах происходят как антигеннезависимая, так и антигензависимая пролиферация и дифференцировка лимфоцитов. Как правило, зрелые лимфоциты впервые контактируют с антигеном именно в периферических лимфоидных органах. Большинство лимфоцитов периферических органов иммунной системы не закрепляются в них навсегда. Они постоянно циркулируют с кровью и лимфой как между различными лимфоидными органами, так и в других органах и тканях организма. Такие лимфоциты получили название рециркулирующих. Биологический смысл рециркуляции лимфоцитов заключается, во-первых, в осуществлении постоянного надзора за индиви-

дуальным антигенным составом организма, а, во-вторых, в реализации межклеточных взаимодействий (кооперации) лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов и других клеток системы иммунобиологического надзора, что необходимо для развития и регуляции иммунных реакций.

Иммунокомпетентные клетки

К иммунокомпетентным клеткам относятся Т- и В-лимфоциты, а также антигенпредставляющие клетки (рис. 2). Т-лимфоциты развиваются в тимусе из клеток-предшественниц, а В-лимфоциты дифференцируются в печени плода и костном мозге взрослого организма.

Т- и В-лимфоциты, как и другие лейкоциты, на своей поверхности экспрессируют различные молекулы, по которым, при помощи моноклональных антител (МАТ), идентифицируют их принадлежность к конкретной клеточной популяции. Чаще всего с этой целью выявляют дифференцировочные антигены или кластеры дифференцировки (англ. cluster of differentiation — CD), являющиеся специфичными клеточными маркерами. Идентификация клеточных маркеров при помощи МАТ методом проточной цитометрии используется для дифференцировки и подсчета количества определенных видов клеток в исследуемых популяциях.

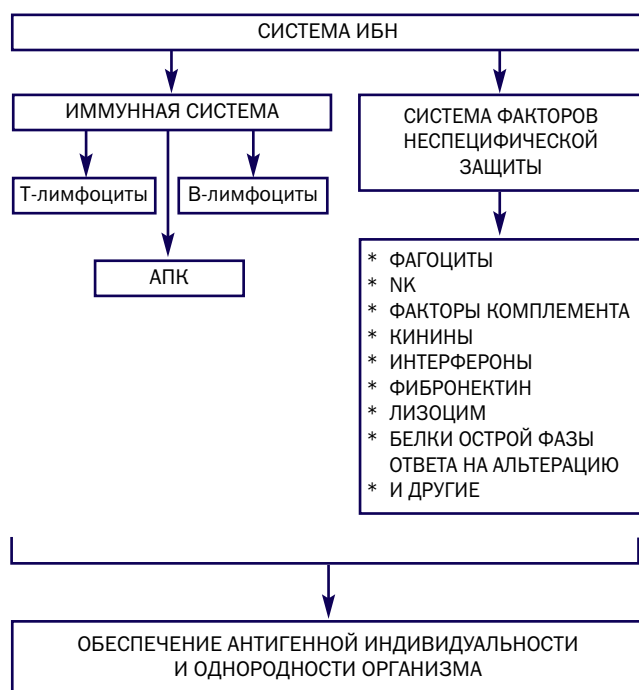
В-лимфоциты

В-лимфоциты получили такое название в связи с тем, что у птиц они формируются в сумке (*bursa*) Фабрициуса (впервые В-лимфоциты были выявлены именно в лимфоидных органах птиц). У человека подобной бursы нет. В-лимфоциты созревают у него в костном мозге, а также в пейеровых бляшках, миндалинах, определенных зонах селезенки и лимфоузлов. Продолжительность жизни большинства В-лимфоцитов не превышает десяти дней, если они не активируются антигеном. В-лимфоциты обеспечивают реализацию эффекторного звена гуморального иммунного ответа с участием иммуноглобулинов. Зрелые В-лимфоциты (плазматические клетки) синтезируют иммуноглобулины (антитела).

У человека выделяют 5 основных классов иммуноглобулинов: А, D, Е, G, М. Часть из них представляет собой мономеры (Ig, G, E, D), а часть — полимеры (IgA, IgM), образованные несколькими мономерами (субъединицами). Каждая субъединица иммуноглобулина состоит из четырех цепей: двух идентичных тяжелых, обозначаемых как Н-цепи (англ. heavy — тяжелый), так как они имеют относительно более тяжелую массу — около 55 кДа и двух идентичных легких — L-цепей (англ. light — легкий) с массой около 20–25 кДа. У каждого мономера есть два антигенсвязывающих центра, имеющих у иммуноглобулинов разных классов разнообразную структуру. В связи с этим указанную часть иммуноглобулина обозначают как V-область или участок (англ. variation — изменение, перемена). Эта часть иммуноглобулина детерминирована генетически и строго специфична для данного узкого «семейства» антител. Она обозначается как идиотоп. Совокупность (набор) идиотопов одной молекулы иммуноглобулина обозначается как идиотип. Другая часть иммуноглобулина имеет в основном неизменное строение и носит название постоянной или константной области (англ. constant — постоянный, неизменный).

В процессе развития иммунного ответа в организме могут образовываться антитела к идиотопам — антиидиотипические иммуноглобулины (или антиидиотопы). Антиидиотипические антитела играют существенную роль в регуляции иммунного ответа, обуславливая как иммуностимулирующее, так и иммуносупрессивное действие.

Рис. 1. Структура системы иммунобиологического надзора (ИБН) организма

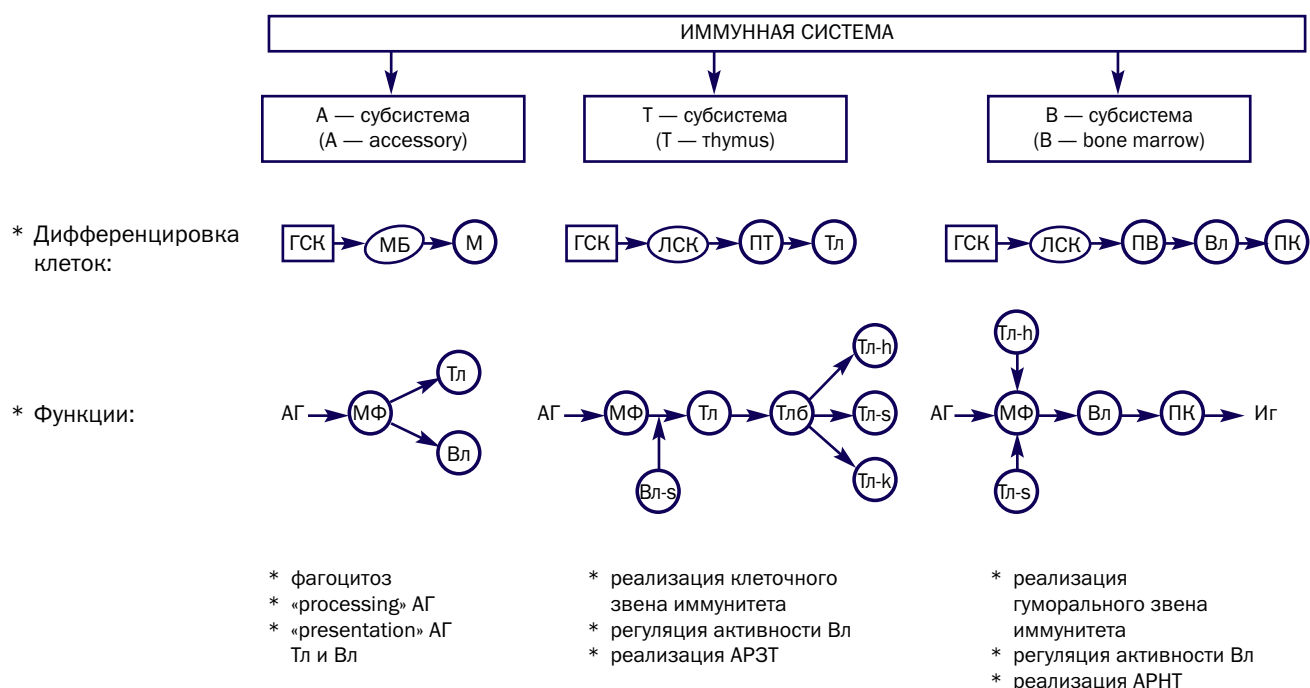


Примечание:

АПК — антигенпредставляющие клетки;

NK — Natural killer (естественные киллеры).

Рис. 2. Структура иммунной системы и функции иммуноцитов



Примечание:

ГСК — гемопоэтическая стволовая клетка; МБ — миелоblast; М — миелоцит; ЛСК — лимфопоэтическая стволовая клетка; ПТ — пре Т-лимфоцит; Тл — Т-лимфоцит; ПВ — пре В-лимфоцит; Вл — В-лимфоцит; ПК — плазматическая клетка; АГ — антиген; МФ — макрофаг; Тлб — Т-лимфоцит в состоянии бласттрансформации; Тл-х — Т-лимфоцит хелпер; Тл-с — Т-лимфоцит супрессор; Тл-к — Т-лимфоцит киллер; Вл-с — В-лимфоцит супрессор; Иг — иммуноглобулин; АРЗТ — аллергическая реакция замедленного типа; АРНТ — аллергическая реакция немедленного типа.

Фрагмент иммуноглобулина, включающий в себя вариабельные участки L- и H-цепей, а также часть константного участка H-цепей, контактирует с детерминантами антигена и обозначается как антиген — связывающий фрагмент — Fab (англ. fragment antigen — binding).

Фрагмент, состоящий только из константных участков H-цепей, обладает «биологической активностью», в частности — способностью к взаимодействию с компонентами комплемента. В связи с этим его обозначают как константный фрагмент — Fc (англ. fragment constant или fragment complement). Этот фрагмент контактирует также с рецепторами лейкоцитов, тучных клеток и другими структурами. Константные части H-цепей различны у разных иммуноглобулинов А. Именно эти их части определяют особые общие биологические свойства каждого класса антител.

IgA. Составляет 10–15% всего пула иммуноглобулинов сыворотки крови. Он способен проникать через биомембраны и, в связи с этим, обнаруживается в экстравазальных жидкостях (секретах): слюне, слезной жидкости, кишечном секрете, слизи носа, молоке. IgA обеспечивают так называемый «поверхностный», «секреторный» иммунитет, участвуя в «инактивации» микробов на поверхностях слизистой носа, кишечника, бронхов, конъюнктивы и других тканей и органов. Эта разновидность иммуноглобулинов участвует также в развитии аллергических реакций немедленного типа.

IgD. Содержится в очень небольшом количестве в сыворотке крови здоровых людей. Он является одним из основных мембранных рецепторов В-лимфоцитов для связи с активным центром антигена.

IgE. Обнаруживается в биологических жидкостях организма в весьма малых количествах. IgE, в отличие от других иммуноглобулинов, обладают способностью соединяться

с помощью своего фрагмента Fc с рецепторами тучных клеток, находящихся в коже, слизистых и других тканях, а также — базофилов. В связи с этим IgE получили название цитотфильных антител, реагинов (реагирующих, реактивных антител) или кожно-сенсibilизирующих иммуноглобулинов.

В норме IgE обеспечивают защиту организма от паразитов, проникающих через желудочно-кишечный тракт или кожу. Контакт IgE с антигенами паразита активирует тучные клетки и базофилы, которые высвобождают большое количество различных биологически активных соединений, повреждающих клетки паразита непосредственно, а также вызывающих миграцию в регион контакта эозинофилов, лизирующих паразитарные клетки.

В патологии избыток IgE обеспечивает развитие аллергических реакций I типа (синоним реагинового типа).

IgG. Называют стандартными или основными антителами. Они составляют около 75–80% общего уровня иммуноглобулинов сыворотки крови человека. IgG имеют несколько подклассов, участвующих как в реакциях иммунитета так и аллергии. Эти антитела способны проникать через плацентарный барьер, создавая у плода состояние «пассивного» иммунитета или «пассивной» аллергии.

IgM — существуют в плазме крови в виде полимеров (чаще — пентамеров). Они первыми синтезируются и появляются в крови после контакта антигена с клетками иммунной системы. У новорожденных они также продуцируются первыми и преобладают в его биологических жидкостях.

IgM, как и IgD, служат рецепторами для антигенов на поверхности В-лимфоцитов, где они представлены в виде мономеров. IgM способны активировать факторы системы комплемента при развитии иммунных или аллергических реакций.

Важно заметить, что В-лимфоциты способны «переключать» класс синтезируемого иммуноглобулина в ходе иммунного ответа. Доказано, что В-лимфоциты, на поверхности которых обнаруживались рецепторы к антигену в виде IgM или IgD, могут дифференцироваться в плазматические клетки, продуцирующие IgA, или IgG, или IgE. Этот процесс, получивший название «переключения синтеза иммуноглобулинов», является результатом либо мутации, либо изменения активности генов, кодирующих Fc-участок антитела, либо рекомбинации фрагментов ДНК в В-лимфоцитах.

Основными маркерами для идентификации В-клеток являются CD19, CD20 и CD22. Часть В-лимфоцитов превращаются в клетки иммунологической памяти. Эти клоны В-клеток представляют собой долгоживущие рециркулирующие малые лимфоциты. Они не трансформируются в плазматические клетки, но сохраняют иммунную «память» об антигене. Клетки памяти активируются при повторной их стимуляции тем же самым антигеном. В этом случае В-лимфоциты памяти (при обязательном участии Т-клеток хелперов и ряда других факторов) обеспечивают быстрый синтез большого количества специфических антител, взаимодействующих с чужеродным антигеном, и развитие эффективного иммунного ответа или аллергической реакции.

Т-лимфоциты

Т-лимфоциты представлены различными клонами Т-клеток. Их пролиферация и дифференцировка происходит в вилочковой железе (*thymus*). В связи с этим их обозначают как Т-клетки, или тимус-зависимые лимфоциты. Т-клетки, как и В-клетки, развиваются из стволовых кроветворных клеток костного мозга. Отсюда (в виде клеток-предшественниц) Т-лимфоциты попадают с кровью в тимус, где происходит их антигеннезависимое созревание, сопровождающееся экспрессией на цитолемме специфических CD-молекул. Т-лимфоциты ответственны за реализацию клеточного звена иммунного ответа и аллергических реакций, а также участвуют в регуляции гуморального иммунного ответа. Т-клетки состоят из функциональных подтипов CD4⁺ и CD8⁺. Т-хелперы (ТН) — CD4⁺ Т-клетки. При активации они синтезируют и секретируют цитокины (ИЛ 2, ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 6, γ -ИФН). В ходе иммунного ответа они взаимодействуют с молекулами главного комплекса цитосовместимости МНС класса II. Цитотоксические Т-лимфоциты (ТС) — CD8⁺ Т-клетки уничтожают инфицированные вирусом, опухолевые и чужеродные клетки при помощи цитолитического белка перфорина. Т-лимфоциты супрессоры (ТС) являются представителями CD8⁺ Т-клеток. Они регулируют интенсивность иммунного ответа, подавляя активность ТН клеток; предотвращают или тормозят развитие аутоагрессивных иммунных реакций; участвуют в реакциях защиты организма при чрезмерно выраженном воспалении и иммунной аутоагрессии.

Антигенпредставляющие клетки

Антигенпредставляющие клетки (АПК, А-клетки, А-субсистема система иммунобиологического надзора) присутствуют преимущественно в крови, лимфатических узлах, селезенке, тимусе, коже. К ним относятся моноциты, макрофаги, дендритные клетки, фолликулярные отростчатые клетки лимфоузлов и селезенки, клетки Лангерханса, М-клетки лимфатических фолликулов пищеварительного тракта, эпителиальные клетки вилочковой железы. Эти клетки захватывают, перерабатывают и представляют антиген (эпитоп) на своей поверхности иммунокомпетентным клеткам, вырабатывают ИЛ 1 и другие цитокины, секретируют простагландин E₂ (ПГЕ₂), угнетающий иммунный ответ.

Фагоцитарную и цитолитическую активность АПК усиливает γ -ИФН.

АПК способны обнаруживать антигенные структуры и адгезировать к ним (англ. adhesion — прилипание). После контакта с носителем чужеродной антигенной информации и переработки его («процессинга») мононуклеарные фагоциты передают сведения о его антигенной детерминанте В- и Т-лимфоцитам, «организующим» иммунный ответ. Эта функция мононуклеарных фагоцитов, как компонента иммунной системы, получила название антигенпредставляющей (антиген-презентующей) или вспомогательной — аксессуарной (от англ. accessory — вспомогательный, добавочный, соучаствующий).

В иммунных и аллергических реакциях АПК обеспечивают несколько эффектов: — обнаружение и поглощение носителя чужеродной антигенной информации (микробов и паразитов; аллогенных, опухолевых и вирусосодержащих клеток; фрагментов погибших клеток); обнаружение чужеродного агента возможно с участием и других (неантигенных) механизмов, например, в результате взаимодействия «образраспознающих рецепторов» (PRR-pattern-recognition receptors) АПК с высоко консервативными структурами микроорганизмов, получившими название PAMP (pathogen-associated molecular patterns); — переработку («процессинг» — от англ. processing — обработка, переработка) чужеродных структур. При этом вначале антиген связывается с клеточной поверхностью мононуклеара, а затем поглощается им вместе с частью собственной цитолеммы. Примерно 90% антигена подвергается быстрому разрушению и выводится из клетки. Небольшая часть антигенной структуры (6–9%) сравнительно медленно разрушается в гиалоплазме клеток. Около 1–3% исходно поглощенного антигена вновь появляется на поверхности фагоцита и обнаруживается там длительное время и происходит представление («презентация» — от англ. presentation — представление, подношение) антигенной структуры или информации о ней при взаимодействии с эффекторными Т- и В-лимфоцитами. Лимфоцитам представляется именно эта — мембраносвязанная часть чужеродного антигена. Важно, что она презентуется вместе с собственными антигенами главного комплекса гистосовместимости макрофага (как маркера «своего»). Это и индуцирует:

- развитие иммунной или аллергической реакции;
- участие в антигензависимой межклеточной кооперации с Т- и В-лимфоцитами и «организацию» тем самым специфических реакций: иммунитета или аллергии;
- продукцию и секрецию цитокинов.

По секреторной активности некоторые АПК могут конкурировать с гепатоцитами.

Активация АПК возможна и другими (неантигенными) факторами, например, в результате взаимодействия «образраспознающих рецепторов» (PRR) АПК с высоко консервативными структурами микроорганизмов, получившими название PAMP.

Взаимодействие клеток при иммунном ответе

Иммунный ответ возможен в результате активации клонов лимфоцитов и состоит из двух фаз. В первой фазе антиген активирует те лимфоциты, которые его распознают. Во второй (эффекторной) фазе эти лимфоциты координируют иммунный ответ, направленный на устранение антигена.

ФАКТОРЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

Помимо иммунокомпетентных клеток, в реакциях обнаружения и устранения чужеродных молекулярных и клеточных структур участвуют также клеточные и гуморальные факторы (конституциональные факторы) системы неспе-

цифической защиты организма (рис. 1). К ним относят фагоцитирующие клетки, факторы системы комплемента, кинины, интерфероны, лизоцим, белки острой фазы ответа на повреждение и некоторые другие. Все эти факторы филогенетически являются более «молодыми» по сравнению с системой иммуноцитов. Образование их детерминировано генетически. Они имеются в организме уже к моменту рождения и эффективно реализуют механизмы резистентности. У животных, у которых еще не сформирована иммунная система, именно эти факторы обеспечивают «надзор» за однородностью их антигенного состава. У тех же видов животных и человека, которые имеют систему иммунитета, факторы неспецифической защиты функционально входят в ее афферентные и эфферентные звенья. Неспецифическая резистентность обеспечивается физическими, химическими и иммунобиологическими факторами. Основой физических и химических механизмов резистентности являются анатомические и химические барьеры. Строение, свойства, секреторные вещества физических и химических барьеров, как правило, не позволяют микробам попасть во внутреннюю среду организма: они уничтожаются, либо рост и жизнедеятельность их подавляется (табл. 1).

Факторы неспецифической защиты принято делить на гуморальные и клеточные. Они представляют собой эволюционно более раннюю форму резистентности, служащую предшественником индуцированных (иммунных) реакций. Подтверждением этому является то, что значительная часть конституциональных компонентов защиты индуцибельна и находится в тканях в неактивной форме. Их активацию вызывают различные биологически активные вещества, большинство из которых являются медиаторами воспаления, аллергических реакций, лихорадки и других адаптивных процессов. Ключевую роль в неспецифической

защите организма играют комплемент и фагоцитирующие клетки. Их активность во многом дополняют различные БАВ (табл. 2).

Система комплемента

К факторам комплемента относятся более 25 сывороточных белков (табл. 3). Белки системы комплемента объединяют в три группы, с учетом их основной функции: а) протеолитические, б) регуляторные и в) цитолитические. Протеолитические ферменты и регуляторные белки системы комплемента обеспечивают активацию одного из компонентов этой системы, обозначаемого как СЗв. Он играет ключевую роль в опсонизации и адгезии объекта фагоцитоза. Факторы комплемента С5–С9 образуют так называемый мембраноатакующий комплекс (МАК). Этот комплекс в результате процесса каскадной самоактивации обуславливает «перфорацию» и разрушение клеточных мембран. Компоненты МАК образуют в мембранах атакуемых клеток своеобразный канал (диаметром 5–15 нм), который создает условия для беспрепятственного переноса по нему ионов и небольших молекул (калия, натрия, глюкозы). По мере поступления в клетку воды (по градиенту осмотического давления) она гипергидратируется и набухает, ее мембраны перерастываются и разрываются. Этот феномен обозначается как «осмотический взрыв» клетки. Другие факторы комплемента участвуют в реакциях свертывания белков крови, способствуют межклеточным взаимодействиям, необходимым для процессинга антигена, вызывают лизис бактерий и клеток, инфицированных вирусами. В общем количестве сывороточных белков факторы системы комплемента составляет около 10%. Термин комплемент (лат. *complementum* — дополнение) был предложен Bordet и Ehrlich в начале XIX-го века. В норме компонен-

Таблица 1. Конституциональные защитные факторы организма

Ткани или органы	Виды клеток или факторов	Механизмы защиты от микроорганизмов
Физические факторы		
Кожа	Эпидермис (а также многослойный эпителий слизистых оболочек)	Механическая задержка микробов, удаление их при сдвигании клеток
Слизистые оболочки	Каемчатый эпителий	Ингибирование адгезии микробов
	Мерцательный эпителий	Мукоцилиарный транспорт микробов
	Различные виды эпителия	Механическая задержка микробов, смывание их слюной, слезной жидкостью, секретами
	Секреторные клетки	Выделение секрета, смывающего микробы
Химические факторы		
Кожа	Потовые и сальные железы	Бактерицидное действие органических кислот
Слизистые оболочки	Париетальные клетки желудка	Бактерицидный эффект соляной кислоты
	Секреторные клетки	Выделение бактерицидных веществ
	Полиморфноядерные лейкоциты	Бактерицидное действие лизоцима, свободных радикалов, лактоферрина
Легкие	Альвеолоциты Альвеолярные макрофаги	Бактерицидный эффект сурфактанта Фагоцитоз
Верхний отдел ЖКТ	Клетки слюнных желез	Бактерицидное действие тиоцианатов
	Полиморфноядерные лейкоциты	Бактерицидный эффект лизоцима, миелопероксидазы, лактоферрина, катионных белков
Нижний отдел ЖКТ	Желчь	Бактерицидное действие желчных кислот
	Нормальная микрофлора	Бактерицидный эффект низкомолекулярных жирных кислот

Таблица 2. Основные гуморальные факторы неспецифической защиты организма

Факторы	Источники	Эффекты
Ионы и низкомолекулярные соединения		
Снижение pO_2 в тканях; активные формы кислорода (OH^- , O_2^- , H_2O_2)	Фагоциты, иногда бактерии	Бактериостатическое действие тканевой гипоксии; бактерицидный эффект супероксидов
Ионы галогенов (преимущественно Cl^-)	Тканевая жидкость	Антимикробное действие Cl^-
Ионы H^+	Фагоциты и другие клетки	Бактерицидный эффект высоких концентраций H^+
Жирные кислоты	Фагоциты и другие клетки	Антимикробное действие высоких концентраций H^+
Фактор активации тромбоцитов	Фагоциты и другие клетки	Бактерицидный эффект при агрегации и дегрануляции тромбоцитов, активации макрофагов и Т-клеток
Простые белковые молекулы		
Лактоферрин	Полиморфоядерные лейкоциты	Бактерицидный эффект при связывании Fe^{2+}
Трансферрин	Печень	Бактерицидный эффект при связывании Fe^{2+}
Интерфероны	Клетки, инфицированные вирусами	Противовирусное действие
ИЛ 1	Клетки макрофагально-моноцитарной системы	Активация синтеза бактерицидных белков в острой фазе воспаления
ИЛ 6	Фагоциты, эндотелиоциты	Активация фактора роста В-клеток и синтеза бактерицидных белков в острой фазе воспаления
ИЛ 8	Активированные фагоциты и другие клетки	Активация хемотаксиса фагоцитов
Фактор некроза опухолей	Макрофаги	Прямой цитотоксический эффект, активация лейкоцитов
Лизоцим	Фагоциты	Многочисленное антимикробное действие при гидролизе муреина
Фибронектин	Макрофаги, фибробласты	Опсонизация кокков
Сложные белковые системы		
Система комплемента	Макрофаги, гепатоциты	Многофакторный бактерицидный эффект
Свертывающая система крови	Печеночные кининогены, трансформированные калликреинами	Бактериостатическое действие тканевой гипоксии при тромбозе микрососудов
Фибринопептиды	Фибриноген	Активация хемотаксиса фагоцитов и опсонизации микробов
Фактор Хагемана	Свертывающий каскад	Бактериостатическое действие тканевой гипоксии при тромбозе микрососудов

ты системы комплемента находятся в неактивной форме. Активация их приводит к поочередному (каскадному) появлению его активных компонентов в серии протеолитических реакций, обеспечивающих эффективную защиту организма. Основные эффекты компонентов комплемента в реакциях резистентности организма заключаются в стимуляции фагоцитоза, разрушении мембран антигенно чужеродных клеток и микроорганизмов с участием МАК, индукции синтеза медиаторов воспаления, иммунных и иммунопатологических реакций (табл. 4). Недостаток факторов и/или эффектов комплемента может привести к снижению противоинфекционной и противоопухолевой резистентности организма, развитию аллергических реакций, возникновению болезней иммунной аутоагрессии (ревматических болезней, цитопенических реакций и др.).

Кинины

Система кининов тесно связана с системами комплемента, коагуляции белков крови и фибринолиза. Кини-

ны являются одним из основных компонентов механизмов развития воспаления, иммунных и аллергических реакций. При этом кинины образуются либо в жидких средах организма при формировании иммунных комплексов антиген + антитело + факторы комплемента, либо на поверхности клеток при взаимодействии цитотоксических антител с антигенами при участии факторов комплемента. В процессе развития воспаления, иммунного ответа или аллергии кинины обеспечивают ряд биологических эффектов: они стимулируют миграцию фагоцитов, сокращение гладкой мускулатуры органов (бронхов, кишечника, матки), регулируют активность факторов системы комплемента, обеспечивают вазодилатацию и вызывают развитие артериальной гиперемии, повышают проницаемость стенок сосудов и способствуют развитию отека, участвуют в формировании локального ощущения боли. Участие кининов в этих реакциях регулируется соотношением активности протеиназ (трипсина, плазмина, фактора XII, калликреина), их ингибиторов (антитрипсина, антиплазмина, α_2 -макроглобулина) и киназ, расщепляющих кинины.

Таблица 3. Компоненты системы комплемента и их эффекты

Компонент	Биологические эффекты
Классический путь активации факторов комплемента	
C1q	Взаимодействует с Fc-фрагментами иммуноглобулинов; активирует C1r
C1r	Расщепляется с образованием протеазы C1s, гидролизующей C4 и C2
C4	Гидролизуются с образованием C4a и C4b, участвующих в конвертировании C3
C2	Взаимодействует с C4b, конвертирует C1s в C2b (протеазный компонент C3/C5 конвертазы)
C3*	Расщепляется C2b на анафилатоксин C3a и опсонин C3b; является компонентом C3/C5 конвертазы
Альтернативный путь активации факторов комплемента	
Фактор В	Аналог C2 классического пути
Фактор D	Сывороточная протеаза, активирующая фактор В
Мембраноповреждающий комплекс	
C5	Расщепляется комплексом C3/C5 с образованием анафилатоксина C5a; C5b фиксирует C6
C6	Взаимодействует с C5b, фиксируя C7
C7	Взаимодействует с C5b и C6, встраивается в клеточную стенку и фиксирует C8
C8	Взаимодействует с комплексом C5b, C6 и C7, образуя стабильный мембранный комплекс и фиксируя C9
C9	После взаимодействия с C5-C8 полимеризуется, приводя к лизису клетки
Рецепторы к компонентам комплемента	
C1-рецептор	Усиливает диссоциацию C3-конвертаз; стимулирует фагоцитоз микроорганизмов, опсонизированных C3b и C4b
C2-рецептор	Опосредует сорбцию комплемент-содержащих иммунных комплексов; является рецептором для вируса Эпштейна–Барр
C3-рецептор	Белок семейства интегринов; обуславливает адгезию клеток, стимулирует фагоцитоз микробов, опсонизированных C3b
C4-рецептор	Белок семейства интегринов; стимулирует фагоцитоз микроорганизмов, опсонизированных C3b

Примечание:
* C3 участвует также в альтернативном пути активации системы комплемента.

Таблица 4. Основные эффекты белков системы комплемента и продуктов их расщепления

Компонент	Активность
C2a	Эстеразная активность (к эфирам аргинина и лизина)
C2b	Кининоподобные эффекты, активация таксиса фагоцитов
C3a, C4a, C5a	Анафилатоксины (освобождают гистамин, серотонин и др. медиаторы из тучных клеток); повышение проницаемости капилляров
C3b, iC3b, C4b	Иммунная адгезия и опсонизация; связывание иммунных комплексов с мембранами фагоцитов, (усиление фагоцитоза) и эритроцитов (элиминация комплексов макрофагами селезенки и печени)
C5a	Хемотаксис и хемокинез; привлечение фагоцитов в очаг воспаления, активация их
C5b6789 (мембраноповреждающий комплекс)	Повреждение мембран клеток, формирование трансмембранных каналов, выход содержимого клетки. Клетки млекопитающих набухают и лизируются, бактерии теряют клеточное содержимое, но обычно не лизируются
Ba	Активация хемотаксиса нейтрофилов
Bb	Активация адгезии макрофагов

НК-клетки

НК-клетки (МНС нерестригированные киллеры, естественные киллеры) составляют до 15% всех лимфоцитов крови. В типичных НК-клетках экспрессируются дифференцировочные антигены CD2, CD7, CD56 и CD16 (рецептор Fc фрагмента IgG). В плазматической мембране активированных НК-клеток появляется гликопротеин CD69. НК-клетки распознают и уничтожают опухолевые и инфицированные вирусом клетки. Имея рецептор к IgG (CD16), они способны взаимодействовать с клетками, на поверхности которых имеются иммуноглобулины G, и уничтожать эти клетки (этот фено-

мен получил название антителозависимой цитотоксичности). Активированные НК-клетки синтезируют γ -ИФН, ИЛ 1, GM CSF. Дефект НК-клеток может быть причиной хронических инфекций. В отличие от цитотоксических Т-лимфоцитов, способность НК-клеток к цитолизу не связана с распознаванием молекул главного комплекса совместимости на поверхности мишени. НК-клетки уничтожают клетку-мишень после установления с ней прямого контакта при помощи перфорина. Наряду с макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами, НК-клетки участвуют также и в клеточно-опосредованном цитолизе.

Фагоцитирующие клетки

Фагоциты выполняют не только защитные (поглощают и разрушают чужеродные агенты), но и «дренажные» функции (удаляют погибшие и деградировавшие клеточные и неклеточные структуры организма).

Фагоцитирующие клетки оказывают цитолитическое действие либо непосредственно, либо (чаще и эффективнее) — при участии специфических антител. Фагоциты представлены клетками миелопоэтического ряда (*полиморфноядерные лейкоциты*) и макрофагально-моноцитарной системы (*моноциты, тканевые макрофаги*). Основные свойства фагоцитирующих клеток приведены в табл. 5.

Фагоциты непосредственно участвуют в осуществлении таких важных процессов, как: — инициация иммунных реакций в результате поглощения макрофагом чужеродных агентов, разрушения их и трансформации (процессинга), а также представления (презентации) информации об антигене иммунокомпетентным клеткам; это сочетается с продукцией макрофагами цитокинов, активирующих Т- и В-лимфоциты, а также другие клетки; — антителозависимый цитолитиз, происходящий в связи с экспрессией на поверхности фагоцитов рецептора Fc-фрагмента IgG (CD16). Молекулярный механизм цитолитиза при фагоцитозе различен. У NK-клеток он идентичен Т-киллерному цитолитизу. Макрофаги и нейтрофилы осуществляют его при участии гидролаз и активных форм кислорода, а эозинофилы — в основном с помощью катионных белков.

Активация АПК вызывается различными факторами, в том числе так называемыми **объект-распознающими рецепторами** (PRR – pattern-recognition receptors). Это происходит при контакте PRR цитолеммы АПК с общими маркерными патоген-связанными молекулами мембран микробов — PAMP (pathogen-associated molecular pattern). Такими молекулами являются липополисахариды грамотрицательных и пептогликаны грамположительных микробов, гликолипид микобактерий, концевые сахара мембранных гликопротеидов, липотейхоевые кислоты, бактериальные и вирусные ДНК и РНК. Среди PRR, активирующих эффектор-ные клетки, выделяют тип TLR (toll like receptors; англ. toll — звонить в колокол). Toll-рецепторы первыми информируют клетки системы иммунобиологического надзора о наличии чужеродного антигена. Связывание TLR с PAMP вызывает транслокацию в ядро АПК транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor κB). Это стимулирует образование, активацию и высвобождение в интерстиций цитокинов. Одновременно с этим АПК экспрессируют стимулирующие лимфоциты молекулы.

Интерфероны

Система интерферона (ИФН) — важнейший фактор неспецифической резистентности организма человека. Интерфероны выполняют антивирусную, противоопухолевую, иммуномодулирующую и радиопротективную функции. Различают три класса ИФН: α-ИФН (его синтезируют лейкоциты периферической крови); β-ИФН (продуцируется фибробластами); γ-ИФН (продукт стимулированных Т-лимфоцитов, NK-клеток и, возможно, макрофагов). ИФН видоспецифичны. Каждый биологический вид, способный к их образованию, продуцирует свои уникальные продукты, похожие по структуре и свойствам, но не способные проявлять перекрестный эффект (то есть действовать в организме другого вида). ИФН блокируют процессы проникновения и/или репродукции вирусов. Торможение репродуктивных процессов при проникновении вируса в клетку обусловлено угнетением трансляции вирусной мРНК. При этом противовирусный эффект ИФН не направлен против конкретных вирусов, то есть ИФН не обладают вирусоспецифичностью.

Естественные антитела

Естественные антитела («антигеннезависимые», «неспецифические» АТ) составляют до 7% общего количества иммуноглобулинов в сыворотке крови неиммунизированных людей и животных. Их происхождение связывают с ответом иммунной системы на антиген нормальной микрофлоры. В эту же группу входят АТ, длительно циркулирующие при выздоровлении после инфекционного заболевания. Часть пула подобных АТ синтезируется параллельно с образованием специфических АТ. Эти АТ низкоспецифичны и благодаря этому способны перекрестно реагировать с широким спектром антигенов. Они вызывают агглютинацию микробов, их разрушение (в присутствии комплемента), нейтрализуют вирусы и токсины, стимулируют фагоцитарные реакции (через опсонизацию возбудителей).

Белки острой фазы ответа (на альтерацию)

Повреждение и гибель клеток в организме сопровождается, как правило, значительным увеличением концентрации в плазме крови группы протеинов, получившей название белков острой фазы реакции на альтерацию. Они обеспечивают несколько биологических эффектов: — защитный (путем активации фагоцитоза, прямого лизиса бактерий и генетически чужеродных клеток); — противовоспалительный; — транспортный (церулоплазмин обеспечивает транспорт Ca^{2+} , гаптоглобин — гемоглобина) и другие.

Таблица 5. Характеристика фагоцитирующих клеток

Клетки	Источник	Формы участия в защитных реакциях
Нейтрофилы	Костный мозг	Адгезия к эндотелию и выход за пределы кровотока; хемотаксис; поглощение объекта фагоцитоза; дегрануляция; секреция O_2 -зависимых и O_2 -независимых бактерицидных факторов
Эозинофилы	Костный мозг	Образование O_2 -зависимых и O_2 -независимых антипаразитарных (простейшие и гельминты) цитолитических факторов
Моноциты	Костный мозг	Адгезия к эндотелию и выход за пределы микрососуда; хемотаксис; поглощение объекта фагоцитоза; дегрануляция; секреция O_2 -зависимых и O_2 -независимых микробицидных
Макрофаги (клетки Купфера, альвеолярные макрофаги, гистиоциты, перитонеальные макрофаги, клетки микроглии, макрофаги селезенки и др.)	Моноциты периферической крови	Адгезия к эндотелию и выход за пределы микрососуда; хемотаксис; поглощение объекта фагоцитоза; дегрануляция; секреция O_2 -зависимых и O_2 -независимых микробицидных факторов; синтез факторов комплемента и других протеаз; образование медиаторов и компонентов клеточных мембран, включая продукты I-го и II-го классов МНС; участие в иммунных реакциях

Одним из индукторов синтеза белков острой фазы реакции на альтерацию является ИЛ 1, продуцируемый мононуклеарными фагоцитами. Сами же белки острой фазы реакции синтезируются в печени и макрофагах. Основными компонентами группы белков острой фазы являются С-реактивный белок (СРБ), церулоплазмин, гаптоглобин, антитрипсин, фибриноген.

Главным маркером и эффекторным фактором белков острой фазы является СРБ, синтезируемый в печени. Название белка происходит от его способности реагировать с фосфорилхолином капсулы (С-субстанции) пневмококка. Концентрация СРБ в крови при развитии иммунных и аллергических реакций может увеличиться примерно в 1 000 раз. СРБ участвует в активации системы комплемента при контакте ее факторов со структурами оболочки микроорганизмов и мембранами чужеродных клеток. Это обеспечивает опсонизацию микробов и клеток с последующим их фагированием, а также уничтожением их при участии лимфоцитов — естественных киллеров.

Увеличение концентрации СРБ в крови является одним из ранних признаков инфицирования организма и/или массивной гибели клеток в нем. Ликвидация болезненного процесса сочетается с тенденцией к нормализации его концентрации. В связи с этим определение уровня

СРБ является одним из важных диагностических и прогностических критериев при иммунных и аллергических состояниях, сочетающихся обычно с воспалением.

Белки теплового шока

Белки теплового шока (HSP heat shock proteins) — одна из наиболее древних неспецифических систем защиты клеток. Эти белки способствуют транспорту антигенов в антигенпредставляющие клетки и эффективной презентации антигена цитотоксическим Т-лимфоцитам.

Таким образом, развитие адаптивных реакций организма, реализуемых с участием системы иммунобиологического надзора, обеспечивается многокомпонентной, хорошо скоординированной системой. Она состоит из различных клонов лимфоцитов и других специализированных клеток иммунной системы, а также комплекса факторов неспецифической резистентности организма. Последние участвуют в формировании реакций системы иммунобиологического надзора как на их афферентном этапе (обнаружение носителя чужеродной генетической информации, переработка его и передача сигнала о нем Т- и В-лимфоцитам), так и на эфферентном (блокада, инактивация, деструкция и элиминация чужеродного агента из организма).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. — ГЭОТАР-Медиа. — 2007. — С. 212–237.
2. Gould B.E. Pathophysiology for the Health Profession. — 3th Ed. Elsevier. — 2006. — P. 46–53.

3. Guyton and Hall Human Physiology and Mechanisms of Disease. — 7 Ed. Saunders. — 2006. — P. 288–298.
4. McCance K.L., Huenter S.E. Pathophysiology. The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. 5th Ed. Elsevier. — 2006. — P. 175–248.

Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины



Джулиус Аксельрод

В 2007 г. — 95 лет со дня рождения Джулиуса АКСЕЛЬРОДА

Джулиус Аксельрод родился в Нью-Йорке. Учился в Сити-колледже в Нью-Йорке и в 1933 г. получил звание бакалавра. Работал сначала лаборантом на кафедре бактериологии медицинского колледжа Нью-Йоркского университета, а с 1935 г. химиком в лаборатории промышленной гигиены, одновременно занимаясь медициной. В 1941 г. он получил степень магистра в Нью-Йоркском университете.

Во время работы в лаборатории (где в результате несчастного случая ослеп на один глаз) ученый познакомился с профессором Нью-Йоркского университета Бернардом Броди. Работы Броди, посвященные метаболизму лекарственных веществ в организме, оказали большое влияние на

современную методологию разработки и тестирования фармакологических средств. В 1955 г. Аксельрод получил докторскую степень и возглавил отдел фармакологии одной из лабораторий Национального института психического здоровья.

В начале 1950-х гг. Аксельрод и Броди занимались изучением амфетаминов — мощных стимуляторов, сходных с катехоламинами. При этом Аксельрод «с удивлением обнаружил, насколько мало было известно о метаболизме адреналина и норадреналина». Спустя несколько лет ученый и его сотрудники выделили катехол-О-метилтрансферазу (КОМТ) — один из двух важнейших ферментов, отвечающих за распад катехоламинов в организме (второй из этих ферментов — моноаминоксидаза, или МАО). И хотя оба эти фермента играют большую роль в длительном поддержании уровней катехоламинов, оказалось, что разрушение катехоламинов МАО и КОМТ не имеет решающего значения для инактивации этих веществ при передаче нервного возбуждения в синапсах. Это было показано группой Аксельрода в начале 1960-х гг. До этого работами Дейла было установлено, что процесс передачи импульсов с помощью ацетилхолина заканчивается, когда этот медиатор в синапсе ферментативно разрушается. Аксельрод же показал, что конечным этапом передачи импульса с помощью катехоламинов служит их обратный захват в пресинаптическое волокно. Чрезвычайно важно было то, что работы Аксельрода уточнили механизм действия психотропных веществ (впервые обнаруженных в 50-х гг.), используемых для лечения основных психических заболеваний: шизофрении, маниакальных и депрессивных состояний. Использование этих веществ привело к настоящей революции в психиатрии (эффективность их была очень высока), однако не было известно ни как они действуют, ни каковы пути их распада в организме, ни как получать аналогичные препараты.

В первых работах по изучению метаболизма норадреналина в вегетативной нервной системе Аксельрод обнаружил, что такие вещества, как кокаин и резерпин, участвуют в обмене катехоламинов, изменяя содержание медиатора в везикулах пресинаптического волокна, скорость их выделения или взаимодействия с постсинаптической клеткой.

В конце 1960-х гг. Аксельрод сосредоточил основное внимание на взаимодействии гормонов и медиаторов. Он посвятил множество исследований влиянию медиаторов на выработку гормонов (например, в эпифизе) и влиянию гормонов на выделение медиаторов (например, в надпочечниках).

Нобелевская премия за 1970 г. по физиологии и медицине была присуждена Аксельроду, Кацу и Эйлеру «за открытия, касающиеся гуморальных передатчиков в нервных окончаниях и механизмов их хранения, выделения и инактивации». В Нобелевской речи Аксельрод подчеркнул, что «те вещества, которые эффективно использовались для лечения психических расстройств, неврологических и сердечнососудистых заболеваний, влияют на захват, хранение, выделение, образование и обмен катехоламинов. Эти данные, касающиеся закономерностей деятельности периферической и центральной нервной системы, пролили свет на причины и лечение психических расстройств, болезни Паркинсона и гипертензии».

Аксельрод удостоен многих наград и почетных званий, является членом Лондонского королевского общества, Американской академии наук и искусств, Американского химического общества и Национальной академии наук. Ему присуждены почетные степени Чикагского университета, медицинского колледжа штата Висконсин, Нью-Йоркского университета, медицинского колледжа штата Пенсильвания и Университета Джорджа Вашингтона.

О.А. Громова, В.Г. Ребров

Ивановская государственная медицинская академия
Российский спутниковый центр Института микроэлементов ЮНЕСКО

Алгоритм витаминной профилактики у детей при острых респираторных заболеваниях: технология повышения неспецифической резистентности

ПРЕДЛАГАЕТСЯ АЛГОРИТМ ВЫБОРА АДЕКВАТНОЙ КОМБИНАЦИИ ВИТАМИНОВ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ НА ПРИМЕРЕ ВИТАМИННОГО КОМПЛЕКСА ПИКОВИТ (КРКА, СЛОВЕНИЯ). ПОДЧЕРКИВАЕТСЯ, ЧТО ПОДБОР ВИТАМИНОВ ДОЛЖЕН ОСНОВЫВАТЬСЯ НА ОСОБЕННОСТЯХ ИХ МЕТАБОЛИЗМА И ИХ РОЛИ В ОРГАНИЗМЕ. ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНОТЕРАПИИ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕМ ВОЗДЕЙСТВИИ И ПОВЫШЕНИИ АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ РЕБЕНКА. ВЫБОР ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ СЕЗОННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОРЗ У ДЕТЕЙ ПРЕДПОЛАГАЕТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ДОЗЫ ВИТАМИНОВ И ИСКЛЮЧЕНИЕ В ОСТРУЮ ФАЗУ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ СОДЕРЖАЩИХ ЖЕЛЕЗО И МЕДЬ. ДАЮТСЯ ДАННЫЕ НОВЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОКАЗЫВАЮЩИХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОТАЦИИ ЖЕЛЕЗА И МЕДИ У ДЕТЕЙ С ОРЗ. В СТАТЬЕ ДАЕТСЯ ИНФОРМАЦИЯ О НЕОБХОДИМОСТИ КАЧЕСТВЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОСМОТРА БОЛЬНОГО РЕБЕНКА, ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ, ПОСТРОЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ДИЕТО-, ВИТАМИННО-, МИНЕРАЛО- И ФАРМАКОТЕРАПИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПОЛИВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРОФИЛАКТИКА, ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ДЕТИ.

71

Контактная информация:

Громова Ольга Алексеевна,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры клинической
фармакологии Ивановской
государственной медицинской академии,
научный консультант Российского
сотрудничающего центра
Института микроэлементов ЮНЕСКО
Адрес: 109652, Москва,
Большой Тишинский пер., д. 26, стр. 15/16,
тел. (495) 346-32-75
Статья поступила 02.03.2007 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

Термин «Алгоритм» произошел из латинизированной формы имени средне-азиатского основателя алгебры и математика IX в. аль-Хорезми — Algorithmi; полное имя — Абу Абдаллах Мухаммад ибн Муса аль-Хорезми аль-Маджуси.

Алгоритм — это система правил (набор правил), которые определяют последовательность операций, необходимых для решения определенных задач, или последовательность действий, которые надо совершить для получения искомого решения. Например, обследование, диагностика, построение диагноза, лечение. Не просто «лечение», а стандартизированное лечение на основе современных знаний и технических возможностей. Существует понятие «алгоритм диагностический» — набор формальных правил, которые на основе первичных сведений о больном дают возможность сформулировать предварительный диагноз заболевания, дать количественные или качественные оценки состояния больного. Существуют и лечебные алгоритмы. К ним можно отнести и так называемые «протоколы» — рекомендуемая так-

O.A. Gromova, V.G. Rebrov

Ivanovo State Medical Academy
Russian Satellite Center of UNESCO Microelement
Institution

**Vitamin preventive algorithm
for children with acute
respiratory diseases:
technology of increasing
non-specific resistance**

AN ALGORITHM OF CHOOSING ADEQUATE VITAMIN COMBINATION FOR CHILDREN'S ACUTE RESPIRATORY DISEASES IS SUGGESTED ON THE BASIS OF PIKOVIT VITAMIN COMPLEX (KRKA, SLOVENIA). IT IS EMPHASIZED THAT THE CHOICE OF VITAMINS SHOULD BE BASED ON THE PECULIARITIES OF THEIR METABOLISM AND THEIR ROLE IN THE BODY. THE IMPORTANCE OF VITAMIN THERAPY IS IN ITS IMMUNOMODIFYING EFFECT AND INCREASING CHILD'S ABILITIES FOR ADAPTATION. CHOICE OF VITAMIN AND MINERAL COMPLEX FOR SEASONAL CHILD AND PREVENTION DEPENDS ON PHYSIOLOGICAL VITAMIN DOSES AND THE FACT THAT VITAMIN AND MINERAL COMPLEXES CONTAINING IRON AND COPPER SHOULD BE EXCLUDED IN THE ACUTE PHASE OF THE DISEASE. LATEST RESEARCH DATA IS PROVIDED DEMONSTRATING THE INADVISABILITY OF USING IRON AND COPPER ADDITIVES TO CHILDREN WITH ARD. THE ARTICLE PROVIDES INFORMATION ON THE NECESSITY OF QUALIFIED PRIMARY INSPECTION OF THE SICK CHILD, DIAGNOSING ACTIVITIES, COMPOSING AN INDIVIDUAL DIET, VITAMIN AND PHARMACOLOGICAL THERAPY.

KEY WORDS: POLYVITAMIN PRODUCTS, PREVENTION, ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS, CHILDREN.

тика терапии. На примере острого респираторного заболевания (ОРЗ-ОРВИ) у детей мы создадим алгоритм необходимой в данном случае терапии и витаминной профилактики.

Используя при лечении больных детей витамины, следует учитывать их характеристики.

- ♦ Витамины не являются лекарствами — это жизненно необходимые для метаболизма вещества.

- ♦ Существует не всеми принятая точка зрения о фармакологических свойствах витаминов. Имеется в виду, что витамины помимо их основных «витаминных» свойств обладают еще некоторыми неспецифическими — лечебными. Это относится, прежде всего, к гипердозам аскорбиновой кислоты при респираторных заболеваниях; к гипердозам дозам тиамина, пиридоксина, цианкобаламина при полинейропатиях. Большие дозы аскорбиновой кислоты на практике не применяются, потому что кислота в таких дозах неблагоприятно воздействует на слизистую оболочку желудка и почки, особенно у детей.

- ♦ Логически оправдана и научно доказана возможность применения многих витаминов, благодаря их синергидному воздействию на метаболизм, иммунитет ребенка, в том числе на способности витаминов повышать неспецифическую резистентность к вирусам и инфекционным агентам и повышать адаптационные возможности у детей.

Основным показанием для применения витаминов является их дефицит в организме. Применяются они в дозах, близких к естественной суточной потребности. Потребность в витаминах — эта та доза, которую мы определяем эмпирически, и она соответствует не истинным потребностям ребенка в тех или иных витаминах, а уровню наших знаний и представлений об идеальной дозе на данный период времени. Поскольку предварительное определение содержания витаминов в сыворотке крови или в моче трудоемко, дорого, и не всегда доступно, витамины назначаются в комплексе, исходя из того, что суточная физиологическая доза имеет определенный диапазон. Для водорастворимых витаминов существует даже некоторый запас избыточной дозы, абсолютно безопасный при курсовом приеме — они метаболизируются и экскретируются естественным путем.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Следует иметь в виду, что витамин В₁, например, является потенциально дефицитным у большинства детей в Российской Федерации, так как этот витамин, содержащийся, в основном, в зерновых оболочках, почти полностью теряется в процессе очистки зерна и муки. К антивитаминам биологического происхождения относятся ферменты тиамназы I и II, вызывающие распад молекулы витамина В₁. Они содержатся в листьях черного чая, в самом чае и в сырой рыбе.

Дефицит витаминов у детей и подростков остается нередким явлением. Причем далеко не всегда можно обнаружить причину дефицита. Публикаций на эту тему очень много, однако удивительно то, что возрастающий социальный уровень определенной прослойки населения не всегда снижает частоту выявляемых у детей витаминных дефицитов.

Так, в некоторых областях Литвы в течение зимне-весеннего периода по показателям сыворотки крови было изучено обеспечение школьников аскорбиновой кисло-

той, β-каротином, витаминами В₁, В₂ и В₆. Отмечен гиповитаминоз по всем указанным позициям [1]. При проведении другого исследования установлено, что частота полигиповитаминозов была обусловлена алиментарными факторами, а не нарушенным метаболизмом витаминов, причем у взрослых и детей с гастродуоденальной патологией не было выявлено принципиальных различий в обеспечении с пищей витаминами С, В₂, В₆, А, Е [2]. При исследовании достаточности витаминов у молодых баскетболистов (31 человек в возрасте 14–16 лет) было установлено, что у 59% девочек и у 77% мальчиков имелся дефицит витаминов группы В. Дефицит витамина Е отмечен в 24% и 54%, соответственно. Почти у всех был недостаток каротиноидов, но нормальное содержание витамина С. В целом, девочки были лучше обеспечены витаминами, чем мальчики. Ежедневное применение поливитаминных комплексов с содержанием в них до 10 витаминов, липоевой кислоты и метионина привело к нормализации биохимических показателей витаминной недостаточности [3]. В ряде больниц у госпитализированных взрослых и детей (по поводу различных хронических заболеваний) обнаружены полигиповитаминозы, развившиеся независимо от сезона, возраста и места жительства больных, весьма распространенные и обусловленные, как установлено, пищевой недостаточностью витаминов. Чаще всего выявлялись гиповитаминозы В и А. Отмечено, что любой путь витаминизации, включая обогащение витаминами продовольственных продуктов, способствовал нормализации показателей витаминов и более быстрому излечению от основного заболевания [4]. Заболеваемость острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), особенно у детей, остается важной проблемой и лечебная тактика, казалось бы, простая и доступная, на практике оказывается и не такой простой, и не всегда доступной. Причем, иногда вызывает затруднение даже отбор необходимых лекарств среди обилия «взрослых» противовоспалительных препаратов. Известно, что они могут давать неожиданные и непредвиденные осложнения при использовании их у детей. Кроме того, известна общая физическая ослабленность детского контингента, как в городе, так и в деревне. Исходя из этих фактов, в алгоритм лечения детей с ОРЗ мы включили витаминный комплекс Пиковит, как наиболее удобный для витаминной профилактики и воздействия на ослабленный иммунитет у больных детей.

МОДУЛЯЦИЯ ИММУНИТЕТА И ВИТАМИННАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Иммунная система — это линия обороны, которая защищает организм ребенка от всего чужеродного (бактерии, вирусы, грибы, трансплантированные органы, отмирающие клетки собственного организма, лекарства, частицы пыли и многое другое). Течение инфекционного процесса осложняется, а трудности терапии в педиатрии существенно усугубляются при поражении иммунной системы и механизмов неспецифической защиты, причем, специфическая и иммунокорректирующая терапия эффективны далеко не при всех инфекционных заболеваниях.

Начало развития иммунологии относится к концу XVIII в. и связано с именем Э. Дженнера, впервые применившего метод вакцинации против натуральной оспы. Открытый Э. Дженнером факт лег в основу дальнейших экспе-

риментов Л. Пастера, завершившихся формулировкой принципа профилактики от инфекционных заболеваний — иммунизации ослабленными или убитыми возбудителями. Было установлено, что организм очень точно различает «свое» и «чужое», а в основе реакций, возникающих в нем в ответ на введение чужеродных агентов, лежат одни и те же механизмы.

Результаты исследований позволяют утверждать, что иммунная система — важное звено в сложном механизме адаптации человеческого организма, а ее действие в первую очередь направленно на сохранение антигенного гомеостаза, нарушение которого может быть обусловлено проникновением в организм чужеродных инфекционных антигенов. В подобной ситуации становится актуальной иммуномодулирующая терапия.

Иммуномоделирующими средствами являются препараты химической или биологической природы, способные модулировать (стимулировать или подавлять) реакции иммунитета в результате воздействия на иммунокомпетентные клетки. Показаниями для применения моноиммунокорректирующей терапии служат:

- выраженный вторичный иммунодефицит;
- отягощенное затяжное клиническое течение заболевания;
- аллергическая и аутоиммунная реакции, истощение, ожирение, злокачественные новообразования, атипичные температурные реакции.

Что же нужно делать для укрепления иммунитета ребенка? Эти истины стары, как мир. Важно соблюдать режим сна и отдыха, закаливающие процедуры, адекватная физическая нагрузка, прогулки на свежем воздухе, купание, воздушные ванны. Эти простые и общеизвестные вещи должны составлять вектор, формирующий устойчивый стереотип поведения в подрастающем поколении. Это должно быть престижно, модно, и в тоже время доступно. Подобное сочетание под силу лишь государственной линии поведения в обществе. Но, прежде всего, организм ребенка должен ежедневно получать полноценные белки, полный набор незаменимых аминокислот в комплексе с естественными микронутриентами (витаминами и биоэлементами) — нежирное отварное мясо, рыба, домашняя птица, куриное яйцо, молоко и молочные продукты, овощи, фрукты, нерафинированные крупы. Помимо этого, организм ребенка должен систематически снабжаться незаменимыми жирными кислотами из пищи, с помощью которых создаются важные компоненты жизнедеятельности — простагландины. Наилучший продукт для этого — морская рыба, препараты рыбьего жира, использование витамина Е.

Витамины необходимы для образования иммунных клеток, антител и веществ, участвующих в иммунном ответе. Суточная потребность в витаминах может быть относительно небольшой, но от обеспеченности ими зависит метаболизм и нормальная работа иммунной системы.

Пиковит®
Витамины и минералы для успеха Вашего ребенка.

НОВИНКА
Пиковит®
ПЛЮС

1 год + → 4 года + → 5 лет + → 7 лет + →

Пиковит даст вашим детям все необходимое для здоровья и успехов в учебе, спорте, творчестве: иммунитет, концентрацию внимания, повышение умственных способностей, улучшение памяти, веселые улыбки, крепкие кости, здоровые зубы, хорошее настроение!

Пиковит сироп — для детей старше 1 года

Пастилки Пиковит и Пиковит D без сахара — для детей старше 4 лет

Жевательные таблетки Пиковит Плюс — для детей старше 5 лет

Пастилки Пиковит Форте — для детей старше 7 лет

Вот поэтому витаминный дефицит увеличивает частоту возникновения вирусных и инфекционных заболеваний; тот или иной их недостаток снижает активность иммунной системы.

Витамин А восстанавливает активность иммунной системы при попадании в организм чужеродных белков. По данным ВОЗ (2006) витамин А совместно с приемом селена сдерживают развитие тяжелых проявлений СПИДа у детей и в ряде случаев это приводит к стагнации вируса СПИДа на уровне инфицирования ВИЧ. Суточная потребность в нем для ребенка до трехлетнего возраста составляет около 0,6 мг (2000 ME), у подростков старше 15 лет — 1,5 мг (5000 ME). Витамин А необходим для нормального деления тканей, обеспечивающих барьерные функции (эпителий кожи, глаз, пищеварительного тракта, дыхательных, мочевыводящих путей). При недостатке витамина А эпителиальные клетки становятся плоскими, легко слущиваются (апоптотируют), не выполняют пороговых функций. Такой эпителий менее устойчив к инфекции, чем нормально обеспеченный витамином А, поэтому витамин А иногда называют «антиинфекционным витамином».

Витамины группы В помогают стимулировать деятельность иммунной системы в периоды физического стресса, болезни. Они способствуют выработке организмом необходимых для борьбы с инфекцией антител.

При гиповитаминозе В₁ наблюдается снижение иммуногенеза по отношению к отдельным антигенам. Влияние на фагоцитоз происходит путем вмешательства в углеводно-фосфорный обмен фагоцитов.

Витамин В₂ образует часть коферментов флавинмоноклеотида (ФМН) и флавинадениндинуклеотида (ФАД), участвующих в обмене глюкозы и аминокислот. При экспериментальной недостаточности рибофлавина у крыс наблюдается приостановка роста, выпадение шерсти, развитие катаракты, воспаление глазного яблока и смерть от присоединившейся инфекции. Именно недостаток витамина В₂ и пантотеновой кислоты замедляют выработку организмом антител.

Дефицит фолиевой кислоты снижает скорость реакции иммунной системы на инородные факторы.

Витамин В₆ (пиридоксин) необходим для выработки цитокинов, защищающих от внедрения в организм чужеродных элементов. Рацион с недостатком пиридоксина не только приводит к анемии, задержке роста, но и к атрофии лимфатической ткани, недостатку лейкоцитов и антител и, как следствие этого, к понижению устойчивости к инфекции.

Витамин В₁₂ в нормальных дозах эффективен при нарушении дифференцировки В-клеток, снижении числа плазмочитов, антител; при лейкопении, мегалобластной анемии, рецидивирующих инфекциях. Одним из основных иммуномоделирующих действий витамина В₁₂ является влияние на обмен нуклеиновых кислот и белков. Дефицит витамина В₁₂ уменьшает мощность реакции иммунной системы и снижает ее способность убивать чужеродные клетки.

Дефицит витамина С приводит к отчетливому нарушению клеточного звена иммунитета. Недостаток витамина С повреждает иммунную систему несколькими способами: задерживается реакция защитных средств на сигнал о произошедшем патологическом событии; снижается скорость выработки антител. ОРЗ (ОРИ) может быть вызва-

но большим числом постоянно мутирующих вирусов, что мешает разработке необходимого лекарства. В начале семидесятых годов доктор Лайнус Полинг опубликовал книгу «Витамин С и обычная простуда» (Vitamin C and Common Cold), в которой утверждал, что несколько граммов витамина С, принимаемых ежедневно, предохраняют от простуды. В тот период официальная медицина это не признала, однако, в 1972 г. в университете г. Торонто было начато многоплановое трудоемкое исследование по оценке возможного влияния витамина С на течение респираторных заболеваний. В конце концов, исследователи пришли к выводу, что витамин С помогает преодолеть некоторые проявления простуды, но не предотвращает ее как таковую. В настоящее время общепринято положение о том, что прием витамина С повышает устойчивость к «простудным» вирусам. Кроме дозирования витамина С большое значение имеет сочетаемость его с другими витаминами (группы В и т.д.). После длительной терапии большими дозами витамина С и внезапного прекращения его приема возможно развитие резкого гиповитаминоза. Мегадозы витамина С (более 7,5 мг/кг массы тела в сут) потенцируют развитие катаракты и сахарного диабета, они не только противопоказаны при этих заболеваниях, но и вообще не разрешены в педиатрической практике.

Таким образом, можно предварительно резюмировать, что:

- ◆ Прием поливитаминов, содержащих витамины А, С, D, E, В₆ моделирует противовирусный иммунитет.
- ◆ Витамин В₆ стимулирует синтез нуклеиновых кислот, которые необходимы для роста клеток и выработки антител для борьбы с инфекцией.
- ◆ Витамин С или аскорбиновая кислота в физиологической дозе повышает активность макрофагов в борьбе с инфекционными агентами.
- ◆ Прием витамина Е повышает устойчивость к вирусно-инфекционным заболеваниям с периода новорожденности и далее (во всех возрастных группах), особенно он полезен детям с низким тонусом мышц, страдающих миокардиодистрофией, миотонией.
- ◆ Дети, которым родители регулярно дают витамины, реже болеют распространенными инфекционными болезнями, ОРЗ, отитами, синуситами.

ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА, СОДЕРЖАЩЕГО ЖЕЛЕЗО, ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Дотация железа в период острого инфекционного заболевания нежелательна. Обсуждается вопрос, что дополнительно введенное железо может потенцировать инфекционный процесс, понижать активность макрофагов. Железо блокирует синтез свободнорадикального NO, который в больших количествах синтезируется в очаге воспаления для запуска апоптоза. Другой триггер воздействия железа на инфекционный процесс опосредован через недавно открытый гормон гепсидин — катионный амфифильный пептид, выделяемый в плазму печенью и экскретируемый с мочой. Этот гормон регулирует кишечную абсорбцию железа, рециклирование этого микроэлемента в макрофагах и мобилизацию его из депо в печени. Уровень этого гормона значительно повышается у ребенка во время инфекционного процесса

и при воспалении. Механизмом его действия является ингибирование специфического экспортера железа — ферропортина (FPN1), который экспрессируется в тонком кишечнике, гепатоцитах, макрофагах [5]. Синтез гепсидина увеличивается при перегрузке железом и уменьшается при анемии и гипоксии. Он быстро индуцируется цитокинами, включая IL 6, таким образом снижается плазматический уровень Fe, что ограничивает эритропоэз и вносит вклад в анемию, связанную с инфекцией и воспалением [6], а снижение экстраклеточного Fe препятствует инвазии микроорганизмов [7]. Поддерживает инфекционный и вирусный процесс у больного ребенка не только избыток ряда микроэлементов (железа, меди), но и избыточное поступление антиоксидантов (витамина E, C и β -каротина).

Сложились вполне определенные современные представления о роли гепсидина в метаболизме железа. Гепсидин — регулятор гомеостаза железа, индуцируется воспалением; подавляется анемией и гипоксией. Определено содержание гепсидина у 49 больных с врожденными анемиями. Установлено, что у больных с серповидноклеточной анемией, талассемией уровень гепсидина в крови снижен. Гемотрансфузия закономерно ведет к повышению экскреции гепсидина с мочой. При талассемии избыток железа в организме и анемия разнонаправлены [8]. Гепсидин связывают с внутриклеточным экспортным каналом ферропортином. Гормон уменьшает экспорт железа из тканей в плазму; уменьшает абсорбцию железа из пищи, его «утечку» от селезеночных и печеночных макрофагов и из печеночного депо. Синтез гепсидина стимулируется плазменным железом и общими запасами железа. Эритропоэтическая возможность стимуляции синтеза гепсидина ограничена, обеспечивая таким образом равновесие между запасами железа в депо и плазменными его концентрациями. При воспалении увеличенное содержание гепсидина ведет к частичной секвестрации железа у макрофагов, затем к гипoferремии и анемии. Дефицит гепсидина играет центральную роль в большинстве причин избытка железа в организме [9]. В целом железогепсидиновый оборот можно сформулировать следующим образом. Выраженный дефицит гепсидина ведет к гиперпоглощению железа из пищи и истощению железа в макрофагах, что понижает секрецию ими ферритина в кровь. Гемотрансфузии блокируют эритропоэз и увеличивают содержание «свободного» железа. Это, в свою очередь, стимулирует выработку гепсидина гепатоцитами, снижает абсорбцию железа из пищевых продуктов, дает возможность пополнить запасы железа макрофагами. Макрофаги сохраняют железо, способствуя увеличению содержания ферритина в сыворотке крови. [10]. Ферропортин (Fpn) — известный экспортер железа у позвоночных животных. Гепсидин, пептид, секретируется печенью в ответ на воздействие железом или воспалением, связываясь с ферропортином, индуцирует его интернализацию и, затем, деградацию. Ферропортин, являясь тирозином, фосфорилируется в плазменной мембране. После интернализации Fpn дефосфорилируется. Затем Fpn переносится через мультивезикулярные пути к месту своей деградации в отдаленных эндосом-лизосомах. Истощение белков, вовлеченных в мультивезикулярное перемещение (ESCRT proteins), с помощью siRNA уменьшают транспорт Fpn-GFP к лизосомам [11].

Гипoferремия является широкоизвестным ответом на инфекцию и воспаление. Медиатором этого служит кинетика железа и гепсидин. [12].

ЦИТРАТЫ И ЖЕЛЕЗО

Была изучена генерация свободных радикалов от различных комплексов цитрата железа. Обсуждается вопрос безопасности добавления лимонной кислоты в прохладительные напитки. Авторы, проведя исследование, заключили, что в отсутствии патологической ситуации лимонная кислота вероятно не опасна, но она может стать относительно опасной при окислительной (свободные радикалы) и/или железной перегрузке [13]. Известно, что во многие витаминно-минеральные комплексы входят цитратные соединения кальция, магния и других МЭ. Вероятно, это следует учитывать — избегать назначения цитратов совместно с терапией препаратами железа.

ПРИМЕРЫ ВЫБОРА ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА

Задаче укрепления иммунной системы и борьбе с респираторным заболеванием соответствуют витаминные и витаминно-минеральные комплексы Пиковит (KRKA, Словения). Выбор витаминно-минерального комплекса у детей с ОРЗ с позиций клинической фармакологии должен быть не только эффективным, но и безопасным. Препарат в форме таблеток и сиропа рекомендован Союзом педиатров России.

Для детей старше 1 года этот поливитаминный комплекс предлагается в форме сиропа. Он содержит только витамины, действие которых мы анализировали выше; минералов в сиропе нет. Состав комплекса. 5 мл (1 чайная ложка) сиропа содержит: ретинола пальмитат (витамин A) 900 МЕ; холекальциферол (витамин D₃) 100 МЕ; рибофлавина фосфат натрия (витамин B₂) 1 мг; пиридоксина гидрохлорид (витамин B₆) 0,6 мг; тиамин гидрохлорид (витамин B₁) 1 мг; цианокоболамин (витамин B₁₂) 1 мкг; кислота аскорбиновая (витамин C) 50 мг; никотинамид (витамин PP) 5 мг; декспантенол (D-пантенол) 2 мг. Препарат принимается внутрь. Детям в возрасте от 1 до 3 лет: рекомендуется давать 2 чайные ложки (10 мл) сиропа в сут; в возрасте от 4 до 6 лет — по одной чайной ложке сиропа 3 раза в день (15 мл сиропа в сут); в возрасте от 7 до 14 лет — по одной чайной ложке 3–4 раза в день (15–20 мл сиропа в сут). Сироп можно давать с ложечки или смешивать с чаем, соком или фруктовым пюре. При отсутствии аппетита сироп следует давать ежедневно в течение 1 мес. Повторный курс приема через 1–3 мес или по рекомендации врача.

Для детей старше 4-х лет витаминно-минеральный комплекс предлагается в форме таблеток. Одна таблетка содержит: ретинола пальмитата (витамин A) 600 МЕ; холекальциферол (витамин D₃) 80 МЕ; кислоты аскорбиновой (витамин C) 10 мг; тиамин гидрохлорида (витамин B₁) 0,25 мг; рибофлавина фосфата натрия (витамин B₂) 0,3 мг; пиридоксина гидрохлорида (витамин B₆) 0,3 мг; цианокоболамина (витамин B₁₂) 0,2 мкг; никотинамида (витамин PP) 3 мг; пантотенат кальция (витамин B₅) 1,2 мг; фолиевая кислота 0,04 мг. Весьма положительной особенностью этой формы витамина служит добавка в его состав 12,5 мг кальция и 10 мг фосфора.

При назначении витаминно-минерального комплекса исключается избыточное поступление витаминов или минералов, которое недопустимо в острый период ОРЗ и у часто и длительно болеющих детей. Очень важно, что пастилки содержат кальций и фосфор, железа и меди в нем нет.

В 1981, Р. Эдгар Хоуп-Симпсон предположил, что «сезонность» гриппозных (а также, естественно, других респираторных вирусных инфекций) эпидемий обусловлена солнечной радиацией и интенсивной выработкой кожей витамина D в летнее время. Активизированный витамин D, 1,25 (O) 2-й, стероидный гормон, модулирует человеческий иммунитет, летом стимулируя активность мощных антибактериальных пептидов, которые находятся в нейтрофилах, моноцитах; в естественные клетках-киллерах и в эпителиальных клетках, защищая дыхательный тракт от инфекций. В осенне-зимний период, когда витамин D находится в дефиците, антивирусная защита слабеет. Полагают, что именно витамин D, или его недостаток, являются тем «разрешающим» фактором и так называемым «сезонным стимулом Хоуп-Симпсона». Традиционный рыбий жир, или, иными словами, «масло печени трески», остается надежным профилактическим средством [15]. В подобной ситуации весьма целесообразен и профилактический прием Пиковита, содержащего профилактическую дозу витамина D₃. Этот препарат имеет преимущества перед другими витаминно-минеральными комплексами, содержащими эргокальциферол (витамин D₂), за счет входящего в состав препарата холекальциферола (витамин D₃). При недостаточной солнечной 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 действи-

ем солнечной энергии или поступающий в готовом виде в составе витаминно-минеральных комплексов, обеспечивает важную роль в поддержании баланса кальция. Пастилки витаминно-минерального комплекса содержат дополнительно кальций, активное усвоение которого потенцирует витамин D₃. Не обязательно, чтобы кальций и витамин D₃ поступали в организм ребенка строго одновременно. Их взаимодействие происходит не на этапе всасывания, а после метаболической трансформации витамина D в печени, после чего он способствует усвоению находящегося в крови кальция в мягких тканях и костных структурах. Тем не менее, совместное применение витамина D₃ и кальция в режиме одного назначения обеспечивает более высокую комплаентность терапии.

Препарат применяют для повышения сопротивляемости организма к инфекционным и простудным заболеваниям при ОРЗ-ОРВИ; переутомлении у детей школьного возраста; при снижении аппетита и нерегулярном, неполноценном или однообразном рационе; в период выздоровления после перенесенных заболеваний.

ИСКЛЮЧЕНИЕ ПЕРЕДОЗИРОВАНИЯ ВИТАМИНОВ

Сотрудниками Института питания РАМН изучена обеспеченность детей в возрасте 3–5 лет витаминами C, B₁, B₂, B₆ и PP на фоне трехмесячного применения поливитаминного препарата Пиковит. Определялось содержание в моче детей аскорбиновой кислоты, тиамина, рибофлавина, 4-пиридоксина и N-метилникотинамида. Результаты исследования показали, что выделение витаминов, за исключением аскорбиновой кислоты и витамина PP, повысилось [14]. Случаев передозировки витаминов при приеме витаминно-минерального комплекса не отмечалось.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пиктелите О.С., Алейник С.И., Якушина Л.М. с соавт. Пищевая обеспеченность витаминами школьников Литвы // Вопросы питания. — 1992. — № 4. — С. 32–35.
2. Коденцева В.М., Вржесинская О.А. Метаболизм и статус витаминов у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта // Вопросы питания. — 2005. — Т. 74, № 4. — С. 41–45.
3. Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., Бекетова Н.А., Исаява В.А., и соавт. Витаминная обеспеченность у подростков баскетболистов // Вопросы питания. — 2004. — Т. 73, № 2. — С. 22–24.
4. Коденцева В.М., Вржесинская О.А. Витаминный статус у людей с неинфекционной хронической патологией // Вопросы питания. — 2003. — Т. 72, № 4. — С. 3–8.
5. Nguyen N.B., Callaghan K.D., Ghio A.J., Haile D.J., Yang F. Hepcidin expression and iron transport in alveolar macrophages // Am J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. — 2006. — V. 291, № 3. — L417–425.
6. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism // Hematology Am Soc. Hematol. Educ. Program. — 2006. — P. 29–35.
7. Ong S.T., Ho J.Z., Ho B., Ding J.L. Iron-withholding strategy in innate immunity // Immunobiology. — 2006. — V. 211, № 4. — P. 295–314.
8. Kearney S.L., Nemeth E., Neufeld E.J., Thapa D., Ganz T., Weinstein D.A., Cunningham M.J. Urinary hepcidin in congenital chronic anemias // Pediatr. Blood Cancer. — 2007. — V. 48, № 1. — P. 57–63.
9. Ganz T. Molecular control of iron transport // J. Am Soc. Nephrol. — 2007. — V. 18, № 2. — P. 394–400.
10. Origa R., Galanello R., Ganz T., Giagu N., Maccioni L., Faa G., Nemeth E. Liver iron concentrations and urinary hepcidin in beta-thalassemia // Haematologica. — 2007. — V. 92, № 5. — P. 583–588.
11. De Domenico I., Ward D.M., Langelier C., Vaughn M.B., Nemeth E., Sundquist W.I., Ganz T., Musci G., Kaplan J. The Molecular Mechanism of Hepcidin-mediated Ferroportin Down-Regulation // Mol. Biol. Cell. — 2007. — № 2.
12. Hoppe M., Hulthen L. Hypoferremia is a well-known response to infections and inflammatory disorders // Eur. J. Clin. Nutr. — 2007. — № 31.
13. Gautier-Luneau I., Bertet P., Jeunet A., Serratrice G., Pierre J.L. Iron-citrate complexes and free radicals generation: Is citric acid an innocent additive in foods and drinks // Biometals. — 2007. — № 28.
14. Алейник С.И., Коденцева В.М., Сокольников А.А. и соавт. Эффект использования мультивитаминного препарата «Пиковит» (KRKA) у детей // Вопросы питания. — 1992. — № 3. — С. 14–19.

Г.В. Яцык, И.А. Беляева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Коррекция кишечных колик у детей грудного возраста

В СТАТЬЕ ИЗЛОЖЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИЧИНАХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, ПАТОГЕНЕЗЕ, КРИТЕРИЯХ ДИАГНОСТИКИ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ КИШЕЧНЫХ КОЛИК У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА. ПОДРОБНО ПРЕДСТАВЛЕНЫ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ. ОБСУЖДАЮТСЯ ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ С ЭТОЙ ЦЕЛЬЮ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, В ЧАСТНОСТИ ПЛАНТЕКСА, ОБЛАДАЮЩЕГО МЯГКИМ СПАЗМОЛИТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, КИШЕЧНАЯ КОЛИКА, ДИСФУНКЦИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА.

Контактная информация:

Яцык Галина Викторовна,
доктор медицинских наук,
профессор, заведующая отделением
для недоношенных детей Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект д. 2/62,
тел. (495) 134-14-19
Статья поступила 16.03.2007 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

Кишечная колика относится к числу наиболее распространенных расстройств пищеварения у детей первых месяцев жизни. Боли в животе (колики) — одна из основных жалоб, с которой родители грудных детей обращаются к врачу-педиатру. Не вызывая в большинстве случаев тяжелых нарушений в состоянии здоровья ребенка, кишечная колика тем не менее существенно нарушает психологический комфорт в окружении новорожденного младенца, значительно снижая качество жизни семьи.

Основным симптомом кишечной колики является приступ резкого беспокойства ребенка, который сопровождается пронзительным продолжительным криком, длительностью иногда до нескольких часов. Именно длительность плача (не менее 3 ч в сут) является, по мнению западных педиатров, главным диагностическим признаком кишечных колик.

Как правило, кишечные колики возникают у младенцев к концу второй — началу третьей недели жизни, в основном имеют продолжительность в течение трех последующих месяцев жизни, в то же время у недоношенных младенцев их течение может пролонгироваться до 4–5,5 мес жизни.

Подобная закономерность уже давно отмечена педиатрами и названа «правилом трех», то есть колики начинаются в первые 3 нед жизни, продолжаются около 3 ч в день, встречаются преимущественно у детей первых 3 мес жизни. Однако, единой точки зрения на этиологию кишечных колик нет до настоящего времени.

Тем не менее, уже сама продолжительность и время исчезновения кишечных колик свидетельствует о том, что основной причиной их возникновения является адаптация незрелого пищеварительного тракта новорожденного ребенка к условиям внеутробного существования. В тех случаях, когда процесс адаптации по тем или иным причинам затруднен, возникают кишечные колики. К числу данных состояний относятся:

- вегето-висцеральные нарушения при гипоксическом поражении центральной нервной системы плода в процессе беременности и родов, то есть рождение ребенка с церебральной ишемией;
- недоношенность;

G.V. Yatsyk, I.A. Belyayeva

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

Correction of intestinal colic in infants

THE ARTICLE DESCRIBES THE CONTEMPORARY VISION OF THE CAUSES, PATHOGENESIS, DIAGNOSTIC CRITERIA AND CLINICAL MANIFESTATION OF INTESTINAL COLIC IN INFANTS. THE ARTICLE ALSO PROVIDES A DETAILED DESCRIPTION OF TO CORRECTION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN THE INFANTS. ALSO THE ARTICLE OPENS A DISCUSSION ABOUT THE BENEFITS OF USING VEGETABLE MEDICATIONS WITH A SOFT SPASMOLYTIC EFFECT FOR THIS PURPOSE.

KEY WORDS: INFANTS, INTESTINAL COLIC, GASTROINTESTINAL TRACT DYSFUNCTION.

- морфофункциональная незрелость новорожденного младенца, в том числе недостаточная зрелость его пищеварительного тракта;
- внутриутробная гипотрофия;
- инфекционно-воспалительные заболевания, перенесенные в период новорожденности;
- слабое или очень быстрое сосание и заглатывание вследствие этого значительного количества воздуха (аэрофагия), что также отмечается у детей с церебральной ишемией;
- раннее исключительно искусственное вскармливание или ранний (в течение первых месяцев) жизни переход на искусственное вскармливание.

Кишечная колика может наблюдаться и у практически здоровых детей и быть вызвана не связанными с желудочно-кишечным трактом причинами. Как правило, к ним относятся:

- аэрофагия, наблюдающаяся при неправильном прикладывании младенца к груди, когда не полностью обхвачена губами околососковая ареола или неверным положении бутылочки при искусственном кормлении, когда соска не полностью заполнена молоком;
- неправильное приготовление смеси для ребенка (излишнее разведение или наоборот, превышение концентрации основных нутриентов в заданном объеме);
- несоблюдение диеты кормящей женщиной, когда в ее рационе появляются продукты, вызывающие повышенное газообразование у младенца (избыток свежих овощей и фруктов, сладкие соки, сдобный хлеб, жирные бульоны, пряности, копчености, орехи и т.д.).

Таким образом, причины возникновения колик разнообразны и могут выступать у одного ребенка в различных сочетаниях.

Однако основным этиологическим фактором данного состояния, очевидно, является гипоксическое поражение центральной нервной системы, вызывающее дисбаланс в работе вегетативных центров и нарушение регулирующего воздействия вегетативной нервной системы на желудочно-кишечный тракт, сопровождающееся в зависимости от преимущественного поражения того или иного отдела вегетативной нервной системы (симпатического или парасимпатического) либо появлением нервно-рефлекторного спазма кишки в условиях умеренного или слабо-выраженного газообразования либо, наоборот, снижением ее моторной активности вплоть до атонии, что вызывает усиление процессов брожения и проявляется значительным газообразованием [1–3].

В связи с этим, клиническая картина кишечных колик может быть двоякой.

Так, для кишечных колик, обусловленных нервно-рефлекторным спазмом характерны:

- приступообразное начало с пронзительным криком младенца, ребенок «выгибается», сучит ножками;
- преимущественно вечернее время с 18 до 23 ч, в так называемое «царство вагуса»;
- схваткообразный характер болей с периодами относительного затишья;
- умеренно выраженный или практически отсутствующий метеоризм (в условиях отсутствия погрешностей в диете матери, правильного разведения смеси и ее температуры, правильной техники кормления);
- нет четкой связи с уменьшением симптоматики после отхождения стула или газов.

Такой тип колик, как правило, характерен для доношенных и маловесных новорожденных, перенесших церебральную ишемию.

Кишечные колики, возникающие вследствие гипотонии или атонии кишки характеризуются:

- постоянным подтуживанием ребенка (иногда в течение целого дня);
- преобладанием различной степени выраженности метеоризма (от умеренного до значительного), «урчание» по ходу кишечника;
- ребенок подтягивает ножки, «кряхтит»;
- резкий крик при выраженном метеоризме вследствие перерастяжения стенки кишки;
- значительное уменьшение симптоматики после отхождения газов и стула.

Этот тип колик отмечается у недоношенных детей, особенно родившихся с экстремально низкой массой тела, а также младенцев с внутриутробной гипотрофией и значимой морфофункциональной незрелостью.

Как правило, при выраженных вегетовисцеральных нарушениях изменения со стороны желудочно-кишечного тракта быстро теряют только функциональный характер — наслаивается дисбактериоз, вторичная ферментативная лактазная или дисахаридазная недостаточность, нарушение всасывания, расстройство питания [4].

В диагностике кишечных колик, обусловленных вегетовисцеральными нарушениями церебрального генеза, имеет значение наличие у ребенка соответствующей клинической картины (изменение сосудистого рисунка кожи, наличие срыгиваний, гастроэзофагеального и/или дуоденогастрального рефлюксов, запоров, метеоризма или, напротив, усиленной перистальтики кишечника, нарушения сердечного ритма и дыхания). Для постановки диагноза вегетовисцеральных нарушений необходимо исключение органической патологии, например пилоростеноза при синдроме срыгиваний и рвот, болезни Гиршпрунга при запорах и т.д.).

С целью оценки характера вегетативных дисфункций, подбора терапии и прогнозирования отдаленной патологии целесообразно проводить длительный мониторинг показателей гемодинамики, мозгового кровотока с помощью УЗИ, особенно в бассейнах средней и задней мозговых артерий.

Если кишечные колики ежедневные, длительные, сопровождаются изменением характера стула у ребенка (жидкий, частый, пенистый, с кислым запахом или неустойчивый, характеризующийся чередованием запоров и поносов, наличием примесей слизи или прожилок крови в кале) необходимо провести дополнительное обследование ребенка для исключения лактазной недостаточности или пищевой аллергии (непереносимости белков коровьего молока).

При подозрении на лактазную недостаточность хроматографическим методом исследуют экскрецию углеводов с калом: низкий pH фекалий (менее 6,0) и высокое содержание непереваренной лактозы (0,5–0,75%) указывает на лактазную недостаточность.

Диагностика пищевой аллергии включает определение специфических антител классов Ig E и Ig G₄ к пищевым антигенам разными методами: RAST, MAST, ИФА.

В соответствии с патогенезом вегетовисцеральных дисфункций и кишечных колик ими обусловленных в лечении у новорожденных и детей грудного возраста сочетаются два подхода — **патогенетический** и **посиндромный** [5].

Первый из них включает воздействия, направленные на коррекцию расстройств мозгового кровотока в остром периоде церебральной ишемии и ее последствий. Данный подход позволяет предотвратить переход функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в хроническую органическую патологию.



ПЛАНТЕКС®

натуральный лекарственный препарат для профилактики и лечения кишечной колики у малышей

Экстракт плодов и эфирные масла фенхеля, входящие в состав ПЛАНТЕКСа, обладают целым комплексом фармакологических свойств: увеличивают секрецию желудочного сока и усиливают перистальтику кишечника, предупреждают скопления газов в кишечнике и способствуют их отхождению, а также оказывают спазмолитическое и антисептическое действие.

ПОЧЕМУ ПЛАНТЕКС®?

- Применение препарата патогенетически обосновано.
- Он содержит натуральные растительные компоненты.
- Препарат обладает высоким профилем безопасности.
- Может применяться длительно как для профилактики, так и для лечения кишечных колик.



группа «Сандоз»

Представительство Лек д.д. (Словения) в РФ
119002 Москва, Старококошневый пер., д.10/10 стр.1
Тел.: (495) 258 8484, Факс: (495) 258 8485
Рег. уд. П№ 012351/01

Ведущее место в патогенетической терапии принадлежит немедикаментозным воздействиям. Комплексное регулирующее воздействие на механизмы нейро-эндокринной регуляции и вегетативные центры оказывают различные виды лечебного массажа, упражнения в воде, физиотерапевтическое лечение.

Посиндромная терапия вегетовисцеральных нарушений предполагает диетическую и медикаментозную коррекцию основного желудочно-кишечного синдрома. Проводится она по принципу «шаг за шагом».

Так, коррекция кишечных колик начинается с налаживания психо-эмоционального комфорта в окружении ребенка. Необходима доверительная беседа с родителями малыша, в ходе которой врач должен постараться установить причину колик. В большинстве случаев для этого не нужно даже дополнительного обследования, достаточно тщательно собранного анамнеза и клинического осмотра. Следующий шаг направлен на коррекцию рациона младенца. Если ребенок находится на естественном вскармливании, необходимо тщательно проанализировать рацион кормящей женщины и посоветовать исключить из него продукты, вызывающие повышенный метеоризм (огурцы, бобовые, виноград, свежий хлеб, квас, газированные воды, экстрактивные вещества, приправы и другие). При наличии симптомов лактазной недостаточности с целью сохранения естественного вскармливания возможно назначение препаратов, содержащих фермент лактаза.

Детям, получающим искусственное или смешанное вскармливание, кишечные колики у которых обусловлены сниженной моторикой желудочно-кишечного тракта целесообразно назначение специализированных смесей, содержащих загустители (камедь рожкового дерева), способствующих опорожнению кишечника и ликвидации колик. Пациентам с лактазной недостаточностью производится замена адаптированной смеси на специализированные низко- или безлактозные продукты, а при наличии симптомов непереносимости белков коровьего молока в рацион ребенка вводятся гидролизаты молочного белка с высокой степенью гидролиза [6].

При нарушении моторной активности желудочно-кишечного тракта для ликвидации нервно-рефлекторного спазма или с прокинетиическим эффектом назначают медикаментозные препараты. С этой целью в педиатрической практике используются следующие препараты: метоклопрамид, прифиния бромид, дротаверин, прометазин, хлорпромазин, а также прокинетики. Однако, в связи с

имеющимися побочными реакциями, большинство этих препаратов небезопасны у детей первого года жизни, и поэтому предпочтительнее использование фитопрепаратов, оказывающих ветрогонный и мягкий спазмолитический эффект. К их числу относят фенхель, шалфей, мяту, цветки ромашки.

Плоды фенхеля и эфирное масло, входящие в состав лекарственного фитопрепарата Плантекс (Лек, Словения), стимулируют пищеварительные процессы, увеличивая секрецию желудочного сока и усиливая перистальтику кишечника. Кроме того, активные вещества препарата предупреждают скопление газов и способствуют их отхождению, а также оказывают мягкий спазмолитический эффект. Таким образом, действие препарата является результатом совокупного влияния его компонентов, поэтому он может назначаться пациентам с кишечными коликами, обусловленными различными типами дискинетических расстройств. В состав препарата входит лактоза. Этот факт необходимо учитывать при назначении препарата пациентам с лактазной недостаточностью. Тем не менее, лактоза является естественным пребиотиком, регулирующим осмотические процессы в кишечнике, поэтому резкое ограничение лактозы пациентам с вторичной гиполактазией не является оправданным.

Наше наблюдение за 47 младенцами первых двух месяцев жизни, рожденных с различными сроками гестации (12 доношенных детей и 35 недоношенных 28–36 нед гестации), показало, что монотерапия Плантексом из расчета 1 пакет в сут способствовала ликвидации колик, связанных с незрелостью пищеварительных процессов на фоне нетяжелых дискинетических расстройств у 43 (91,5%) пациентов. Следует отметить, что, несмотря на характерную для недоношенных гиполактазию, у детей не отмечено манифестации клинической симптоматики лактазной недостаточности и повышенного выброса углеводов с калом. Только 4 младенцам потребовалось проведение дополнительной терапии. Переносимость препарата удовлетворительная, ни у кого из детей не отмечено аллергических проявлений со стороны кожных покровов. Таким образом, кишечные колики у детей могут успешно корректироваться диетотерапией и сопутствующей медикаментозной терапией. С целью уменьшения лекарственной нагрузки на организм ребенка целесообразно использование препаратов растительного происхождения с учетом индивидуальной переносимости. Своевременная и адекватная коррекция кишечных колик повышает качество жизни ребенка и его семьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яцык Г.В. Руководство по неонатологии. — М.: МИА, 1998. — 397 с.
2. Яцык Г.В., Беляева И.А. Патогенез желудочно-кишечных расстройств у новорожденных // Материалы VIII Конгресса педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии». — М., 2003. — 440 с.
3. Беляева И.А. Медикаментозная и диетическая коррекция нарушений функций кишечника у детей грудного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М, 2000. — 24 с.
4. Алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации перинатальной патологии маловесных детей. Пособие для врачей / Под

ред. Яцык Г.В. (коллектив авторов) — М.: Педагогика-пресс. — 2002. — С. 59–63.

5. Беляева И.А., Яцык Г.В., Боровик Т.Э., Скворцова В.А. Комплексные подходы к коррекции дисфункций желудочно-кишечного тракта у новорожденных и детей грудного возраста // Вопр. совр. педиатр. — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 78–82.

6. Боровик Т.Э., Лукьянова О.Л., Скворцова В.А. и др. Новые гипоаллергенные продукты в первичной профилактике аллергии у детей первого года жизни // Вопр. совр. педиатр. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 84–89.

И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян

Российская медицинская академия последиplomного образования Росздрава, Москва

Коррекция пробиотиками функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста

В СТАТЬЕ ОСВЕЩЕНЫ ТРЕБОВАНИЯ К СОВРЕМЕННЫМ ПРОБИОТИКАМ, КОТОРЫЕ ПРИМЕНЯЮТСЯ У ДЕТЕЙ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПРОБИОТИК, ПРЕБИОТИК, СИМБИОТИК, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЖКТ, ДИСБАКТЕРИОЗ.

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры педиатрии Российской
медицинской академии последиplomного
образования
Адрес: 123480, Москва,
ул. Героев Панфиловцев, д. 28,
тел. (495) 496-52-38
Статья поступила 06.03.2007 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

В настоящее время для коррекции дисбиоза кишечника применяют пре- и пробиотики.

Пребиотики — вещества немикробного происхождения, способные оказывать влияние на организм человека через селективную стимуляцию роста и/или активности представителей нормальной микрофлоры кишечника. Пребиотиками являются: фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, инулин, лактулоза, лактитол [1].

Пробиотики — препараты, состоящие из живых микроорганизмов или продуктов микробного происхождения [2]. Они оказывают существенное влияние на состояние желудочно-кишечного тракта человека: синтез иммуноглобулинов, аминокислот, витаминов группы В, фолиевой кислоты, рост патогенных микроорганизмов, продукцию ферментов, эндогенного интерферона, сорбцию и выведение тяжелых металлов, обладают антиоксидантным действием [2, 3].

Для производства препаратов, содержащих пробиотики, применяют следующие штаммы микроорганизмов [2]:

- лактобактерии (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. brevis*, *L. cellobiosus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*);
- бифидобактерии (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. longum*, *B. animalis*, *B. thermophilum*);
- грам + кокки (*Streptococcus salivarius*, *S. Thermophilus*, *S. Diacetylactis*, *Enterococcus faecium*, *Lactococcus lactis sp. cremoris*).

Пробиотики должны обладать антагонизмом к условно-патогенной и патогенной микрофлоре, устойчивостью к низкой pH желудочного сока, желчным кислотам и бактериоцинам, высокой адгезивной способностью к слизистой и низкой вероятностью транслокации через кишечный барьер.

I.N. Zakharova, N.G. Sugyan

Roszdraz Russian Medical Postgraduate Academy,
Moscow

Probiotic correction of gastrointestinal tract dysfunctions in infants

THE ARTICLE DISCUSSES THE REQUIREMENTS TO CONTEMPORARY PROBIOTICS USED FOR CHILDREN'S THERAPY. THE PAPER PRESENTS THE DYNAMIC OBSERVATION DATA FOR THE MOST FREQUENT CLINIC MANIFESTATIONS OF GASTROINTESTINAL DYSFUNCTIONS IN THE INFANTS ON THE BACKGROUND OF INTESTINE MICROBIOTIC CORRECTION.

KEY WORDS: PROBIOTIC, PREBIOTIC, SYMBIOTIC, GASTROINTESTINAL TRACT DYSFUNCTIONS, DYSBACTERIOSIS.

Этим требованиям отвечают биокомплексы Нормофлорин-Л и -Б (ООО «Биофлюкс», Россия). Преимуществом продуктов является содержание бифидо- и лактобактерий в физиологическом активном состоянии (*B. bifidum*, *B. longum*, *L. acidophilus* не менее 10^{10} КОЕ/мл), продуценты-метаболиты – аминокислоты, органические кислоты, антибиотики естественного происхождения, витамины, микроэлементы, ферменты, мурамилдипептиды. Оба биокомплекса относятся к синбиотикам, поскольку они содержат пребиотик лактит, ферментирующийся в толстой кишке сахаролитической микрофлорой с образованием короткоцепочечных жирных кислот. Особенностью биокомплексов является отсутствие в их составе молочного белка и сахара (лактозы), что позволяет применять эти препараты при гастроинтестинальной форме пищевой аллергии у детей. В ранее проведенных исследованиях показана эффективность коррекции дисбиоза кишечника у недоношенных детей на фоне антибактериальной терапии в раннем неонатальном периоде [4]. На фоне терапии биокомплексами отмечена положительная динамика клинических, лабораторных данных, что коррелировало с данными микробиологического анализа фекалии. Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника у длительно и часто болеющих детей сопровождалась нормализацией уровня секреторного иммуноглобулина у большинства детей [5].

Целью исследования явилась оценка эффективности биокомплексов Нормофлорин-Л и -Б у детей раннего возраста при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В исследование были включены 28 детей в возрасте до 6 мес, находящихся на исключительно грудном вскармливании, которые не получали другого лечения.

Дети получали Нормофлорин-Л по 5 мл утром и днем перед едой и Нормофлорин-Б по 5 мл вечером. Оба биокомплекса разводили водой в соотношении 1:3. Длительность курса лечения составила 1 мес.

Детям проводились клинико-анамнестическое, а также копрологическое, микробиологическое, биохимическое исследования кала до и после курса лечения.

Был проведен тщательный анализ состояния здоровья, течения беременности и родов у всех матерей наблюдаемых детей. Полученные данные свидетельствуют об отягощенном акушерском анамнезе, наличии хронических воспалительных и аллергических заболеваний, патологии желудочно-кишечного тракта, урогенитальных инфекций (хламидиоз, уреаплазмоз, гарднереллез, кандидоз) у матерей во время беременности. Патологическое течение беременности зарегистрировано у 82,1% матерей исследуемых детей. Угроза прерывания беременности, токсикоз отмечены более чем у половины женщин (57,1%), у каждой четвертой — анемия. Антибактериальная терапия во время беременности проводилась у трети женщин. Необходимо отметить, что все женщины во время беременности получали поливитаминно-минеральные комплексы (Элевит с йодомарином, Витрум пренатал). Двое детей родились путем кесарева сечения. 26 (92,8%) женщин рожали самостоятельно. Большинство исследуемых (24) детей родились в срок, двое детей — недоношенными на 36–37 нед, двое переношенными — на 42 нед беременности. Выписано из роддома здоровыми только 8 (28,8%) детей, остальные — с признаками морфофункциональной незрелости, гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, внутриутробной гипотрофией, у 4 выявлена кефалогематома. Два ребенка

наблюдались педиатром по поводу затянувшейся желтухи. В ранний неонатальный период 5 детей получили антибактериальную терапию.

11 (39,2%) из 29 детей наблюдались невропатологом по поводу перинатальной энцефалопатии постгипоксического генеза. У 3 (10,7%) больных выявлены признаки морфофункциональной незрелости. Лактазная недостаточность диагностирована у 9 (32,1%) детей. Психомоторное и физическое развитие соответствовали возрастным нормам у всех детей.

Поводом для проведения данного исследования и обращения к врачу послужили функциональные нарушения со стороны ЖКТ разной степени выраженности.

Наиболее распространенными функциональными нарушениями ЖКТ у исследуемых детей явились синдром срыгивания, изменение консистенции стула. Динамика функциональных нарушений ЖКТ оценивалась через 2 нед от начала приема биокомплексов и после окончания курса коррекции. Синдром срыгивания в разной степени выраженности наблюдался у 22 (78,5%) детей. Нами проведена оценка интенсивности срыгиваний по 5-бальной системе. Оказалось, что в начале наблюдения средние значения составили $2,93 \pm 1,57$ балла, через 2 нед — $1,53 \pm 0,59$ балла, через месяц — $1,07 \pm 0,36$ балла. У одного ребенка срыгивания сохранились после проведенного курса лечения, что потребовало углубленного обследования и назначения прокинетики.

Отмечена положительная динамика со стороны других клинических проявлений функциональных нарушений ЖКТ (рис.). До начала лечения кишечные колики беспокоили 17 (60,7%) новорожденных, через месяц колики наблюдались только у 2 (7,1%) детей. Метеоризм, вздутие живота наблюдались у 16 (57,1%) детей, а после окончания курса лечения отмечались только у одного ребенка. На фоне терапии отмечено значительное сокращение частоты жидкого стула в течение месяца (с 67,8 до 14,2%). Нами проведено изучение состояния микробиоценоза кишечника у исследуемых детей на фоне терапии биокомплексами. Оценка степени нарушений кишечного микробиоценоза проводилась в соответствии с классификацией, предложенной И.Б. Куваевой и К.С. Ладодо [6]. На фоне терапии биокомплексами через месяц полная нормализация дисбиотических явлений отмечена у 42,8% детей (табл. 1). После проведенного курса лечения ни у од-

Рис. Динамика клинических симптомов со стороны ЖКТ у обследованных детей на фоне терапии биокомплексами

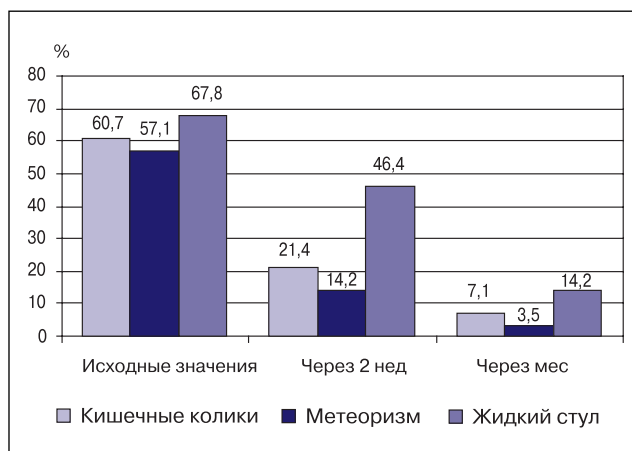


Таблица 1. Оценка степени дисбактериоза кишечника у обследуемых детей

Степень дисбактериоза	До коррекции, абс. (%)	После коррекции, абс. (%)
Норма	2 (7,1)	12 (42,8)
I степень	2 (7,1)	10 (35,7)
II степень	15 (53,5)	6 (21,4)
III степень	9 (32,1)	0

ного ребенка не было выявлено нарушений кишечного микробиоценоза III степени, а число детей со II степенью нарушений уменьшилось почти в 3 раза.

Изучение состава микробиоценоза показало, что у 92,7% детей имело место нарушение количественного и качественного состава микрофлоры, проявляющегося снижением содержания бифидо- и лактобактерий, в сочетании с увеличением содержания условно-патогенной микрофлоры. В результате проведенной в течение месяца коррекции микрофлоры кишечника биокомплексами отмечено улучшение состава микрофлоры кишечника, характеризующееся достоверным ($p < 0,05$) увеличением уровня бифидо- и лактобактерий, статистически значимым ($p < 0,05$) снижением содержания золотистого стафилококка, кишечной палочки с гемолизующей активностью (табл. 2).

Проведенные микробиологические исследования выявили нарушения микробиоценоза кишечника, которые

характеризовались снижением уровня представителей облигатной микрофлоры и повышенным содержанием отдельных представителей условно-патогенной микрофлоры (табл. 3). На фоне терапии биокомплексами в динамике уменьшилось число детей, имеющих повышенный уровень лактозонегативной и гемолитической кишечной палочки, энтерококков, дрожжеподобных грибов, гемолитического стафилококка. Частота обнаружения клебсиеллы сохранилась на том же уровне до и после коррекции. В динамике отмечается существенное сокращение числа детей со сниженным уровнем представителей облигатной микрофлоры.

Для комплексной оценки микрофлоры был использован метод газожидкостной хроматографии для определения метаболической активности микрофлоры дважды: до приема биокомплексов и после окончания курса лечения. До коррекции в общем пуле кислот C_2-C_4 выявлено повышение абсолютного содержания масляной, и особенно пропионовой кислот, при снижении содержания уксусной кислоты, что свидетельствует о нарушении утилизации данных кислот колоноцитами, ферментативной недостаточности, снижении всасывательной функции эпителия толстой кишки, а так же активности анаэробного звена микрофлоры кишечника.

После коррекции кишечника биокомплексами отмечается тенденция к нормализации абсолютного содержания кислот, а также достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания масляной кислоты при повышении уксусной кислоты, что свидетельствует о восстановлении функциональной ак-

НОРМОФЛОРИНЫ БОЛЬШЕ ЧЕМ ПРОБИОТИКИ

БИФИДОБАКТЕРИИ
ЛАКТОБАКТЕРИИ
МИКРОЭЛЕМЕНТЫ
ПРЕБИОТИКИ
ВИТАМИНЫ
АМИНОКИСЛОТЫ
ОРГАНИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ

НОРМОФЛОРИН-Л
Средство для нормализации микрофлоры кишечника и профилактики дисбактериоза
100 мл

НОРМОФЛОРИН-Б
Средство для нормализации микрофлоры кишечника и профилактики дисбактериоза
100 мл

НОРМОФЛОРИН-Д
Средство для нормализации микрофлоры кишечника и профилактики дисбактериоза
100 мл

НОРМОФЛОРИН-А
Средство для нормализации микрофлоры кишечника и профилактики дисбактериоза
100 мл

Таблица 2. Характеристика кишечного микробиоценоза у исследуемых детей на фоне терапии биокомплексами (lg КОЕ/г, М ± σ)

Микроорганизмы	До лечения	После лечения	Значение p
Бифидобактерии	7,62 ± 1,78	8,81 ± 0,54	< 0,05
Лактобактерии	5,81 ± 1,37	6,62 ± 0,8	= 0,05
Энтеробактерии	6,95 ± 0,82	7,26 ± 0,21	> 0,05
Энтеробактерии ферментативно неполноценные	5,26 ± 0,24	5,02 ± 0,56	> 0,05
Гемолитические кишечные палочки	5,56 ± 0,6	1,58 ± 0,56	< 0,05
Энтерококки	5,16 ± 1,0	4,81 ± 1,22	> 0,05
Протей	4,66 ± 0,86	4,12 ± 0,34	< 0,05
Клебсиелла	4,83 ± 1,30	4,81 ± 1,51	> 0,05
Золотистый стафилококк	4,56 ± 0,19	1,58 ± 1,19	< 0,05
Дрожжеподобные грибы	4,12 ± 0,44	3,53 ± 0,58	> 0,05

Таблица 3. Частота высева отдельных представителей нормальной и условно-патогенной микрофлоры до и после коррекции биокомплексами

Микроорганизмы	Число детей, имеющих отклонения от нормы в динамике			
	до коррекции		после коррекции	
	%	абс.	%	абс.
Бифидобактерии	53,5	15	7,14	2
Лактобактерии	60,7	17	17,8	5
Кишечная палочка (общ.)	32,1	9	7,14	2
Лактозонегативные энтеробактерии	21,4	6	3,57	1
<i>E. coli</i> со слабо выраженными ферментативными свойствами	10,7	3	7,14	2
<i>E. coli</i> гемолизирующая	42,8	12	3,57	1
Протей	3,57	1	0	0
Клебсиелла	21,4	6	21,4	6
Гемолизирующий стафилококк	28,5	8	14,2	4
Грибы рода <i>Candida</i>	7,14	2	0	0
Энтерококки	14,2	4	10,7	3

тивности толстокишечной микрофлоры, снижении нагрузки на слизистые и эпителиальные барьеры кишечника. Так же отмечается снижение значения анаэробного индекса, что обеспечивает условия для нормальной деятельности облигатной микрофлоры.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что применение Нормофлорина-Л и -Б у детей

грудного возраста с функциональными нарушениями ЖКТ способствует быстрому купированию кишечных колик, прекращению срыгивания, нормализации стула. Снижается содержание условно-патогенной микрофлоры и нормализуется уровень лакто- и бифидобактерий, что обеспечивает поддержание колонизационной резистентности кишечника.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хавкин А.И., Жихарева Н.С. Влияние продуктов питания, обогащенных пробиотиками, на функцию кишечника // Вопр. совр. педиатр. — 2003. — Т. 2, № 1. — 69 с.
2. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. — М., ГРАНТЬ. — 2001. — 286 с.
3. Бондаренко В.М., Учайкин В.Ф., Мурашева А.О. и др. Дисбактериоз: современные возможности профилактики и лечения. — М., 1994. — 94 с.
4. Холодова И.Н. Современный подход к реабилитации детей первых лет жизни с функциональными и пограничными состояниями: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2005. — С. 13–15, 24–26.
5. Ильенко Л.И., Демин В.Ф., Холодова И.Н. Оптимальные пути решения проблемы коррекции микрофлоры кишечника у детей // Вопр. совр. педиатр. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 33–38.
6. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей. — М.: Медицина, 1991. — 240 с.

И.В. Макарова, О.В. Жиглинская, Е.А. Михайлова, В.Г. Сухорукова

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Сравнительная эффективность препаратов цетиризина дженерика (производство Эгис, Венгрия) и оригинального в форме капель в комплексной терапии atopического дерматита у детей раннего возраста

В СТАТЬЕ ПРИВОДЯТСЯ СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДВУХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ЦЕТИРИЗИН В ФОРМЕ КАПЕЛЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА (АтД) У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 6 ДО 24 МЕС. ПОКАЗАНО, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ ОБОИХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С АД ПОЗВОЛЯЕТ ДОСТИЧЬ БЫСТРОГО КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА. ЦЕТИРИЗИН ДЖЕНЕРИК НЕ УСТУПАЕТ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОМУ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ И ХОРОШО ПЕРЕНОСИТСЯ ПАЦИЕНТАМИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ, ЦЕТИРИЗИН.

85

Контактная информация:

Макарова Ирина Вадимовна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры аллергологии
и клинической фармакологии
факультета повышения квалификации
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии,
главный детский аллерголог комитета
по здравоохранению администрации
Санкт-Петербурга
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. (812) 274-09-90
Статья поступила 28.02.2007 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

В настоящее время общепризнано, что только комплексный подход к терапии atopического дерматита (АтД) позволяет добиться быстрого и эффективного достижения клинической ремиссии [1, 2]. Комплексный подход предусматривает соблюдение гипоаллергенных мероприятий, включая диетотерапию и комплекс элиминационных мер; проведение современной наружной терапии, включающей средства лечебного ухода за кожей и местные противовоспалительные препараты, а также системную фармакотерапию.

Среди средств системного действия основное место принадлежит антигистаминным препаратам. При этом в качестве препаратов выбора рассматриваются современные антигистаминные препараты, отличающиеся от классических наличием противовоспалительной активности и отсутствием седативного действия.

Современные антигистаминные препараты представлены активными метаболитами (цетиризин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин) и пролекарствами (лоратадин, эбастин). Среди антигистаминных препаратов, являющихся активными метаболитами, первым был создан цетиризин. Цетиризин — метаболит антигистаминного препарата первого поколения гидроксизина. Более чем 15-летний клинический опыт применения цетиризина и множество экспериментальных и клинических исследований продемонстрировали его высокую эффективность и безопасность. В нашей стране цетири-

I.V. Makarova, O.V. Zhiglinskaya, Ye.A. Mikhailova,
V.G. Sukhorukova

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy

Comparative efficacy of cetirizine generic (manufactured by Egis, Hungary) and original in the form of drops in complex treatment of atopical dermatitis in infants

THE ARTICLE COMPARES THE EFFICACY OF TWO MEDICATIONS CONTAINING CETIRIZINE IN THE FORM OF DROPS IN TREATING ATOPIC DERMATITIS IN 6–24 MONTHS OLD CHILDREN. IT IS SHOWN THAT THE USE OF BOTH MEDICATIONS IN COMPLEX TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS CHILDREN HELPS ACHIEVE A FAST CLINICAL EFFECT. CETIRIZINE GENERIC IS NO LESS EFFECTIVE THAN THE ORIGINAL ONE IN TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN AND IS WELL ACCEPTED BY THE PATIENTS.

KEY WORDS: ATOPIC DERMATITIS, CHILDREN, TREATMENT, CETIRIZINE.

зин зарегистрирован под 10 торговыми названиями, среди которых оригинальным является Зиртек (USB Farchim S.A., Швейцария), остальные — препараты дженерики [3].

В 2004 г. в России был зарегистрирован препарат Парлазин (ЭГИС, Венгрия), который выпускается в двух формах: таблетках по 10 мг и каплях по 10 мг/мл. В сравнительном рандомизированном исследовании биоэквивалентности Парлазина и оригинального препарата продемонстрировано полное соответствие концентрации действующего вещества в крови по часам (от 0 до 40 ч) у взрослых пациентов, принимавших оригинальный препарат и дженерик по 10 мг (рис. 1) [4]. Максимальная концентрация действующего вещества была достигнута через 60 мин и составила 200 нг/мл. Период полувыведения составил 10 ч.

Исследование эффективности и переносимости Парлазина у 37 детей в возрасте от 2 до 9 лет, страдающих АтД, продемонстрировало его высокую клиническую эффективность, безопасность и хороший профилактический эффект [5]. Сравнительных клинических исследований препаратов цетиризина в форме капель не проводилось.

В состав капель обоих препаратов входит цетиризина гидрохлорид 10 мг в 1 мл раствора. В качестве прочих ингредиентов оригинальный препарат содержит глицерин, пропиленгликоль, натрия сахаринат, метилпарабен, натрия ацетат, уксусную кислоту, воду. Препарат-дженерик — глицерин, пропиленгликоль, натрия сахаринат, натрия ацетат, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, ледяную уксусную кислоту, воду очищенную.

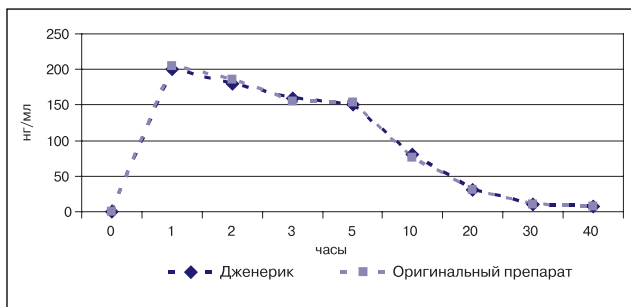
Целью настоящего исследования было сравнение эффективности и переносимости оригинального препарата и препарата-дженерика цетиризина в форме капель у детей, страдающих АтД.

В открытое сравнительное рандомизированное исследование было включено 32 ребенка в возрасте от 6 до 24 мес с АтД разной степени тяжести и имеющие индекс SCORAD не менее 30 баллов на день включения. Диагноз АтД верифицирован на основании критериев M. Haniffin, G. Rajka [6].

Исследование проводили опытные аллергологи со стажем работы не менее 10 лет и имеющие опыт в проведении научно-исследовательских работ.

Вводный период составил 7 дней. Во вводном периоде разрешались к использованию только нестероидные наружные средства. В течение всего периода исследования и за 2 недели до вводного периода был запрещен прием любых антигистаминных препаратов, включая кетотифен, а также глюкокортикостероиды. Период исследования составил 4 нед и включал 3 визита: визит 0 (В0) — окончание вводного периода, рандомизация и начало лечения; визит 1 (В1) — через 14 дней и визит 2 (В2) — через 28 дней от визита 0. При условии соблюдения критериев включения и исключения после окончания вводного периода, пациенты с проявлениями АтД, имеющие индекс SCORAD не менее 15 баллов, путем случайной выборки были рандомизированы в 2 группы наблюдения. Первая группа пациентов (21 ребенок в возрасте от 6 до 24 мес) получала лечение дженериком, вторая группа (11 детей, от 6 до 24 мес) получала оригинальный препарат цетиризина в дозе по 2,5 мг (5 капель) 2 раза в сут ежедневно. Для контроля лечения болезни использовали дневники самооценки, которые вели родители пациентов и формализованные истории болезни (ФИБ). В дневниках самооценки фиксировались интенсивность зуда и нарушение сна из-за зуда. Оценка тяжести зуда и нарушения сна проводилась родителями по визуально-аналоговой шкале от 0 до 10 баллов, утром и вечером.

Рис. 1. Рандомизированное перекрестное исследование по биоэквивалентности дженерика (Эгис, Венгрия) и оригинального препарата цетиризина, n = 17 [4]



В ФИБ врач на каждом визите фиксировал распространенность кожного процесса (А) и интенсивность кожных проявлений (В). При оценке интенсивности кожного процесса учитывали наличие и выраженность (оценка по четырехбалльной шкале от 0 до 3 баллов) эритемы, отека, папулезных высыпаний, корок, мокнутия, эксфолиаций, лихенификации и сухости кожи. Кроме того, в ФИБ фиксировали субъективные симптомы (С): нарушение сна и зуд кожи. Обобщающей оценкой состояния кожи на каждом визите является индекс SCORAD, рассчитывающийся по формуле $A/5 + 7B/2 + C$ (7). Значения SCORAD могут находиться в диапазоне от 0 (отсутствие поражения кожи) до 96 баллов для детей в возрасте до 2 лет (максимально выраженные проявления АтД). В ФИБ также фиксировались нежелательные явления, перенесенные заболевания, применение лекарственных средств, кроме исследуемого.

Все перечисленные показатели рассчитывались как средние в группе на день визита. Для статистического анализа полученных данных использовали критерий Стьюдента.

Пациенты обеих групп были однородны по возрасту и степени тяжести АтД (табл.). Средний возраст детей в группе I составил 16 мес, в группе II — 15,5 мес. По степени тяжести АтД пациенты I группы распределились следующим образом: 11 пациентов имели тяжелое течение (значение индекса SCORAD > 41 балла), 8 пациентов имели среднюю степень тяжести АтД (значение индекса SCORAD от 20 до 40 баллов) и 2 пациента имели легкое течение (индекс SCORAD менее 20 баллов). Во II группе тяжелое течение АтД имели 6 детей; средней степени тяжести — 4 ребенка, и легкое — 1 пациент. Индекс распространенности АтД несколько выше в группе I и составил 12,9; в группе II — 9,6 балла. Индекс интенсивности кожного процесса несколько выше в группе II — 30,2 балла, в группе I — 22,1 балла. Обобщающую характеристику тяжести АтД отражает индекс SCORAD, составивший в I группе — 47,1 балла, во II группе — 49,8 балла. Статистических различий в двух группах наблюдения на момент начала лечения по характеристикам АтД не выявлено.

Через 2 нед от начала лечения, на визите 1 из исследования были исключены 2 пациента, по одному из каждой группы. Оба пациента имели исходно тяжелое течение АтД, индекс SCORAD у пациента I группы составил 60 баллов и 55 баллов у пациента II группы.

На фоне проводимой терапии, включавшей соблюдение гипоаллергенной диеты и применение нестероидных наружных средств, к началу лечения цетиризином индекс зуда составил 9,9 и 10,1 балла в I и II группе соответственно. Наиболее динамично уменьшались субъективные симптомы — зуд и нарушение сна из-за зуда. К 14 дню лечения (визит 1) индекс зуда уменьшился на 49,5% в I группе и на 59,4% во II группе. К концу лечения (визит 2) зуд практически исчез у пациентов в обеих группах.

Таблица. Динамика проявления atopического дерматита до и на фоне лечения дженериком (I группа) и оригинальным препаратом цетиризином (II группа)

Показатели	Группы	Визит 0, до лечения	Период лечения		Динамика показателей, %	
			Визит 1 (14-й день)	Визит 2 (28-й день)	Визит 1	Визит 2
Индекс распространенности кожного процесса (A/5)	I группа	12,9	10,9	8,2	15,50	36,40
	II группа	9,6	7,8	6,5	18,70	32,30
Индекс интенсивности кожного процесса (7B/2)	I группа	22,1	13,2	6,4	40,30	71,20
	II группа	30,2	19,9	10,9	37,10	63,90
Индекс зуда и нарушения сна (C)	I группа	9,9	5	1,5	49,50	83,30
	II группа	10,1	4,1	0,75	59,40	92,60
Индекс SCORAD	I группа	47,1	28,8	13	38,90	72,40
	II группа	49,8	28,7	13,2	42,30	73,50

Индекс интенсивности кожного процесса уменьшился к 14 дню лечения в обеих группах и составил 13,2 по сравнению с 22,1 балла в I группе и 19,9 по сравнению с 30,2 балла во II группе. К 28 дню индекс интенсивности был минимальным в обеих группах и составил 6,4 и 10,9 в I и II группе соответственно.

На рис. 2 и 3 представлено изменение интенсивности кожного процесса на фоне лечения цетиризином по основным клиническим симптомам АД: эритема, папулезные элементы и отек; экскориации, корки и мокнутия. Лихенификация не была выявлена ни у одного ребенка, что объясняется ранним возрастом детей.

Наиболее динамично на фоне лечения цетиризином уменьшались выраженность экскориации и корки/мокнутия. Экскориации с 2,1 баллов исходно уменьшились через 2 нед до 1,3 баллов в I группе и с 1,6 баллов до 1,1 балла во II группе. К концу лечения экскориации практически отсутствовали и составили 0,58 и 0,5 баллов в I и II группах соответственно.

Отеки/папулы и корки/мокнутия через 2 нед от начала лечения (визит 1) уменьшились почти в 2 раза в обеих группах. К концу лечения отеки/папулы практически отсутствовали и составили 0,47 и 0,1 балла в I и II группах соответственно. Интенсивность корок и мокнутия к концу ле-

ПАРЛАЗИН®

цетиризин

АКТИВНАЯ ЖИЗНЬ

БЕЗ АЛЛЕРГИИ



Пер. № ПН№015607/02, ПН№015607/01

Рис. 2. Изменение интенсивности кожного процесса (эритема отек/папулы) в двух группах детей больных atopическим дерматитом, на фоне лечения дженериком (I группа) и оригинальным препаратом (II группа)

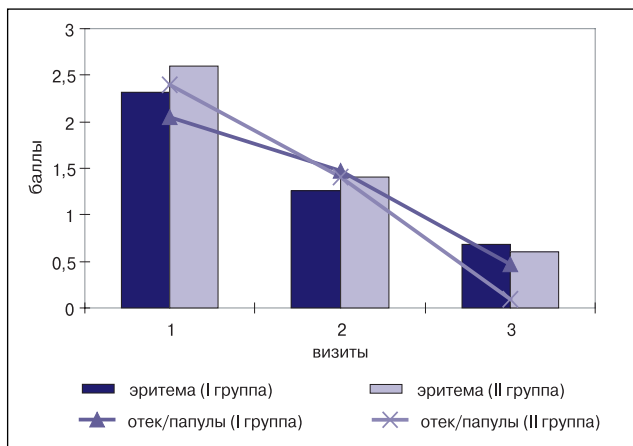
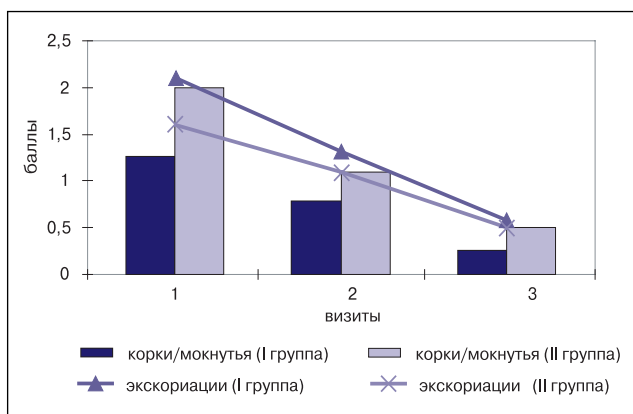


Рис. 3. Изменение интенсивности кожного процесса (корки/мокнущая, экскориации) в двух группах детей, на фоне лечения дженериком (I группа) и оригинальным препаратом (II группа)



чения также была минимальной и составила 0,26 в I группе и 0,5 баллов во II группе соответственно. Интенсивность эритемы уменьшилась с 2,32 до 1,26 балла через 2 нед в группе I и с 2,6 до 1,4 балла в группе II. К концу лечения проявления эритемы были минимальными — 0,68 и 0,6 балла в I и II группах соответственно.

Практически без динамики остались проявления сухости кожи. В группе I исходно сухость кожи оценена на 1,57 баллов, в группе II — 1,6 балла. К концу лечения сухость кожи оценена в 1,1 и 1,7 балла I и II группах соответственно. Статистически значимых различий в сравнении динамики интенсивности кожных проявлений в двух группах не выявлено.

Скорость уменьшения распространенности кожного процесса была не столь значительна, индекс распространенности к концу лечения составил 8,2 по сравнению с 12,9 баллов в I группе и 6,5 по сравнению с 9,6 баллами во II группе.

К 14 дню лечения (визит 1) индекс SCORAD уменьшился почти в 2 раза в обеих группах. К концу лечения он составил 13,0 по сравнению с 47,1 баллов в I группе и 13,2 балла по сравнению с 49,8 во II группе. Таким образом, индекс SCORAD сократился более чем на 70% в обеих группах детей.

Динамика всех показателей, характеризующих проявления АтД, свидетельствует о достижении клинической ремиссии к 28 дню лечения с использованием как дженерика, так и оригинального препарата.

Переносимость препаратов у детей была хорошей, нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Таким образом, применение цетиризина в форме капель в комплексной терапии АтД у детей раннего возраста обеспечивает достижение быстрого клинического эффекта, в первую очередь за счет уменьшения зуда, экскориаций, мокнутия и папулезных элементов и позволяет у большинства больных достичь ремиссии заболевания Парлазин (Эгис, Венгрия) в форме капель не уступает по эффективности оригинальному препарату (капли) при лечении АтД у детей и хорошо переносится пациентами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Научно-практическая программа «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика». — М., 2000.
2. Согласительный документ ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Современная стратегия терапии atopического дерматита: программа действий педиатра». — М., 2004.
3. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. — Вып. 11 000 «РЛС», 2004 г.
4. Мадьяр К. «Рандомизированное перекрестное исследование биоэквивалентности однократной дозы препаратов Парлазин и Зиртек таблетки, на здоровых мужчинах-добровольцах», Будапешт, Венгрия, 2000. Научное досье компании Эгис.
5. Филатова Т.А., Ревякина В.А., Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В. Парлазин в лечении atopического дерматита у детей // Вопр. совр. педиатр. — 2005. — № 2. — С. 109–112.
6. Hanifin M., Rajka G. Diagnostic features of atopie dermatitis // Acta Dermatol Venerol. — 1980. — V. 114 (suppl.). — P. 146–148.
7. Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Ревякина В.А., Горланов И.А. Индекс SCORAD — объективный и стандартизованный метод оценки поражения кожи при atopическом дерматите // Аллергология. — 2000. — № 3. — С. 39–43.

С.В. Бельмер¹, Н.Е. Щиголева¹, А.И. Хавкин², А.В. Горелов³, С.Ф. Блат², Е.В. Каннер³, М.А. Ратникова³,
О.А. Кондракова³, Е.В. Семенова¹, Р.Р. Мустафина³

¹ Российский государственный медицинский университет, Москва

² Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава

³ Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Пробиотическая коррекция антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника у детей

В ОТКРЫТОМ СРАВНИТЕЛЬНОМ РАНДОМИЗИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ ПРОВЕДЕНА ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У 59 ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 6 ДО 17 ЛЕТ ПРЕПАРАТОМ, СОДЕРЖАЩИМ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЕ ШТАММЫ *BIFIDOBACTERIUM INFANTIS* V. *LIBERORUM*, *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS* И *STREPTOCOCCUS FAECIUM* (ЛИНЕКС, ЛЕК, СЛОВЕНИЯ) АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОГО ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА, РАЗВИВШЕГОСЯ НА ФОНЕ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ. ОСНОВНУЮ ГРУППУ СОСТАВИЛИ 38 ПАЦИЕНТОВ, ГРУППУ СРАВНЕНИЯ — 21 РЕБЕНОК. ПАЦИЕНТЫ ОБЕИХ ГРУПП БЫЛИ СОПОСТАВИМЫ ПО ДЕМОГРАФИЧЕСКИМ И КЛИНИЧЕСКИМ ХАРАКТЕРИСТИКАМ. В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНАЛИЗИРОВАЛИСЬ КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ, А ТАКЖЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ И ЛЕТУЧИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ. ПРОВЕДЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАЛО, ЧТО У БОЛЬШИНСТВА ПАЦИЕНТОВ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ТЕРАПИЯ СОПРОВОЖДАЕТСЯ РАЗВИТИЕМ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОГО ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА. ОДНАКО НАЗНАЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЕ ШТАММЫ *BIFIDOBACTERIUM INFANTIS* V. *LIBERORUM*, *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS* И *STREPTOCOCCUS FAECIUM*, СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОГО ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА, А ЕГО ЭФФЕКТ ПРОЯВЛЯЕТСЯ КЛИНИЧЕСКИМ УЛУЧШЕНИЕМ, НОРМАЛИЗАЦИЕЙ СОСТАВА МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА И ВОССТАНОВЛЕНИЕМ ЕЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННЫЙ ДИСБАКТЕРИОЗ, ДЕТИ, ПРОБИОТИКИ, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА.

Контактная информация:

Бельмер Сергей Викторович,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры детских болезней № 2
Российского государственного
медицинского университета
Адрес: 119513, Москва,
Ленинский проспект, д. 113,
тел. (495) 936-94-74
Статья поступила 18.10.2006 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

Многочисленная кишечная микрофлора, заселяющая практически все отделы желудочно-кишечного тракта (максимально представленная в толстой кишке), выполняет жизненно важные для макроорганизма функции, обеспечивая его питательными веществами, витаминами, поддерживая функциональную активность иммунной системы и многое другое. Под воздействием эндогенных и/или экзогенных факторов состав кишечной микрофлоры может меняться, что нарушает нормальное течение физиологических процессов, а в отдельных случаях — приводит к тяжелым патологическим состояниям.

Причиной нарушения кишечного микробиоценоза может стать практически любое заболевание органов пищеварения, в первую очередь — заболевание, сопровождающееся нарушениями процессов переваривания и всасывания, вследствие чего меняется состав внутренней среды в кишке и условия существования кишечных микроорганизмов. Другая возможная причина раз-

S.V. Bel'mer¹, N.Ye. Shchigoleva¹, A.I. Khavkin²,
A.V. Gorelov³, S.F. Blat², Ye.V. Kanner³, M.A. Ratnikova³,
O.A. Kondrakova³, Ye.V. Semionova¹, R.R. Mustafina³

¹ Russian State Medical University, Moscow

² The Moscow Research Institute of Pediatrics
and Pediatric Surgery, Roszdrav

³ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Probiotic correction of antibiotic-associated intestinal dysbacteriosis in children

AN OPEN COMPARATIVE RANDOMIZED STUDY EVALUATES THE PROBIOTIC THERAPY EFFICACY IN 59 CHILDREN AGED 6–17 WITH A MEDICATION CONTAINING FREEZE-DRIED STRAINS OF *BIFIDOBACTERIUM INFANTIS* V. *LIBERORUM*, *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS* AND *STREPTOCOCCUS FAECIUM* (LINEX, LEK, SLOVENIA). THE TREATED DISEASE WAS ANTIBIOTIC-ASSOCIATED INTESTINAL DYSBACTERIOSIS DEVELOPED ON THE BACKGROUND OF ANTICHELICOBACTERIAL THERAPY. THE MAJOR GROUP COMPRISED 38 PATIENTS, AND THE COMPARISON GROUP COMPRISED 21 CHILDREN. PATIENTS FROM BOTH GROUPS WERE COMPARABLE IN TERMS OF DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS. THE STUDY FOCUSED ON THE CLINICAL DATA AND THE RESULTS OF THE INTESTINAL FLORA AND VOLATILE FATTY ACID SURVEY. THE STUDY SHOWED THAT IN THE MAJORITY OF PATIENTS ANTICHELICOBACTERIAL THERAPY CONCURS WITH ANTIBIOTIC-ASSOCIATED INTESTINAL DYSBACTERIOSIS. YET, THE MEDICATION CONTAINING FREEZE-DRIED STRAINS OF *BIFIDOBACTERIUM INFANTIS* V. *LIBERORUM*, *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS* AND *STREPTOCOCCUS FAECIUM* REDUCES THE ANTIBIOTIC-ASSOCIATED INTESTINAL DYSBACTERIOSIS DEVELOPMENT RISK, AND ITS EFFECT MANIFESTS ITSELF THROUGH CLINICAL IMPROVEMENT, NORMALIZED INTESTINAL MICRO FLORA AND RESTORED METABOLISM.

KEY WORDS: ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DYSBACTERIOSIS, CHILDREN, PROBIOTICS, TREATMENT, PREVENTION.

вития дисбактериоза кишечника — применение антибиотиков, которые прямо влияют на микроорганизмы и существенно изменяют «микробный пейзаж» желудочно-кишечного тракта.

Для обозначения комплекса изменений в кишечнике и соответствующих клинических проявлений, связанных с дисбактериозом на фоне применения антибиотиков, в зарубежной литературе часто используется термин антибиотик-ассоциированная диарея (*antibiotic associated diarrhea*), эквивалентом которого, по существу, является термин «антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника». Частота этого состояния, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 39%.

Так, было показано, что ампициллин существенно подавляет рост как аэробной, так и анаэробной флоры. Амоксициллин в меньшей степени подавляет нормальную микрофлору, хотя и приводит к некоторому увеличению популяции представителей семейства *Enterobacteriaceae*, при этом не способствуют размножению грибов и *Clostridium difficile* [1]. Сходным образом на микробиоценоз кишечника влияет комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты. Большинство цефалоспоринов способствует росту численности энтерококков и *C. difficile*. Фторхинолоны в значительной степени угнетают рост микробов семейства *Enterobacteriaceae* и, в меньшей степени, — энтерококков и анаэробных микроорганизмов, не способствуя при этом росту грибов и *C. difficile* [1]. Одними из наиболее тяжелых и угрожающих жизни состояний являются так называемые *C. difficile*-ассоциированный колит и его крайнее проявление — псевдомембранозный колит. Эти процессы связаны с избыточным размножением в кишечнике *C. difficile*. При бактериологическом исследовании *C. difficile* выявляют лишь у 1–3% здоровых лиц, но более чем у 20% пациентов, получающих антибактериальную терапию. В отдельных случаях на фоне угнетения нормальной флоры происходит лавинообразный рост популяции *C. difficile* с изменением его токсигенных свойств, что проявляется повышением синтеза энтеротоксина А и цитотоксина В и приводит к тяжелому поражению слизистой оболочки толстой кишки. Чаще всего *C. difficile*-ассоциированный колит развивается при применении клиндамицина или линкомицина, полусинтетических пенициллинов, реже — цефалоспоринов с широким спектром антибактериального действия. Наиболее тяжелой формой *C. difficile*-ассоциированного колита является псевдомембранозный колит, летальность при развитии которого, достигает 30% [2–4].

Псевдомембранозный колит в типичных случаях характеризуется сильными болями в животе, подъемом температуры тела до 40°C, частым (10–20 раз в сут) жидким стулом с примесью слизи и крови. Клинически часто наблюдаются признаки тяжелого эндотоксикоза, а в общем анализе крови выявляются лейкоцитоз и увеличение СОЭ. В толстой кишке обнаруживаются гиперемия слизистой оболочки и фибриновые пленки, образовавшиеся на участках некроза, в виде бледных серовато-желтых бляшек размером 0,5–2,0 см в диаметре на слегка приподнятом основании. Гистологически выявляются участки некроза слизистой оболочки толстой кишки, отек подслизистого слоя, круглоклеточная инфильтрация собственной пластинки и фокальные экстравазаты эритроцитов. Наиболее доступным диагностическим тестом при псевдомембранозном колите является определение в фекалиях токсина А *C. difficile* методом латекс-агглютинации.

Одной из проблем, возникших в последние годы, является развитие антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника на фоне эрадикации *H. pylori*. В состав антихе-

ликобактерных схем в различных комбинациях могут входить различные антибактериальные препараты, такие как амоксициллин, макролиды (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин), метронидазол, фуразолидон, нифурател, висмута трикалия дицитрат, а также современные лекарственные средства, снижающие желудочную секрецию (блокаторы протонного насоса или блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов), также способные, хотя и косвенно, снизить резистентность естественной кишечной микрофлоры. Многочисленные исследования свидетельствуют о необходимости включения в комплексную терапию хеликобактер-ассоциированных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта биопрепаратов, в частности, бифидумсодержащих, что позволяет уменьшить частоту развития и глубину выраженности дисбиотических изменений и, как следствие, уменьшить выраженность и длительность сохранения болевого абдоминального и диспепсического синдромов у детей [5].

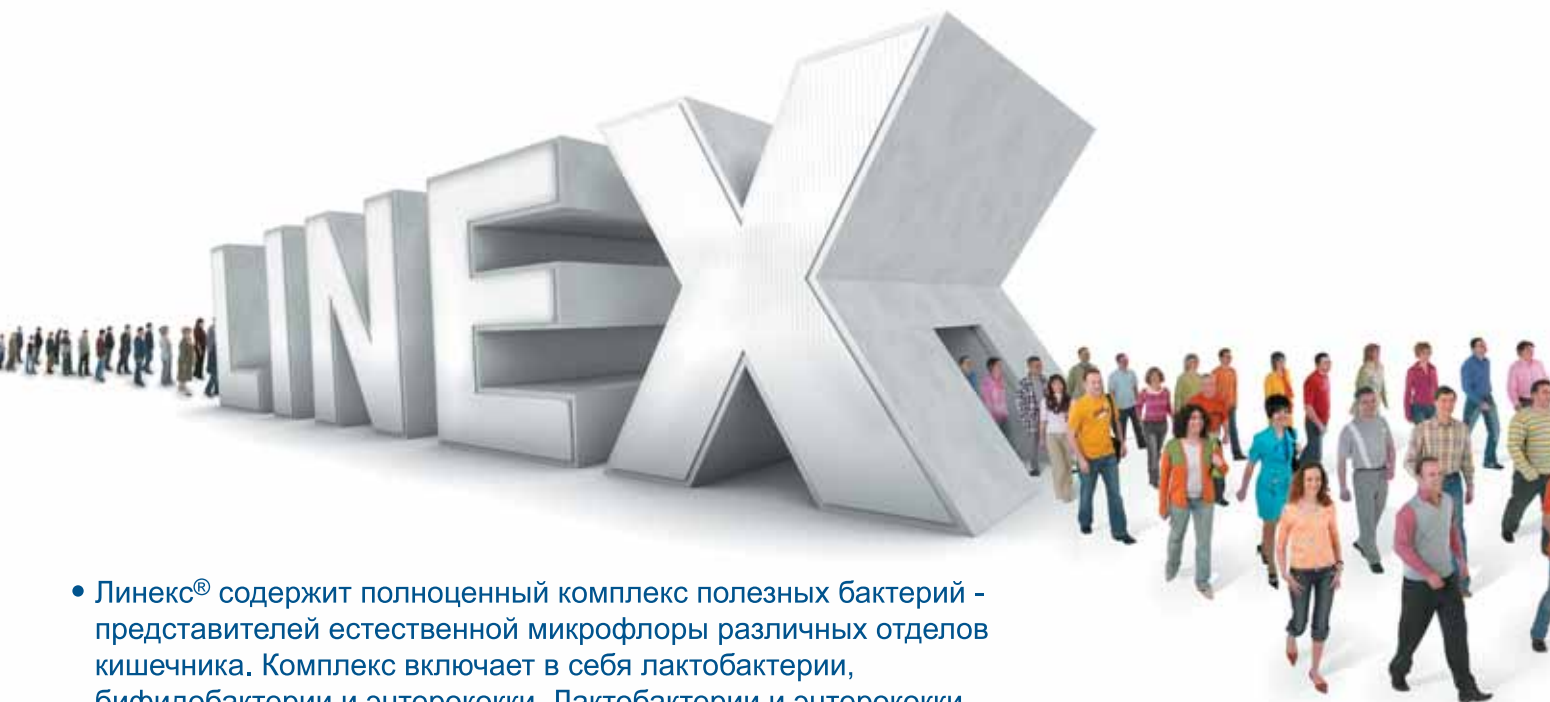
Профилактика и коррекция антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника является достаточно трудной задачей, особенно у детей первого года жизни. Задача становится особенно сложной, если антибактериальную терапию следует продолжить. Основой профилактики дисбактериоза кишечника является рациональная антибиотикотерапия и исключение необоснованных случаев назначения антибактериальных средств. У детей первого года жизни важным фактором профилактики является сохранение грудного вскармливания или, при невозможности, использование смесей с пребиотиками. Кроме того, в любом возрасте клинически обосновано сочетанное назначение антибиотиков с препаратами-пробиотиками. Коррекция антибиотик-ассоциированного дисбактериоза включает в себя назначение энтеросорбентов и пробиотических препаратов.

Лечение псевдомембранозного колита является особенно сложной задачей, требующей отдельного рассмотрения. После отмены проводимой ранее антибактериальной терапии (клиндамицина, ампициллина, цефалоспоринов, аминогликозидов, линкомицина и др.) больному назначают препараты, направленные на эрадикацию *C. difficile* в кишечнике, к которым относятся метронидазол или ванкомицин в сочетании с энтеросорбентами. Кроме того, проводят коррекцию водно-электролитных нарушений и симптоматическую терапию. По мере восстановления состояния кишечника в терапию включают биопрепараты для восстановления микробиоценоза толстой кишки.

В настоящее время широко используются препараты, содержащие в том или ином виде различные штаммы бифидо- и/или лактобактерий, а также некоторые другие микроорганизмы, например, *Saccharomyces boulardii*. Многочисленными исследованиями была показана эффективность использования препаратов на основе перечисленных микроорганизмов для лечения гастроинтестинальных осложнений антибиотикотерапии как изолированно, так и в сочетании с пребиотиками и энтеросорбентами.

С целью оценить эффективность пробиотической терапии антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника, развившегося на фоне антихеликобактерной терапии, было проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование, в котором приняли участие 59 детей в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст — 11,8 лет).

Исследование проводилось в Москве на базах Российской государственной медицинской академии (Российская детская клиническая больница), Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава и Московской медицинской академии им. И.И. Сеченова.



- Линекс® содержит полноценный комплекс полезных бактерий - представителей естественной микрофлоры различных отделов кишечника. Комплекс включает в себя лактобактерии, бифидобактерии и энтерококки. Лактобактерии и энтерококки концентрируются в тонком отделе кишечника, а бифидобактерии - в толстом. Таким образом, живые бактерии Линекса расселяются и оказывают выраженный лечебный эффект по всей длине кишечника.*
- Все три штамма бактерий Линекса устойчивы к воздействию агрессивной среды желудка, что позволяет им беспрепятственно достигать всех отделов кишечника, не теряя свою биологическую активность.*
- Бактерии Линекса устойчивы к воздействию большинства антибактериальных препаратов, поэтому Линекс® можно использовать не только для коррекции дисбиотических изменений, но и для предупреждения их возникновения при антибиотикотерапии*.
- Линекс®, благодаря высокому профилю безопасности, может широко применяться во всех возрастных категориях, в том числе и у новорожденных детей.*

*Данные компании Лек.



www.linex.su



РЕКЛАМА

ПОЛНАЯ СВОБОДА ОТ ДИСБАКТЕРИОЗА



группа «Сандоз»

Представительство Лек д.д. (Словения) в РФ
119002 Москва, Старокоюшенский пер., д.10/10 стр.1
Тел.: (495) 258 8484. Факс: (495) 258 8485
Рег. номер: П№ 012084/01-2000

Все дети случайным образом были разделены на две группы — основную (38 пациентов) и группу сравнения (21 ребенок). Пациенты обеих групп получали антихеликобактерную терапию и были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам.

В качестве лекарственного препарата-пробиотика в работе был использован Линекс (Лек, Словения). Препарат содержит не менее $1,2 \times 10^7$ живых лиофилизированных штаммов бактерий *Bifidobacterium infantis* v. *liberorum*, *Lactobacillus acidophilus* и *Streptococcus faecium* устойчивых к антибиотикам, химиотерапевтическим средствам и кислой среде.

Всем детям перед началом исследования было проведено клиническое и лабораторное обследование (1-й осмотр). В дальнейшем пациентам основной группы был назначен препарат Линекс в возрастной дозировке. Длительность курса лечения составила 1 нед. После окончания курса антихеликобактерной терапии в течение 1-й нед дети обеих групп были обследованы повторно (2-й осмотр), а спустя 1 мес — обследованы в третий раз (3-й осмотр).

Критериями исключения из исследования и прекращения приема препарата были непереносимость препарата, отказ от его приема, необходимость дополнительного назначения других препаратов, влияющих на состав кишечной микрофлоры.

В ходе исследования анализировались клинические данные (характер и консистенция стула, наличие болей в животе), а также результаты изучения состава кишечной микрофлоры стандартным микробиологическим исследованием и летучих жирных кислот в фекалиях методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В группе сравнения примерно у половины детей стул оставался оформленным в течение всех трех осмотров (52,38, 42,86 и 47,06% в 1-й, 2-й и 3-й осмотры соответственно). Иная ситуация наблюдалась в основной группе, где первоначально оформленный стул был у 63,16% пациентов, а затем происходило постепенное увеличение доли таких детей до 74,35 и 84,38%, при 2-м и 3-м осмотрах соответственно.

Цвет стула у детей как группы сравнения, так и основной группы практически всегда был нормальным, однако в группе сравнения к 3-му осмотру у 5,88% детей ($p < 0,05$) стул был с зеленью, тогда как в основной группе к 3-му осмотру все дети имели стул без патологических примесей. У 95,24% детей группы сравнения при 1-м осмотре отмечались боли в эпигастральной области, к 2-му осмотру на боли в животе жаловались лишь 4,76% ($p < 0,05$) пациентов, а к 3-му осмотру таких жалоб не предъявлял ни один ребенок в этой группе. В основной группе болевой синдром также имел тенденцию к уменьшению к 3-му осмотру (78,95, 7,89 и 3,03%, соответственно, в 1-й, 2-й и 3-й осмотры). Однако характер и динамика болевого синдрома у наблюдаемых детей определялась, скорее всего, не антибиотик-ассоциированным дисбактериозом, но основным заболеванием, а положительная динамика связана с проводимой комплексной терапией.

При оценке численности бифидо- и лактобактерий было отмечено, что у детей обеих групп средний уровень численности этих микроорганизмов был ниже минимального значения нормальных показателей. В группе сравнения первоначально низкое среднее значение их содержания еще больше снижалось к 2-му осмотру, а к 3-му осмотру происходило некоторое увеличение среднего значения до нижней границы возрастной нормы. В основной группе отмечалось увеличение числа бифидобактерий к 2-му осмотру и некоторое их снижение к третьему. Такая же закономерность прослеживалась и в отношении лактобактерий.

Среднее значение *E. coli* у всех детей в ходе проведения исследования колебалось от 211,238 до 293,771 млн/г. У детей группы сравнения ее количество повышалось, в основной снижалось: при 1-м осмотре среднее значение *E. coli* в группе составляло 211,238, при 2-м осмотре — 214,107, при 3-м осмотре — 285,941 млн/г; в то время как у детей основной группы — 293,771, 223,712, 257,875 млн/г, соответственно (рис. 1).

Из условно-патогенной микрофлоры высеивались лактозонегативная кишечная палочка, гемолизирующая кишечная палочка, кишечная палочка со слабо выраженными ферментирующими свойствами; кокковые формы в общей сумме микроорганизмов, негемолитический стафилококк, коагулазонегативный стафилококк, энтерококки, протей, цитробактер, энтеробактер, псевдомонас, клебсиелла и ряд неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов, а также дрожжеподобные грибы.

Следует отметить, что в группе сравнения достаточно стабильно высевалась гемолизирующая *E. coli* (в 23,81%, 14,29 ($p < 0,05$), 33,33%, соответственно при 1-м, 2-м, 3-м осмотрах).

Некоторые особенности микробиоценоза ко второму осмотру представлены на рис. 2.

Общий уровень летучих жирных кислот в кале в группе сравнения во время всего исследования был ниже нормы — 6,83 мг/г при 1-м осмотре, 4,3966 мг/г при 2-м, 6,48 мг/г при 3-м (при норме 10,63 мг/г). В основной группе наблюдалась противоположная ситуация: при 1-м осмотре общий уровень ЛЖК был ниже нормы и составлял 7,61 мг/г, к 2-му осмотру он достигал нормальных показателей (10,63 мг/г; $p < 0,05$), а к 3-му осмотру вновь снижался до 6,79 мг/г (рис. 3).

Среднее абсолютное значение отдельных кислот в группе сравнения не поддавалось каким-либо закономерностям,

Рис. 1. Результаты исследования микробиоценоза кишечника в основной группе и группе сравнения

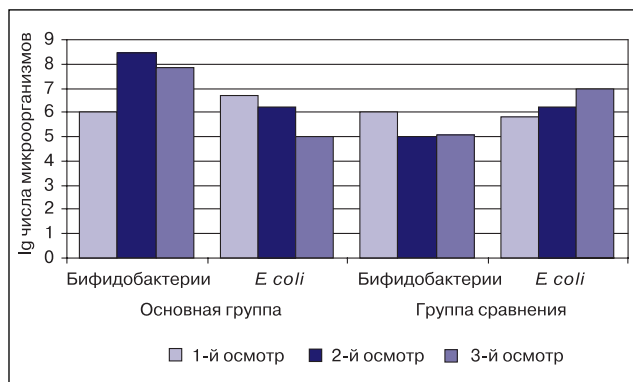
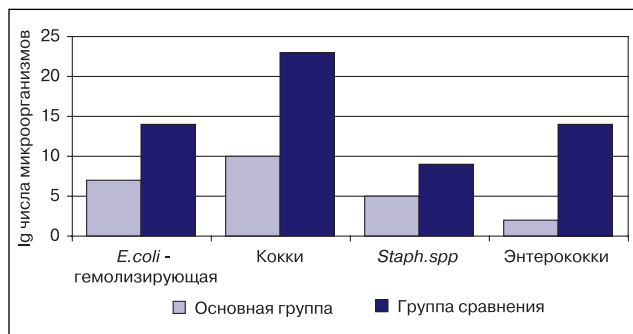


Рис. 2. Некоторые особенности микробиоценоза ко второму осмотру



в отличие от основной группы, в которой среднее абсолютное значение отдельных кислот имело общие тенденции к увеличению ко 2-му осмотру до нормального уровня, но снижению до исходных значений к 3-му осмотру.

Так, у детей группы сравнения средние абсолютные значения масляной и капроновой кислот не поднимались до нормального уровня и составляли: масляная кислота — 0,864 мг/г во время 1-го осмотра, 0,666 мг/г — во время 2-го и 1,0194 мг/г — во время 3-го при норме 1,77 мг/г; капроновая кислота — 0,0116, 0,0008 ($p < 0,005$) и 0 мг/г при норме 0,14 мг/г, соответственно. Среднее абсолютное значение валериановой кислоты у обследуемых детей группы сравнения имело тенденцию к росту — начиная с 0,2154 мг/г во время 1-го осмотра, увеличиваясь до 0,3234 мг/г (при норме 0,33 мг/г) ко 2-му осмотру, достигало 0,407 мг/г на момент 3-го осмотра.

В основной группе эти показатели вели себя следующим образом: среднее абсолютное значение масляной кислоты сначала составляло 1,136 мг/г, затем увеличивалось до 1,77 мг/г ($p < 0,05$) (что является нормой для данной ЛЖК), а к 3-му осмотру вновь снижалось до 1,0524 мг/г. Среднее абсолютное значение валериановой кислоты во время 1-го осмотра было на уровне 0,2748 мг/г, ко 2-му осмотру также поднималось до нормального (0,33), после чего снижалось до исходного (0,282). Среднее абсолютное значение капроновой кислоты в динамике менялось таким же образом, составив 0,0096, 0,14 ($p < 0,005$) и 0,002 мг/г (при норме 0,14 мг/г) при 1-м, 2-м и 3-м осмотрах, соответственно.

Соотношение ЛЖК в норме составляет 20% (масляная кислота): 16% (пропионовая кислота): 64% (уксусная кислота).

В группе сравнения соотношение во время 1-го осмотра составляло 17,29 : 18,24 : 64,52%; во время 2-го — 18,6 : 20,75 : 60,8%; во время 3-го — 19 : 19,53 : 61,18%, соответственно.

В основной группе соотношение ЛЖК при 1-м осмотре было 18,37 : 21,13 ($p < 0,05$) : 60,42%; при 2-м — 20 : 16 : 64%; при 3-м — 20,94 : 17,87 : 61,26%, соответственно.

В целом лишь у детей основной группы соотношение ЛЖК приходило к норме.

Среднее значение индекса изокилот в группе сравнения в ходе всего исследования составило 0,3005 при 1-м осмотре, 0,2929 — при 2-м, 0,3211 — при 3-м. В то время как у детей основной группы среднее значение индекса изокилот при 1-м осмотре составил 0,4292 ($p < 0,01$), при 2-м осмотре достигало нормального (0,754; $p < 0,05$), но при 3-м осмотре вновь снижалось до исходного (0,3316) (рис. 4).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Edlund C., Nord C.E. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infection // J. Antimicrob. Chemoter. — 2000. — V. 46. — 41 p.
2. Ерюхин И.А., Шляпников С.А., Лебедев В.Ф., Иванов Г.А. Псевдомембранозный колит и «кишечный сепсис» — следствие дисбактериоза, вызванного антибиотиками // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 1997. — Т. 156, № 2. — С. 108–111.
3. Sullivan A., Edlund C., Nord C.E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora // Lancet Infect. Dis. — 2001. — V. 1, № 2. — P. 101–114.

Рис. 3. Динамика общего уровня летучих жирных кислот в основной группе и группе сравнения

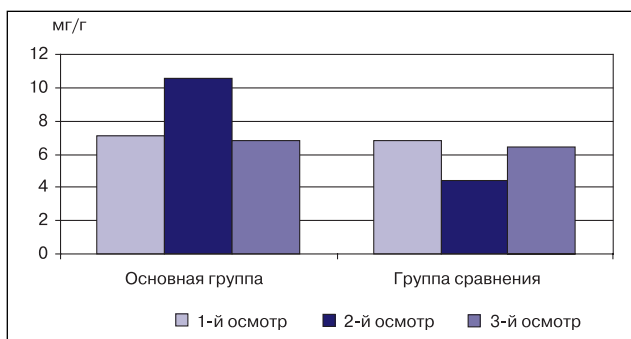
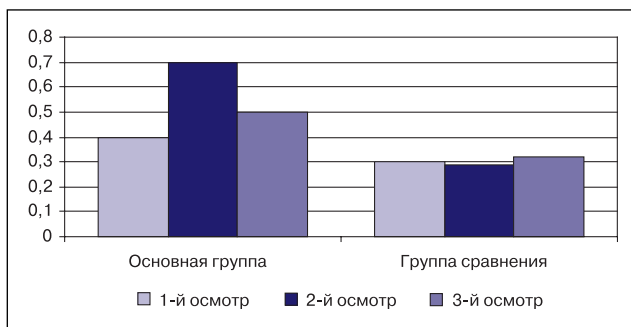


Рис. 4. Динамика индекса изокилот в основной группе и группе сравнения



На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

♦ Антихеликобактерная терапия сопровождается развитием антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника у большинства пациентов

♦ Назначение препарата пробиотика, содержащего лиофилизированные штаммы *Bifidobacterium infantis v. liberorum*, *Lactobacillus acidophilus* и *Streptococcus faecium*, снижает риск развития антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника

♦ Эффект препарата пробиотика, содержащего лиофилизированные штаммы *Bifidobacterium infantis v. liberorum*, *Lactobacillus acidophilus* и *Streptococcus faecium*, проявляется клиническим улучшением, нормализацией состава микрофлоры кишечника, а также восстановлением ее метаболической активности

Таким образом, пациентам, получающим антихеликобактерную терапию, рекомендуется параллельное назначение препаратов пробиотиков с целью предотвращения развития антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника или уменьшения степени его тяжести.

Е.И. Алексеева, С.С. Акулова, Е.Л. Семикина, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность ритуксимаба у больной системным вариантом юношеского артрита, рефрактерного к терапии традиционными иммунодепрессантами и блокаторами ФНО- α

ПРИВОДИТСЯ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА, РЕФРАКТЕЛЬНОГО К ТЕРАПИИ ТРАДИЦИОННЫМИ ИММУНОДЕПРЕССАНТАМИ И БЛОКАТОРАМИ ФНО- α . ЗАБОЛЕВАНИЕ ХАРАКТЕРИЗОВАЛОСЬ ТАКИМИ ЭКСТРААРТИКУЛЯРНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ КАК ЛИХОРАДКА, ЛИМФАДЕНОПАТИЯ, ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИЯ, ПОЛИСЕРОЗИТ, ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СУСТАВОВ И ВЫСОКИМИ ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ АКТИВНОСТИ (СОЭ, СРБ). ВКЛЮЧЕНИЕ В СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ РИТУКСИМАБА ИНДУЦИРОВАЛО РАЗВИТИЕ РЕМИССИИ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ И СУСТАВНОГО СИНДРОМА, А ТАКЖЕ НОРМАЛИЗАЦИЮ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ СОСТАВИЛА 22 НЕД С МОМЕНТА ПЕРВОЙ ИНФУЗИИ РИТУКСИМАБА. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ, ЧТО РИТУКСИМАБ ЯВЛЯЕТСЯ ПЕРСПЕКТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ, РИТУКСИМАБ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ.

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделением ревматологии
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-14-94
Статья поступила 17.04.2007 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

Ювенильный артрит (M08 по МКБ 10 пересмотра) — тяжелое заболевание, которое у детей нередко протекает не только с поражением опорно-двигательного аппарата, но и с экстраартикулярными проявлениями: лихорадкой, сыпью, гепатоспленомегалией, кардитом, полисерозитом, лимфаденопатией. Именно лечение системного варианта заболевания представляет большие трудности. В схему терапии, как правило, включаются глюкокортикоиды (ГК) для внутривенного и перорального введения, пульс-терапия метотрексатом и циклофосфамидом [1]. Однако у большинства больных эта терапия недостаточно эффективна с одной стороны и вызывает осложнения с другой. О чем свидетельствует приведенный ниже клинический случай.

Больная К. 5 лет наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с декабря 2005 г. Из анамнеза известно, что девочка от 1-й физиологической беременности. Роды срочные, со стимуляцией. Масса тела при рождении составила 3 500 г, длина тела — 54 см. Период новорожденности протекал без особенностей, раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. На грудном вскармливании находилась до 1 года 3 мес. Вакцинирована БЦЖ в роддоме, привита по календа-

Ye.I. Alexeyeva, S.S. Akulova, Ye.L. Semikina,
T.M. Bzarova, K.B. Isaeva

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

**Rituximab efficacy
in treating systemic juvenile
arthritis refractory
to traditional
immunosuppressant
and TNF- α blocker therapy**

THE ARTICLE DESCRIBES THE CLINICAL CASE OF A DIFFICULT SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS REFRACTORY TO TRADITIONAL IMMUNOSUPPRESSANT AND TNF- α BLOCKER THERAPY. THE DISEASE WAS CHARACTERIZED BY SUCH EXTRA-ARTICULATE MANIFESTATIONS AS FEVER, LYMPHADENOPATHY, HEPATOLYENOMEGALY, POLYORRHYMENTITIS, GENERALIZED JOINT AFFECTATION AND HIGH LABORATORY ACTIVITY INDICATORS (ESR, CRP). THE INCLUSION OF RITUXIMAB STIMULATED THE REMISSION OF SYSTEMIC MANIFESTATIONS AND THE JOINT SYNDROME, AS WELL AS NORMALIZED THE LABORATORY DISEASE ACTIVITY INDICATORS. THE THERAPEUTIC EFFECT DURATION WAS 22 WEEKS UPON THE INITIAL INFUSION OF RITUXIMAB. THE RESULTS DEMONSTRATE THAT RITUXIMAB IS A PROMISING MEDICATION FOR TREATING SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS CHILDREN.

KEY WORDS: CHILDREN, TREATMENT, RITUXIMAB, JUVENILE ARTHRITIS.

рю до 4 лет. Перенесенные заболевания — частые ОРИ, ангины. Наследственность неотягощена. Девочка больна с ноября 2004 г., когда после перенесенной ОРИ появилась припухлость коленных суставов и нарушение походки. После консультации хирурга было исключено травматическое поражение суставов ног, и ребенок был направлен к кардиоревматологу. После проведенного обследования был установлен диагноз «реактивный артрит». Девочка лечилась антибактериальными препаратами, НПВП, пункциями коленных суставов с введением глюкокортикоидов. Эффекта от лечения не было. Суставной синдром рецидивировал, по данным клинического анализа крови СОЭ выросла до 40 мм/ч. В течение 6 мес ребенку неоднократно проводились пункции суставов с введением глюкокортикоидов, эффект которых был кратковременным. В связи с этим с июня 2005 г. больной начали проводить пульс-терапию метилпреднизолоном и был назначен метотрексат в дозе 10 мг/м² поверхности тела в нед. Несмотря на проводимую терапию в ноябре 2005 г. у девочки развился генерализованный суставной синдром и продолжали рецидивировать системные проявления. Был назначен второй иммунодепрессант — циклоспорин в дозе 3 мг/кг массы тела. В декабре 2005 г. впервые поступила в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН. При поступлении состояние расценивалось как тяжелое, отмечалась фебрильная лихорадка, гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия, умеренное расширение границ относительной сердечной тупости, глухость тонов. Суставной синдром носил генерализованный характер, выявлялись выраженные экссудативные изменения в коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных, межфаланговых суставах кистей, их болезненность и нарушение функций, а также ограничение движений и болезненность в шейном отделе позвоночника, плечевых и тазобедренных суставах. Походка была нарушена, на пятках и носках ходила с трудом, не могла сесть на пятки. В клиническом анализе крови: СОЭ — 47 мм/ч, число лейкоцитов — 16×10^9 /л. Было выявлено повышение сывороточных концентраций СРБ до 1,56 мг% (норма — до 0,8 мг%), IgG — до 935 мг% (норма — 109–352 мг%). На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторных методов исследования девочки был установлен диагноз: «юношеский артрит с системным началом» (M08.2) (лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, полисерозит). Также была констатирована выраженная гормонозависимость, синдром Кушинга. На фоне парентерального введения глюкокортикостероидов у ребенка развился гипертрихоз, отложение жира на лице и груди, склонность к артериальной гипертензии. Девочка перестала расти. Учитывая раннее начало заболевания, признаки агрессивного течения ревматоидного процесса (полиартикулярный суставной синдром, поражение мелких суставов кистей, пролиферативные изменения с развитием контрактуры в правом коленном суставе, высокую иммунологическую активность, гормонозависимость, неэффективность лечения метотрексатом и циклоспорином), была начата биологическая терапия препаратом моноклональных антител к фактору некроза опухолей α (ФНО- α) — инфликсимабом, в дозе 100 мг/на введение (6,6 мг/кг массы тела) в сочетании с метотрексатом в дозе 10 мг/м² поверхности тела в нед и циклоспорином в дозе 4,11 мг/кг массы тела в сут. Инфликсимаб вводился по схеме 0, 2-я, 6-я нед, и далее каждые 8 нед. После первой инфузии препарата была отмечена положительная динамика: уменьшились экссудативные изменения и болевой синдром в пораженных сус-

тавах, вырос объем движений. Однако сохранялась болезненность и тугоподвижность в проксимальных межфаланговых суставах пальцев обеих кистей, болезненность при крайней сгибании — девочка не могла собрать пальцы кисти в кулак. На носках и пятках ходила свободно. Через 1 нед вновь выросла экссудация в коленных суставах, появились боль, утренняя скованность длительностью более 30 мин, субфебрилитет. В связи с нарастанием активности и функциональной недостаточности девочке вновь проводились пункции обоих коленных суставов с введением глюкокортикоидов. Эффект глюкокортикоидной терапии был недостаточным и нестойким. У ребенка сохранялись экстраартикулярные проявления, активный суставной синдром, нарастала инвалидизация и лабораторные показатели активности болезни: сывороточные концентрации ЦИК составляли 1651 мВ (норма 109–352 мВ), СРБ — 4(+) (норма — отрицательно). У девочки прогрессировала анемия, содержание гемоглобина в эритроцитах снизилось до 80 г/л, СОЭ выросла до 72 мм/ч, число тромбоцитов — до 927×10^9 /л. В марте 2006 г. при проведении третьего планового введения ингибитора ФНО- α , отмечалась аллергическая реакция (боли в животе, затруднение дыхания, кашель). Учитывая неэффективность блокаторов ФНО- α и развитие побочных реакций анти-ФНО терапия была прекращена. В связи с неэффективностью средних доз метотрексата, блокаторов ФНО- α , глюкокортикоидов для парентерального введения, девочке была начата пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в нед (30 мг в нед). Было проведено 11 инфузий метотрексата, с последующим переходом на внутримышечное введение препарата в дозе 30 мг/м² в нед (16 мг в нед). Продолжен прием циклоспорина в дозе 70 мг в сут (4,11 мг/кг массы тела в сут). На фоне проводимой терапии состояние оставалось нестабильным, суставной синдром продолжал рецидивировать, что потребовало внутрисуставного введения глюкокортикоидов. В сентябре 2006 г. число эритроцитов периферической крови снизилось до $2,5 \times 10^9$ /л. Нарастание эритропении было расценено как побочный эффект метотрексата, в связи с чем доза препарата снижена до 20 мг/м² в нед (12,5 мг в нед). В декабре 2006 г. девочка вновь поступила в отделение в тяжелом состоянии за счет генерализованного поражения суставов, выраженной интоксикации, лихорадки до 39°C. В клиническом анализе крови отмечалось снижение числа эритроцитов до $2,9 \times 10^9$ /л. Эритропению продолжали расценивать как побочный эффект терапии метотрексатом. В связи с этим проводилось снижение дозы препарата. На фоне снижения дозы иммунодепрессанта состояние еще более ухудшилось. Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности традиционной противоревматической терапии, включая блокаторы ФНО- α . У ребенка были все показания для назначения преднизолона для перорального приема. Однако выраженная зависимость ребенка от глюкокортикоидов для внутривенного и внутрисуставного введения, их кратковременный эффект, свидетельствовал о том, что пероральный прием преднизолона с одной стороны, скорее всего, будет недостаточно эффективен, а с другой вызовет неконтролируемую гормонозависимость, как у большинства детей, страдающих системным вариантом ювенильного артрита [3]. Пероральное назначение преднизолона будет сопровождаться у девочки не только гормонозависимостью, но и низкорослостью, о чем свидетельствует наличие факторов риска развития нанизма у этой пациентки, а именно: начало болезни в раннем возрасте, системный вариант ЮА, генерализованное пора-

жение суставов, высокая активность болезни, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, частое парентеральное введение глюкокортикоидов [1].

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

Каковы же были основания для выбора этого препарата? Необходимо отметить, что ранее считалось, что ключевым моментом в патогенезе заболевания являлась активация Т лимфоцитов и, как следствие, гиперпродукция провоспалительных цитокинов ФНО- α , интерлейкинов (ИЛ) 1, 6 и других). В настоящее время установлено, что значительную роль в иммунопатогенезе ревматоидного артрита 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 развитие системных проявлений, гиперпродукцию острофазовых белков (амилоид, СРБ, фибриноген), 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, 4–16]. Высокая активность В-клеток при ревматоидном артрите делает их мишенью для биологических препаратов. Особенно актуальной блокада В-клеток может быть для детей с системным вариантом заболевания, при котором ведущая роль отводится эффектам ИЛ 6, который избыточно продуцируется активированными Th2 и В лимфоцитами и индуцирует развитие лихорадки, синтез однофазовых белков, тромбоцитоз, костно-хрящевую деструкцию. Препаратом, который блокирует В-клетки, является ритуксимаб.

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 В лимфоцитов CD20+. Экспериментальные данные показали, что у больных, получивших курс терапии ритуксимабом, не отмечалось повышения частоты инфекционных осложнений [1, 4–16]. 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, 4–16].

Действие ритуксимаба заключается в выведении В лимфоцитов CD20+ посредством трех основных механизмов: комплемент-зависимой цитотоксичности, антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и индукции апоптоза [1, 4, 16]. В настоящее время в ряде клинических исследований была показана высокая эффективность ритуксимаба у взрослых больных ревматоидным артритом, резистентного к «стандартной» иммуносупрессивной терапии и терапии другими биологическими агентами — ингибито-

рами ФНО- α [6–16]. Результаты исследований показали, что ритуксимаб достоверно 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 показывают, что после трех курсов введения ритуксимаба частота инфузионных осложнений достоверно снижается более чем в 2 раза. Повторные курсы введения ритуксимаба также не вызывают у пациентов развития инфекционных осложнений, связанных с уменьшением сыровоточного уровня IgM [15]. В детской ревматологической практике опыта применения ритуксимаба практически нет. Однако, в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН уже есть опыт применения ритуксимаба у больных системным вариантом ювенильного артрита [16]. Более того, в наших исследованиях была показана неэффективность инфликсимаба у детей с системным вариантом заболевания [17]. Все вышеизложенное явилось основанием для назначения ритуксимаба больной К. в дозе 500 мг/ на введение по схеме 0, 2-я, 6-я нед. Назначение препарата было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. До начала терапии ритуксимабом у больной отмечался генерализованный суставной синдром, с поражением всех групп суставов, системные проявления заболевания, высокие клинические и лабораторные показатели активности болезни (табл., рис. 1а, 2а, 3а, 4а). Перед введением ритуксимаба проводилась инфузия глюкокортикоидов в дозе 100 мг. Во время первой инфузии ритуксимаба у девочки отмечались спастические боли в животе, которые купировались после инфузии антигистаминного препарата. В дальнейшем побочных реакций на введение препарата не отмечалось. Анализ темпов развития эффекта ритуксимаба показал, что ко второй неделе после первого введения девочка перестала лихорадить, стала более активной, купировались экссудативные изменения в суставах. К 6 нед от начала терапии полностью купировалась утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах. Значительно снизилась активность заболевания (табл.).

На момент выписки из отделения состояние девочки было расценено как удовлетворительное, системные проявления заболевания не рецидивировали. Дома состояние ребенка также оставалось стабильным, не болела, обострений суставного синдрома не отмечалось. Девочка продолжала лечиться циклоспорином в суточной дозе 70 мг массы тела в сут (4,3 мг/кг в сут) и метотрексатом в дозе 10 мг/нед (15 мг/м² поверхности тела в нед). Через 16 нед ребенок вновь поступил в клинику для проведения контрольного обследования и проведения повторного курса терапии ритуксимабом. При поступлении состояние было расценено как удовлетворительное. Ребенок был активен, чувствовал себя хорошо. Масса тела составила 16 кг, длина тела — 104,5 см (девочка выросла на 4,5 см за 16 нед).

При обследовании патологии со стороны суставов и внутренних органов выявлено не было. Объем движений во всех группах суставов был полный, движения безболезненные (рис. 1б, 2б, 3б, 4б). Девочка свободно ходила на цыпочках и пятках, легко собирала пальцы в кулак, сяди-

Рис. 1а. Внешний вид больной до лечения ритуксимабом.

Экссудативные изменения в коленных голеностопных суставах, вальгусная деформация голеней, синдром Кушинга

Рис. 1б. Внешний вид больной через 22 нед после курса лечения ритуксимабом. Отсутствие экссудативных изменений в суставах. Синдром Кушинга и вальгусная деформация голеней не определяются



лась на корточки. При наклоне вперед доставала руками до пола. Утренней скованности не было. У ребенка нормализовались лабораторные показатели активности болезни (табл.).

Контроль эффективности ритуксимаба осуществлялся не только по клиническим и лабораторным показателям активности, но и по содержанию В лимфоцитов CD19+ и CD 20+ в крови и в синовиальной жидкости. В динамике оценивалось только содержание CD19+ и CD20+ В лимфоцитов в крови, так как уже ко второй инфузии препарата полностью купировались островоспалительные изменения в коленных суставах и синовиальную жидкость не представлялось возможным получить. До начала терапии ритуксимабом доля В лимфоцитов CD19+ в крови составляла 4% от общего числа лимфоцитов, CD20+ — 5% (норма — 10–20% по данным клинико-гематологической лаборатории Научного центра здоровья детей РАМН). Изначально низкий уровень клеток, вероятно, связан с длительно проводимой комбинированной иммуносупрессивной терапией циклоспорином и метотрексатом. В синовиальной жидкости доля В лимфоцитов CD19+ составило 6%, а В лимфоцитов CD20+ — 8% от их общего числа, что выше, чем в крови и свидетельствует о преимущественной локализации В-клеток в синовиальной жидкости. Уже после первой инфузии ритуксимаба отмечена практически полная элиминация данных популяций В лимфоцитов из периферического кровотока (0 и 1% клеток соответственно). К третьему введению препарата, а также через 16 нед после третьей инфузии, В лимфоциты крови с фенотипом CD19+ и CD20+ не определялись. Анализ полученных данных показал, что практически полное отсутствие CD19+ и CD20+ популяций В-клеток в периферической крови коррелировало со значительным улучшением как клинического состояния девочки (купировались системные проявления заболевания, утренняя скованность, экссудативные изменения в суставах) так и выраженным снижением лабораторных показателей активности болезни, что совпадает с данными других авторов [4–15, 18]. Таким образом, анализ представленного клинического случая еще раз подтверждает, что системный вариант ювенильного артрита характеризуется очень тяжелым непрерывно рецидивирующим течением, генерализованным поражением суставов, быстрым развитием инвалид-

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей ювенильного артрита с системным началом у больной К. на фоне терапии ритуксимабом

Показатели	До введения ритуксимаба	Через 6 нед после терапии ритуксимабом	Через 22 нед после терапии ритуксимабом
Системные проявления	Лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия	Нет	Нет
Длительность утренней скованности, мин	45	Нет	Нет
Число активных суставов (с болью, скованностью, экссудацией)	10	2	0
Субъективная оценка активности заболевания (баллы) по ВАШ (min 0 — max 10 баллов)	9	4	0
Субъективная оценка боли (баллы) по ВАШ (min 0 — max 10 баллов)	7	0	0
Функциональная активность больного, баллы	50	2	0
Индекс активности DAS 4	3,32	1,93	0,8
СОЭ, мм/ч	70	24	6
ЦИК, мВ	1154	930	345
СРБ, мг%	34	0,74	0,1
IgG, мг%	1290	1240	470

Примечание:

ВАШ — визуально-аналоговая шкала.

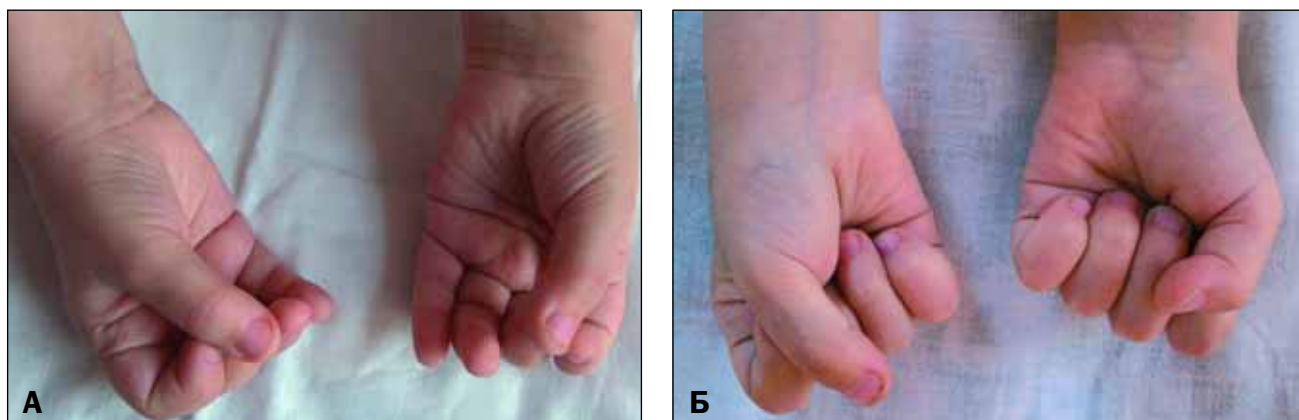
Рис. 2а, б. Функциональная способность шейного отдела позвоночника до (а) и через 22 нед после начала терапии ритуксимабом (б)



Рис. 3а, б. Функциональная способность лучезапястных суставов до (а) и через 22 нед после начала лечения ритуксимабом (б)



Рис. 4а, б. Функциональная способность в межфаланговых суставах пальцев кисти до (а) и через 22 нед после начала лечения ритуксимабом (б)



Исторический прорыв в лечении ревматоидного артрита

2006



1475 – Леонардо да Винчи сделал эскиз винтового летательного аппарата



1905 – Альберт Эйнштейн создал частную теорию относительности



1953 – Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик открыли структуру ДНК



1961 – Юрий Гагарин совершил первый полет в космос



Новая страница в истории

МАБТЕРА®
— РИТУКСИМАБ —



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 125445 Москва, ул. Смольная, 24Д
Бизнес-центр «Меридиан»
Тел.: +7 (495) 258-27-77
Факс.: +7 (495) 258-27-71
www.roche.ru

ности, гормонозависимостью и торпидностью к традиционным иммунодепрессантам и блокаторам ФНО- α . Вместе с тем, решение переключиться на лечение биологическим агентом — химерными антителами к CD20 В лимфоцитов себя оправдало. Терапия ритуксимабом индуцировала у ребенка ремиссию системных проявлений и суставного синдрома, обеспечила полное восстановление функции во всех группах суставов, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности, преодоление гормонозависимости. У девочки нивелировались все признаки медикаментозного синдрома Кушинга, который развился на фоне внутривенного и внутрисуставного введения глюкокортикоидов. Также возобновился процесс

роста ребенка. Одним из самых существенных эффектов ритуксимаба явился отказ от назначения преднизолона для перорального приема.

Умеренные побочные реакции на введение препарата наблюдались лишь при первой инфузии. Последующие инфузии прошли без осложнений.

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что ритуксимаб может быть перспективным препаратом для лечения детей с системным вариантом ювенильного артрита. Однако для разработки протокола лечения необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности ритуксимаба у репрезентативного контингента больных.

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 общей редакцией академика РАМН, профессора Баранова А.А. — М., 2007. — С. 325–339.
2. Martini G., Zulian F. Juvenile idiopathic arthritis: current and future treatment option // Expert Opin. Pharmacother. — 2006. — V. 7, № 4. — P. 387–399.
3. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // Вопр. совр. педиатр. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 13–18.
4. Johnson P., Glennie M. The mechanism of action of rituximab in the elimination of tumor cells // Semin. Oncol. — 2003 (Suppl. 2) . — V. 30. — P. 3–8.
5. Насонов Е.Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) // Русс. мед. журнал. — 2006. — Т. 4, № 25. — С. 1–4.
6. Edwards J.C.W., 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 MJ, Edwards JCW, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — № 61. — P. 883–888.
8. De Vita S., Zaja F., Sacco S., De Candia A., Fanin R., Ferraccioli G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2002. — № 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. — № 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. — № 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. — № 48. — P. 2146–2154.
12. Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител в В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите // Клин. фармакол. терапия. — 2006. — № 1–5. — С. 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. — № 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 IIB randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial // Arthritis Rheum. — 2006. — № 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., Акулова С.С. Опыт применения ритуксимаба у больной с системным ювенильным ревматоидным артритом // Вопр. совр. педиатр. — 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 // Вопр. совр. педиатр. — 2006. — Т. 2, № 2. — С. 20–30.
18. Reparón-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. — № 44. — P. 2029–2037.

Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины



Бернард Лаун

Бернард Лаун — уроженец Литвы, выпускник Майнского университета и медицинского института при Университете Джона Хопкинса. В 1960 г. Бернард Лаун разработал свой первый дефибриллятор постоянного тока. В 1962 г. он вместе с соавторами описал применение однофазной дефибрилляции для купирования фибрилляции желудочков у животных и синхронизированной дефибрилляции с такой же формой волны для лечения желудочковых тахикардий у человека. Впервые организовал блок интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда, оснащенный специальным оборудованием, позволяющим осуществлять постоянный контроль за деятельностью сердца и дыхания. Лауном же был предложен и метод кардиоверсии — использование синхронизированных с сердечным циклом электрических разрядов для лечения тахикар-

дий. В 1973–1981 гг. был координатором совместных советско-американских исследований по проблеме «Внезапная смерть».

В 1980 г. Лаун стал инициатором организации всемирного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны» и его сопредседателем (вместе с Е.И. Чазовым). В октябре 1985 г. Норвежский нобелевский комитет объявил, что это движение удостоено Нобелевской премии мира: «Эта организация принесла человечеству значительную пользу, распространяя авторитетную информацию и способствуя осознанию катастрофических последствий ядерного конфликта. Комитет убежден, что это в свою очередь усилит движение общечеловечности за полное запрещение ядерного оружия и решительный сдвиг в пользу здравоохранения и других гуманитарных нужд».

Т.М. Бзарова, Е.И. Алексеева, С.С. Акулова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Случай Эпштейна–Барр вирусной инфекции, протекавшей под маской системного варианта ювенильного ревматоидного артрита

В СТАТЬЕ ПРИВОДИТСЯ ОПИСАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ЭПШТЕЙНА–БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПОД МАСКОЙ СИСТЕМНОГО ВАРИАНТА ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ВКЛЮЧАЛИ ЛИХОРАДКУ, СЫПЬ, ЛИМФАДЕНОПАТИЮ, ГЕПАТОМЕГАЛИЮ, ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫЙ СУСТАВНОЙ СИНДРОМ И ВЫСОКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ. СЕРОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫЯВИЛО АНТИТЕЛА К ВИРУСУ ЭПШТЕЙНА–БАРР В ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТИТРАХ, ЧТО ПОЗВОЛИЛО ВЕРИФИЦИРОВАТЬ ДИАГНОЗ. РЕБЕНКУ ПРОВОДИЛОСЬ ЛЕЧЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОМ ЧЕЛОВЕКА С ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ АНТИТЕЛ К ЦИТОМЕГАЛОВИРУСУ, КОТОРЫЙ ИНДУЦИРОВАЛ РЕМИССИЮ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ, СУСТАВНОГО СИНДРОМА, ЧТО СОПРОВОЖДАЛОСЬ НОРМАЛИЗАЦИЕЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ, СНИЖЕНИЕМ ТИТРА АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ЭПШТЕЙНА–БАРР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ, ВНУТРИВЕННЫЙ ИММУНОГЛОБУЛИН, АЛЛЕРГОСЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ВИРУС ЭПШТЕЙНА–БАРР.

101

Контактная информация:

Бзарова Татьяна Маратовна,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отделения
ревматологии Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-14-94
Статья поступила 07.02.2007 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

Системный вариант ювенильного ревматоидного артрита характеризуется лихорадкой, пятнисто-папулезными высыпаниями на коже, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, полисерозитом, кардитом, пневмонитом, лейкоцитозом, анемией, ускорением СОЭ. Суставной синдром может проявляться артралгиями, а также нестойким артритом с преобладанием экссудативных проявлений в суставах [1, 2]. Наиболее трудно верифицировать диагноз в дебюте болезни, когда ведущими в клинической картине являются экстраартикулярные проявления, артралгии и нестойкий суставной синдром.

В подобной ситуации нередко выставляется диагноз аллергосептического синдрома или аллергосепсиса Висслера–Фанкони.

Аллергосептический синдром известен с середины XX столетия. Впервые симптомокомплекс был описан Н. Wissler в 1943 г., а позже G. Fanconi [3, 4]. Благодаря клиническому сходству с сепсисом он получил название аллергического субсепсиса. В литературе наиболее часто встречаются термины: аллергосепсис, синдром Висслера–Фанкони, субсепсис Висслера–Фанкони, системная форма ювенильного ревматоидного артрита с отсроченным суставным синдромом, ревматоидоподобное заболевание [5, 6].

В тоже время аллергосептический синдром может развиваться не только при ревматоидном артрите, но и при других заболеваниях, например, бактериаль-

T.M. Bzarova, Ye.I. Alekseyeva, S.S. Akulova

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

**A case of Epstein–Barr viral
infection proceeded under
the mask of the systemic
variant of the juvenile
rheumatoid arthritis**

THE ARTICLE DESCRIBES THE TREATMENT OF EPSTEIN–BARR VIRAL INFECTION UNDER THE MASK OF THE SYSTEMIC VARIANT OF THE JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS. THE CLINICAL PRESENTATIONS OF THE DISEASE INCLUDED FEVER, RASH, LYMPHADENOPATHY, HEPATOMEGALY, POLYARTICULAR SYNDROME AND HIGH LAB ACTIVITY INDICES. THE SEROLOGIC RESEARCH UNCOVERED THE ANTIBODIES TO THE EPSTEIN–BARR VIRUS IN DIAGNOSTIC TITERS, WHICH ALLOWED THE RESEARCHERS TO VERIFY THE DIAGNOSIS. A CHILD UNDERWENT THE TREATMENT WITH THE IMMUNOGLOBULIN OF A MAN WITH THE HIGH CONCENTRATION OF ANTIBODIES TO CYTOMEGALOVIRUS, WHICH INDUCED THE REMISSION OF THE SYSTEMIC REPRESENTATIONS, ARTICULAR SYNDROME ACCOMPANIED BY NORMALIZATION OF THE LAB ACTIVITY INDICES AND REDUCTION OF THE ANTIBODY TITERS TOWARDS THE EPSTEIN–BARR VIRUS.

KEY WORDS: CHILDREN, TREATMENT, IMMUNE GLOBULIN INTRAVENOUS, SEPTIC SYNDROME, EPSTEIN–BARR VIRUS.

ном или грибковом сепсисе, иерсиниозе и псевдотуберкулезе, токсоплазмозе, бруцеллезе, мононуклеозе [7–10]. Известно более 17 вирусов, способных вызывать развитие синдрома аллергосепсиса, в том числе вирусы гепатитов В и С, Эпштейна–Барр, Коксаки, герпеса 1-го и 2-го типа, краснухи и др. [11, 12]. Данный симптомокомплекс может быть проявлением онкологических и гематологических заболеваний (лейкоз, лимфогранулематоз, нейробластома, злокачественная фиброгистиоцитома и другие новообразования) [13]. С аллергосептического синдрома могут дебютировать болезни, входящие в группу системных поражений соединительной ткани, такие как системная красная волчанка, ювенильный дерматополимиозит, системные васкулиты (узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, геморрагический васкулит) [14, 15]. Клинические проявления аллергосептического синдрома отмечаются при хронических воспалительных заболеваниях кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), периодической болезни или средиземноморской лихорадке [16, 17].

Учитывая вышеизложенное, дифференциальная диагностика аллергосептического синдрома представляет определенные трудности, с которыми мы столкнулись при ее проведении у больного С., поступившего в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

Больной С. 8 лет поступил в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН в мае 2006 г. с жалобами на периодическую лихорадку до 38°C, отечность кистей, чувство скованности в мелких суставах кистей в утренние часы и нарушение походки.

Из анамнеза известно, что мальчик от четвертой беременности, протекавшей с токсикозом первой половины. Родился в срок с массой тела 3370 г, длиной тела — 56 см. Закричал сразу. К груди был приложен на первые сутки, на грудном вскармливании находился до возраста 3,5 мес. Раннее физическое и психомоторное развитие — без особенностей. Прививался по календарю, реакция Манту проводилась в июне 2005 г. — отрицательная. До 2006 г. редко болел острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Наследственность отягощена заболеваниями сердечно-сосудистой системы (у матери, тети и бабушки — артериальная гипертензия). Обращает на себя внимание тот факт, что старшая сестра мальчика является носителем вируса Эпштейна–Барр.

Ребенок заболел в марте 2006 г., когда появились фебрильная лихорадка и умеренные катаральные явления. Мальчику был назначен амоксициллин, который он принимал в течение 5 дней. На 5 сут антибактериальной терапии на коже туловища появилась мелкоточечная сыпь, купировавшаяся самостоятельно.

Через месяц у ребенка нарушились походка — при ходьбе «подволакивал» правую ногу. Родители обратились в поликлинику по месту жительства, где был выставлен диагноз: «Боли роста».

Через неделю у ребенка вновь появилось повышение температуры тела до субфебрильных цифр, сухой кашель. Состояние было расценено как ОРИ и начата антибактериальная терапия азитромицином. Несмотря на проводимое лечение, субфебрильная температура сохранялась с периодическими подъемами до фебрильных цифр, появилась отечность кистей и стоп, преимущественно в области пальцев, и значительное затруднение движений в суставах. Ребенок был госпитализирован в инфекционное отделение одной из московских больниц. При поступлении его состояние было расценено как среднетяжелое, самочувствие страдало незначительно. При осмотре выявля-

лись пастозность нижней трети обоих предплечий, выраженный отек кистей и стоп, ограничение подвижности суставов кистей, без болевого синдрома. Катаральных явлений не было, но отмечался периодический влажный кашель. В клиническом анализе крови: повышение СОЭ до 18 мм/ч. Была проведена рентгенография органов грудной клетки. Убедительных данных за наличие очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Учитывая наличие лихорадки и влажного кашля, была начата терапия цефазолином для внутримышечного введения. Кроме того, мальчик получал диклофенак *per os*, местно — на область суставов кистей и стоп — мазь с индометацином.

Несмотря на проводимую терапию сохранялись кашель, фебрильная лихорадка, нарушение функции мелких суставов кисти, нарушение походки, отеки, периодически отмечалась гиперемия в области межфаланговых суставов обеих кистей. В клиническом анализе крови отмечено ускорение СОЭ до 30 мм/ч.

Через несколько дней состояние мальчика ухудшилось, появились боли в горле, затруднение глотания. При осмотре выявлялась гиперемия задней стенки глотки, рыхлые увеличенные миндалины с казеозными массами в лакунах. На высоте лихорадки отмечались мелкопятнистая сыпь и боль в мелких суставах кистей.

При исследовании клеточного и гуморального звеньев иммунитета были выявлены лейкопения, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, снижение уровня интерферона.

У ребенка были исключены такие заболевания, как гемобластоз, вирусные гепатиты В и С, трихинеллез, токсокароз, иерсиниоз, псевдотуберкулез, коклюш, паракклюш, гельминтозы, сепсис, цитомегаловирусная инфекция, инфекция, вызванная вирусом герпеса 1-го и 2-го типов.

Вместе с тем были выявлены антитела классов IgM и IgG к вирусу Эпштейна–Барр качественным методом в сыворотке крови. Ребенок получил курс лечения ацикловиром. Эффекта от терапии не было.

Несмотря на отсутствие данных о бактериальной инфекции проводилась антибактериальная терапия препаратами аминогликозидового и цефалоспоринового ряда. Мальчик также получал антигистаминные средства, инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами, нестероидные противовоспалительные препараты, симптоматическую терапию. Вводились препараты внутривенного иммуноглобулина как стандартные, так и IgA, IgM-содержащими. Суммарная доза иммуноглобулина составила 20 г на курс.

Однако эффекта от лечения не было. Мальчик продолжал лихорадить, сохранялись лимфаденопатия, экссудативные изменения в кистях и стопах, нарастали лабораторные показатели активности заболевания. Был заподозрен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, системная форма», и для дальнейшего обследования и проведения лечения мальчик был направлен в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН, куда он и поступил 29 мая 2006 г. При осмотре состояние расценено как состояние средней тяжести. Лихорадит до 38°C. На коже груди, живота, спины отмечалась пятнисто-папулезная сыпь. Пальпируются множественные подчелюстные, переднешейные, заднешейные, подмышечные лимфоузлы мягко-эластической консистенции, не спаянные между собой и подлежащими тканями, подвижные, безболезненные, размером до 0,8–1,2 см. В легких дыхание везикулярное, проводится

равномерно во все отделы, хрипы не выслушиваются. Границы относительной сердечной тупости: правая — правый край грудины, верхняя — 2 ребро, левая — по левой среднеключичной линии. ЧСС — 90 ударов в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные, выслушивается негрубый систолический шум на основании сердца и вдоль левого края грудины. АД на левой руке — 110/60 мм рт. ст. Appetit сохранен. Язык обложен беловатым налетом. Живот — обычной формы, симметричный, равномерно всеми отделами участвует в акте дыхания; мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает на +1,0 см из-под края реберной дуги, край безболезненный при пальпации. Селезенка не пальпируется. Мочепуспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания — отрицательный с обеих сторон. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Отмечается нарушение походки — прихрамывание на правую ногу, на боль ребенок не жалуется. Также выявлена припухлость в лучезапястных суставах, мелких суставах пальцев кистей (рис. 1а) и стоп. Ограничены движения в лучезапястных, пястно-фаланговых и межфаланговых суставах (рис. 2а). Мальчик не может собрать пальцы в кулак (рис. 3а), на цыпочках ходит с трудом. В клиническом анализе крови от 31.05.2006 г.: Нв — 116 г/л, эритроциты — $4,19 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $11,7 \times 10^9$ /л, из них: палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 48%, лимфоциты — 45%, эозинофилы — 1%, моноциты — 4%; тромбоциты — 312×10^9 /л, СОЭ — 50 мм/ч. Время кровотечения — 0 с, время свертыва-

ния — 3 мин 30 с. Биохимический анализ крови от 31.05.2006 г. — без патологии. Иммунологический анализ крови от 31.05.2006 г.: IgG — 1795 мг% (норма — 1035–1100 мг%), IgM — 105 мг% (норма — 90–111 мг%), IgA — 186 мг% (норма — 143–149 мг%), циркулирующие иммунные комплексы — 732 мВ (норма — 109–352 мВ), ревматоидный фактор — отрицательный, С-реактивный белок — отрицательный. Антитела к двуспиральной ДНК, антицитоплазматические антитела не выявляются, антинуклеарный фактор — отрицательный.

Несмотря на то, что ребенок был направлен с диагнозом ювенильный ревматоидный артрит, а при осмотре у него выявлялись воспалительные изменения в суставах и нарушение функций, диагноз вызывал сомнения.

На себя обращали внимание следующие данные:

- наличие у сестры подтвержденной Эпштейна–Барр вирусной инфекции;
- постоянное наличие у ребенка катаральных явлений в виде кашля и гиперемии зева;
- эпизод ангины с наложениями на миндалины, сопровождавшийся обострением суставного синдрома;
- отеки в области нижней трети голени и стоп, а также предплечий и кистей, что не типично для ювенильного ревматоидного артрита;
- наличие лимфоцитоза до 45% в лейкоцитарной формуле (для ЮРА характерен нейтрофильный сдвиг в лейкоцитарной формуле);
- отсутствие на рентгенограмме коленных суставов и костей стоп изменений в виде эпифизарного остеопоро-



ИММУНОГЛОБУЛИНЫ ФИРМЫ «БИОТЕСТ ФАРМА ГмБХ», Германия

Немецкое качество — залог гарантированной вирусобезопасности и высокой эффективности.



За дополнительной информацией обращайтесь:

Представительство
«Биотест
Фарма ГмБХ»
в России

117997 Москва,
ул. Вавилова,
д. 69, офис 411
Тел.: (495) 938 23 43
Факс: (495) 938 23 41

ПЕНТАГЛОБИН

Первый и единственный поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека для внутривенного введения, обогащенный IgM

Ещё один шанс выживания при сепсисе и септическом шоке

ИНТРАГЛОБИН

Стандартный поливалентный IgG-препарат в виде готового 5% раствора для внутривенного введения

Единственный стандартный иммуноглобулин с пятью ступенями вирусиактивации

НЕОЦИТОТЕКТ

Первый и единственный внутривенно переносимый анти-ЦМВ-гипериммуноглобулин (содержание антител к вирусу цитомегалии минимум 100 ME)

Единственная возможность терапии и профилактики цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин, новорожденных и детей раннего возраста

НЕОГЕПАТЕКТ

Первый внутривенно переносимый иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения (содержание антител к гепатиту В минимум 50 ME)

Стратегия немедленной защиты от гепатита В

за, типичного для ранних стадий ревматоидного артрита, по данным.

Учитывая вышеизложенное, было принято решение исключить наличие бактериальных инфекций, которые также могут быть этиологическим фактором развития артрита.

Бактериальные инфекции были исключены, о чем свидетельствуют: отрицательный прокальцитонинный тест (менее 0,5), отрицательные результаты посева крови, мочи, слизи на флору, серологических исследований на бактерии кишечной группы — иерсинии O3, O9, сальмонеллезный комплекс, псевдотуберкулез, дизентерия Зонне, Флекснера, Ньюкастла и токсоплазмоз.

Учитывая семейный анамнез, особенности течения заболевания, данные серологического обследования в инфекционном отделении у ребенка была заподозрена Эпштейна–Барр вирусная инфекция (ВЭБ). Она может протекать под маской системного варианта ювенильного ревматоидного артрита и, как правило, проявляется слабостью, потливостью, нередко — болями в мышцах и суставах, наличием кожных высыпаний, кашлем. Пациент может жаловаться на затруднение носового дыхания, дискомфорт в горле, боли, тяжесть в правом подреберье, головные боли, головокружение. Нередко наблюдаются эмоциональная лабильность, депрессивные расстройства, нарушение сна, снижение памяти, внимания, интеллекта. Для ВЭБ-инфекции характерны субфебрильная температура тела, увеличение лимфоузлов, гепатоспленомегалия различной степени выраженности. Возможно поражение центральной и периферической нервной системы (развитие менингита, энцефалита, мозжечковой атаксии, полирадикулоневритов) и других внутренних органов (развитие миокардита, гломерулонефрита, лимфоцитарного интерстициального пневмонита, тяжелых форм гепатита). Генерализованные формы ВЭБ-инфекции нередко заканчиваются летальным исходом [18].

Возможно несколько вариантов течения ВЭБ-инфекции:

- выздоровление (ДНК вируса можно выявить только при специальном исследовании в единичных В-лимфоцитах или эпителиальных клетках);
- бессимптомное вирусоносительство или латентная инфекция (вирус определяется в слюне или лимфоцитах при чувствительности метода ПЦР 10 копий в пробе);
- хроническая рецидивирующая инфекция: а) хроническая активная ВЭБ-инфекция по типу хронического инфекционного мононуклеоза; б) генерализованная форма хронической активной ВЭБ-инфекции с поражением ЦНС, миокарда, почек и других органов и систем; в) ВЭБ-ассоциированный гемофагоцитарный синдром; г) стертые или атипичные формы ВЭБ-инфекции: длительный субфебрилитет неясного генеза, клиника вторичного иммунодефицита — рецидивирующие бактериальные, грибковые, часто микст-инфекции респираторного и желудочно-кишечного тракта, фурункулез и другие проявления;
- развитие онкологического (лимфопролиферативного) процесса (множественные поликлональные лимфомы, назофарингеальная карцинома, лейкоплакии языка и слизистых ротовой полости, рак желудка и кишечника и др.);
- развитие аутоиммунного заболевания — системной красной волчанки, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена и др. (следует отметить, что две последние группы заболеваний могут развиваться через большой промежуток времени после инфицирования);
- ВЭБ-инфекция может играть важную роль в возникновении синдрома хронической усталости [19].

Для постановки диагноза ВЭБ-инфекции необходимо исследование иммунного статуса (противовирусного иммунитета), выявление ДНК в различных средах организма методом ПЦР в динамике, серологические исследования методом ИФА. Повышение титров антител к антигенам вируса является критерием наличия инфекционного процесса в настоящее время или свидетельством контакта с инфекцией в прошлом. При острой ВЭБ-инфекции, в зависимости от стадии болезни, в крови определяются разные классы антител к антигенам вируса, происходит смена «ранних» антител на «поздние». Специфические IgM-антитела появляются в острой фазе заболевания или в период обострения и через 4–6 нед, как правило, исчезают. IgG-антитела к раннему антигену EA (ранние) также появляются в острой фазе, являются маркерами активной репликации вируса и при выздоровлении их титр снижается за 3–6 мес. IgG-антитела к капсидному антигену VCA (ранние) определяются в остром периоде с максимальной концентрацией ко 2–4-й нед, затем их содержание снижается, и пороговый уровень сохраняется длительное время. IgG-антитела к ядерному антигену EBNA выявляются спустя 2–4 мес после острой фазы, и их выработка сохраняется в течение всей жизни.

У больного С. обследование на наличие ВЭБ-инфекции от 03.06.06 г. выявило наличие ДНК вируса в слюне. Серологическое исследование сыворотки крови на антитела к вирусу Эпштейна–Барр методом ИФА от 03.06.06 г. обнаружило высокие титры антител к вирусу в сыворотке крови: IgM-антитела к капсидному антигену (VCA) — положительные (норма — отрицательные), IgG-антитела к ядерному антигену (EBNA) — 120 Ед (норма до 10 Ед), IgG-антитела к раннему антигену (EA) — 7,4 Ед (норма до 1,0 Ед). Исследование интерферонового статуса: нарушение интерферогенеза, о чем свидетельствовало снижение сывороточной концентрации (сывороточный интерферон 2,00 Ед/мл (2–8 Ед/мл)), альфа-интерферона — до 160 Ед/мл (360–640 Ед/мл), гамма-интерферона — до 16 Ед/мл (64–128 Ед/мл).

Таким образом, после проведения полного лабораторно-инструментального обследования были выявлены умеренные лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение сывороточных уровней IgG, IgA, циркулирующих иммунных комплексов, антиген и антитела к вирусу Эпштейна–Барр. Учитывая наличие лихорадки, сыпи, лимфаденопатии, гепатомегалии, припухлости и ограничения движений в суставах, а также данные лабораторно-инструментального обследования, мальчику был выставлен диагноз: Эпштейна–Барр вирусная инфекция, затяжное течение.

Лечение больных с хронической ВЭБ-инфекцией является комплексным, проводится под контролем лабораторных показателей и включает применение препаратов аномальных нуклеотидов, иммунокорректоров, заместительных иммуноотропных препаратов, симптоматических средств, а в ряде случаев глюкокортикоидных гормонов [20].

Препараты внутривенного иммуноглобулина применяются с заместительной целью, что обеспечивается содержащимися в препарате антителами к суперагентам различных микроорганизмов, которые способны индуцировать развитие аутоиммунных и токсических реакций, так и с целью достижения иммуносупрессии — иммуноподавляющее действие внутривенного иммуноглобулина проявляется подавлением воспаления за счет регуляции гиперактивных клеток, обеспечением контроля над продукцией аутоантител, стимуляцией пролиферации клеток. Внутривенный иммуноглобулин также обеспечивает защиту от

нежелательного разрушения клеток аутоантителами посредством блокады рецепторов на иммунокомпетентных клетках, способствует элиминации циркулирующих иммунных комплексов и препятствует их отложению [21]. Препараты внутривенного иммуноглобулина широко используются в педиатрической практике. Они подразделяются на три группы:

I группа — стандартные препараты внутривенного иммуноглобулина, содержащие в основном IgG;

II группа — обогащенные препараты внутривенного иммуноглобулина, содержащие антитела классов IgG, IgM, IgA против патогенных вирусов и бактерий;

III группа — стандартные специфические (гипериммунные) препараты внутривенного иммуноглобулина, также содержащие в основном антитела класса IgG и характеризующиеся существенно более высоким содержанием противовирусных антител.

К третьей группе препаратов относится Цитотект (Биотест-Фарма, Германия), который содержит большие концентрации антител, нейтрализующих цитомегаловирус, а также вирусы Эпштейна–Барр и простого герпеса. Специфические нейтрализующие антитела действуют экстраклеточно и связываются с гликопротеинами поверхности вируса. Таким образом, нейтрализуются свободный вирус и вирус, выходящий из клетки, то есть еще связанный с клеткой вирус. Нейтрализованные вирусы выводятся почками.

В нашем случае, несмотря на то, что в стационаре по месту жительства мальчику проводилось лечение ацикловиром и препаратами внутривенного иммуноглобулина как стандартными, так и IgA, IgM-содержащими, состояние его оставалось достаточно тяжелым, продолжали рецидивировать системные проявления, нарастали лабораторные показатели активности заболевания.

В связи с этим в отделении было принято решение о проведении мальчику лечения препаратом внутривенного иммуноглобулина с повышенным содержанием антител против цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр — цитотектом. Было проведено две инфузии препарата по 40 мл в течение двух последовательных дней (80 мл на курс). Побочных реакций во время инфузий препарата не было.

Также в связи с риском повторного инфицирования пациента, был проведен курс лечения противовирусным препаратом (ацикловиром) сестры мальчика, являющейся носителем вируса Эпштейна–Барр.

Анализ темпов развития эффекта проводимого лечения показал, что через 1 нед после введения препарата у мальчика купировались системные проявления, прекратились подъемы температуры и высыпания, через 3 нед нормализовались размеры и число пальпируемых периферических лимфатических узлов, и размеры печени.

Значительно уменьшились воспалительные изменения, и вырос объем движений в лучезапястных суставах, мелких суставах кистей (рис. 16, 26), стоп. Мальчик начал хорошо собирать пальцы в кулак (рис. 36), свободно ходить на цыпочках, пятках. Улучшился эмоциональный фон ребенка. По данным УЗИ брюшной полости нормализовались размеры печени.

В этот же период наблюдалась положительная динамика со стороны лабораторных показателей: СОЭ снизилась до 4 мм/ч, сывороточные концентрации IgG до 1326 мг% (норма — 1035–1100 мг%), IgM — до 80 мг% (норма — 90–111 мг%), IgA — до 152 мг% (норма — 143–149 мг%), циркулирующих иммунных комплексов до 328 мВ (норма — 109–352 мВ). Нормализовался сывороточный уровень С-реактивного белка.

Через 2 мес от начала терапии специфическим внутривенным иммуноглобулином удалось добиться подавления вирусной репликации, о чем свидетельствует отсутствие ДНК вируса Эпштейна–Барр в крови и слюне по данным ПЦР от 08.08.06 г.; отсутствие антител класса IgM к капсидному антигену (VCA), снижение содержания IgG-антител к ядерному антигену (EBNA) до 24 Ед (норма до 10 Ед) и IgG-антител к раннему антигену (EA) до 2,0 Ед (норма до 1,0 Ед) по данным ИФА от 08.07.06 г. Полностью нормализовались показатели интерфероновой статус — о чем свидетельствует нарастание и нормализация сывороточного уровня альфа-интерферона до и после 320 Ед/мл (360–640 Ед/мл), и концентрация гамма-интерферона сохранялась на прежнем уровне 16 Ед/мл при норме 64–128 Ед/мл.

С июля 2006 г. по настоящее время состояние мальчика остается удовлетворительным, системные проявления не рецидивируют, суставной синдром вне обострения, лабораторные показатели сохраняются в пределах возрастной нормы.

Анализ терапевтической эффективности проведенного лечения у мальчика с затяжным течением Эпштейна–Барр вирусной инфекции, резистентной к стандартной противовирусной терапии с использованием аномальных нуклеотидов и стандартных и IgA, IgM-содержащих иммуноглобулинов, показал, что использование специфического препарата внутривенного иммуноглобулина с повышенным содержанием противовирусных антител индуцировало развитие у ребенка клинико-лабораторной ремиссии через месяц после курса лечения.

Таким образом, представленный клинический случай еще раз продемонстрировал, что под маской системного варианта ювенильного ревматоидного артрита могут протекать различные заболевания, в частности ВЭБ-инфекция. Для правильной постановки диагноза необходим тщательный анализ раннего и семейного анамнеза, а также

Рис. 1а. Припухлость пястно-фаланговых и межфаланговых суставов кистей



Рис. 1б. Купировались припухлость лучезапястных и мелких суставов кистей



Рис. 2а. Ограничение движений в лучезапястных и мелких суставах кистей (не может выпрямить локти)

Рис. 2б. Восстановился объем движений в лучезапястных и мелких суставах кистей



Рис. 3а. Ребенок не может собрать пальцы в кулак



анамнеза болезни и особенностей ее течения. Прежде чем выставить диагноз ювенильного ревматоидного артрита необходимо обязательно провести очень тщательное обследование, в данном случае вирусологическое, и исключить или подтвердить болезни, которые могут протекать под маской ювенильного ревматоидного артрита.

Правильная постановка диагноза является залогом проведения адекватной патогенетической и этиотропной терапии. В данном случае у мальчика было выявлено затяжное течение ВЗБ-инфекции и проведено успешное лечение препаратом иммуноглобулина с повышенным содержанием антител к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна–Барр.

Цитотект индуцировал развитие ремиссии суставного синдрома, экстраартикулярных проявлений, нормализацию лабораторных показателей и снижение вирусной активности. Верификация диагноза Эпштейна–Барр вирусной инфекции и лечение иммуноглобулином позволили избежать назначения ребенку иммунодепрессантов и глюкокортикоидов.

Рис. 3б. Легко собирает пальцы в кулак



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Исаева Л.А., Шахбазян И.Е. Субсепсис аллергический. — Б.М.Э. 3-е изд. — М., 1985. — Т. 24. — С. 335–336.
- Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. — М., 2002. — 127 с.
- Wissler H. // *Helv. Paediatr.Acta.* — 1958. — V. 13. — 405 p.
- Фанкони Г., Вальгран А. Руководство по детским болезням. — М., 1960. — 347 с.
- Шахбазян И.Е. Суставно-висцеральная форма ювенильного ревматоидного артрита у детей и ее эволюция: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1979. — 48 с.
- Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Синдром Висслера–Фанкони у детей // *Вопросы современной педиатрии. Приложение «Ревматические болезни».* — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 62–65.
- Carroll W.L., Balistreri W.F., Brill R. et al. Spectrum of Salmonella-associated arthritis // *Pediatrics.* — 1981. — V. 68. — 717 p.
- Leino R., Makela A.L., Tilicainen A. et al. Yersinia arthritis in children // *Scand. J. Rheumatol.* — 1980. — V. 9. — 245 p.
- Tacciti G., Trapani S., Ermini M. et al. Reactive arthritis triggered by Yersinia enterocolitica: a review of 18 pediatric cases // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1994. — V. 12. — 681 p.
- Toivanen P. From reactive arthritis to rheumatoid arthritis // *J. Autoimmun.* — 2001. — V. 16. — P. 369–371.
- Букринская А.Г. Вирусология. — М.: Медицина. — 1986. — 336 с.
- Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЕОТАР-Мед. — 2001. — 808 с.
- Поддубная И.В. Онкогематология (современные аспекты). — Медиа Медика, 2005. — 200 с.
- Лыскина Г.А. Системные васкулиты. Детские болезни: Справочник врача / Под ред. Н.А. Геппе. — М.: Дом «Русский врач». — 1997. — С. 144–149.
- Карташева В.И. Критические состояния и неотложная терапия при диффузных болезнях соединительной ткани у детей. — М.: Информатик. — 1995. — 236 с.
- Арутюнян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). — М.: Мед. информ. агентство. — 2000. — 304 с.
- Щербаков П.Л. Воспалительные заболевания кишечника у детей: болезнь Крона и неспецифический язвенный колит // *Детский доктор.* — 2000. — № 4. — С. 22–26.
- Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона — новый перспективный класс иммуномодуляторов // *Аллергология.* — 1998. — № 4. — С. 26–32.
- Kragsbjerg P. Chronic active mononucleosis // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1997. — V. 29, № 5. — P. 517–518.
- Okuda T., Yumoto Y. Reactive hemophagocytic syndromeresponded to combination chemotherapy with steroid pulse therapy // *Rinsho Ketsueki.* — 1997. — V. 38, № 8. — P. 657–662.
- Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Жолобова Е.С. и др. Эффективность лечения внутривенным иммуноглобулином больных системными вариантами ювенильного ревматоидного артрита // *Клин. мед.* — 2001. — № 2. — С. 26–30.

Г.В. Яцык, Т.Э. Боровик, М.Д. Митиш, Т.В. Бушуева, Е.П. Бомбардинова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Галактоземия у новорожденного

ГАЛАКТОЗЕМИЯ ОТНОСИТСЯ К ЧИСЛУ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОТОРЫХ ОСНОВАНО НА ДИЕТОТЕРАПИИ. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И АДЕКВАТНЫЙ ПОДБОР ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ И СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ УЛУЧШАЮТ ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ БОЛЬНОГО РЕБЕНКА. В СТАТЬЕ ОПИСАН СЛУЧАЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ГАЛАКТОЗЕМИИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА. ПОКАЗАНО, ЧТО НЕСМОТРИ НА УСТАНОВЛЕНИЕ ДИАГНОЗА НА ВТОРОМ МЕСЯЦЕ ЖИЗНИ, ВСЛЕДСТВИЕ АДЕКВАТНОГО ПОДБОРА ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИЕТО- И ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, УДАЛОСЬ ДОСТИГНУТЬ КОМПЕНСАЦИИ ВРОЖДЕННОГО ДЕФЕКТА МЕТАБОЛИЗМА ГАЛАКТОЗЫ И ОПТИМИЗИРОВАТЬ ПРОГНОЗ ОТДАЛЕННОГО РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ, ГАЛАКТОЗЕМИЯ, ДИЕТОТЕРАПИЯ, НОВОРОЖДЕННЫЕ ДЕТИ.

Контактная информация:

Яцык Галина Викторовна,
доктор медицинских наук,
профессор, заведующая отделением
для недоношенных детей Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 132-74-92
Статья поступила 16.12.2006 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

Проблемы своевременного выявления наследственной патологии обмена веществ в последние годы приобретают особую актуальность. Это обусловлено стойкой тенденцией к снижению перинатальной и неонатальной смертности в большинстве развитых стран и увеличению в популяции числа новорожденных детей с наследственной патологией. Прогноз заболевания в этих случаях зависит от максимально ранней диагностики и своевременного начала патогенетически обоснованной терапии.

Трудности диагностики наследственных метаболических нарушений обусловлены отсутствием специфической клинической симптоматики в первые дни и месяцы жизни ребенка. Поэтому для раннего выявления врожденных нарушений метаболизма используется скрининг-тестирование, проводимое на 4–5 сут жизни новорожденного ребенка. В настоящее время за рубежом существуют тесты для выявления фенилкетонурии, гипотиреоза, гомоцистинурии, тирозинемии, гистицинемии, лейциноза, галактоземии и других нарушений обмена [1]. В России многие годы проводился массовый неонатальный скрининг лишь на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз, а с февраля 2006 г. начата диагностика еще трех заболеваний: галактоземии, муковисцидоза и адреногенитального синдрома [2].

Галактоземия — нарушение углеводного обмена, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание имеет несколько форм, обусловленных врожденной недостаточностью одного из трех ферментов, участвующих в метаболизме галактозы: галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы, галактокиназы и уридиндифосфат-глюкозо-4-эпимеразы (УДФ-Э). Основным источником галактозы является лактоза — дисахарид, в большом количестве содержащийся в молоке и молочных продуктах. В кишечнике молочный сахар (лактоза) под действием фермента лактазы расщепляется на глюкозу и галактозу, затем галактоза всасывается и в печени превращается в глюкозу. При классической форме галактоземии значительно снижается активность фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы. В результате нарушения ферментативной активности в биологических средах организма накапливаются продукты аномального углеводного обмена (галактоза, галактозо-1-фосфат, галактитол и другие), которые вызывают поражение центральной нервной системы (ЦНС), паренхиматозных органов, провоцируют развитие ката-

G.V. Yatsyk, T.E. Borovik, M.D. Mitish, T.V. Bushueva,
Ye.P. Bombardirova

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

Galactosemia in newborn children

GALACTOSEMIA IS A HEREDITARY DISEASE, THE PATHOGENETIC TREATMENT OF WHICH IS BASED ON DIETOTHERAPY. EARLY DIAGNOSING AND THE ADEQUATE CHOICE OF THE DIET IMPROVE THE DEVELOPMENT FORECASTS FOR THE ILL CHILD. THE ARTICLE DESCRIBES A CLASSICAL GALACTOSEMIA CASE IN A NEWBORN. IT IS SHOWN THAT DESPITE DIAGNOSING THE DISEASE ON THE SECOND MONTH OF LIFE, THE ADEQUATE SELECTION OF ETIOPATHOGENETIC DIETOTHERAPY AND ETIOTROPIC THERAPY OF THE CONCURRENT DISEASES HELPED COMPENSATE THE INBORN GALACTOSE METABOLISM DEFECT AND OPTIMIZE THE LONG-TERM FORECAST FOR THE CHILD.

KEY WORDS: INBORN METABOLISM DYSFUNCTIONS, ALACTOSEMIA, DIETOTHERAPY, NEWBORN CHILDREN.

ракты. Наиболее серьезный прогноз имеют неонатальные формы галактоземии, которые имеют тенденцию к быстрому прогрессированию, тяжелому течению и могут завершиться летальным исходом [3, 4].

В популяции белого населения галактоземия встречается с частотой 1:40 000–1:45 000 новорожденных детей стран Европы и США и относится к числу наследственной патологии со средней распространенностью. Поэтому, наряду со скринингом в диагностике этого заболевания большое значение имеют тщательный сбор генеалогического анамнеза (в том числе наличие родственных браков, непереносимость молочных продуктов у членов семьи), а также клиническая оценка состояния ребенка. Важную роль играет осмотр генетика и выявление новорожденных детей со следующими признаками: превышение порога стигматизации, изменение цвета кожи, мочи, специфический запах мочи, неадекватная реакция на пищу (женское молоко или стандартные молочные смеси), увеличение паренхиматозных органов, интоксикация неясного происхождения, желтуха неясной этиологии и др.

Клинические проявления галактоземии у новорожденных не имеют четкой специфичности, однако характерно возникновение неадекватной реакции после первых кормлений женским молоком или молочными смесями (рвота, диарея, вялость), что чаще всего расценивается, как проявление другой патологии.

Патогенетически обоснованным методом лечения галактоземии является диетотерапия. В основе ее лежит пожизненное исключение из питания молока, включая женское, и всех молочных продуктов, являющихся основным пищевым источником галактозы. Новорожденным детям с подозрением на галактоземию назначают специализированные смеси, не содержащие лактозу (на основе изолята сои, а также безлактозные казеинпредоминантные смеси и смеси на основе гидролизата казеина) [5–7]. Даже при тяжелых неонатальных формах галактоземии прогноз для жизни ребенка и течения заболевания зависит от сроков назначения патогенетической и симптоматической терапии.

В связи с этим заслуживает внимания случай галактоземии, диагностированный у ребенка в возрасте 1 мес и 8 дней, находившегося на лечении в отделении для недоношенных детей Научного центра здоровья детей РАМН с 28.03.06 по 21.04.06. Диагноз установлен до введения массового неонатального скрининга на галактоземию.

Из анамнеза известно, что мальчик родился у матери 25 лет, страдающей бесплодием в течение 5 лет (поликистоз яичника). Беременность первая, протекала на фоне терапии метилпреднизолоном с 12 нед (угроза прерывания), в 28 нед наложены швы на шейку матки. На 2–3 нед беременности в течение 3 дней женщина перенесла ОРВИ с повышением температуры до 37,5°C. Роды на 38–39 нед со стимуляцией. Ребенок родился с массой тела 3340 г, длиной тела 49 см, окружностью головы 35 см. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. В родильном доме ребенку проведена вакцинация БЦЖ и против гепатита В. На 4-е сут жизни мальчик выписан домой в удовлетворительном состоянии. С рождения ребенок находился на грудном вскармливании, но сосал вяло, срыгивал, временами «фонтаном», и к 18 сут жизни в связи с потерей массы тела на 18% от массы при рождении был госпитализирован по месту жительства в реанимационное отделение, где находился в течение 13 дней.

В отделение для недоношенных детей Научного центра здоровья детей РАМН мальчик был переведен с диагнозом: внутриутробное инфицирование, гипотрофия 2-й степени, синдром упорной рвоты. При поступлении состояние

расценивалось как тяжелое за счет синдрома угнетения ЦНС, дыхательной недостаточности, обусловленной гепатоспленомегалией, асцитом. При осмотре обращали на себя внимание периферический цианоз, серость кожных покровов, выраженная венозная сеть на передней стенке живота и груди, единичные стрии за счет резкого увеличения живота в объеме, угнетение рефлексов новорожденного, слабый, болезненный крик, страдальческое выражение лица. В легких дыхание слегка ослабленное, хрипы не выслушивались, частота дыхания до 70 в мин. Тоны сердца звучные, на верхушке выслушивался грубый систолический шум, занимающий всю систолу. Частота сердечных сокращений до 170–180 в мин. Живот напряжен, увеличен в объеме (42 см), трудно поддавался пальпации, печень выступала на 4,0 см из-под реберного края, селезенка — на 2,0 см. В переводном эпикризе была информация о подозрении на наличие признаков катаракты (осмотр окулиста от 23.03). Все это позволило предположить наличие у ребенка галактоземии, поэтому со дня поступления мальчик был переведен на искусственное вскармливание: в соответствии с тяжестью состояния и клинической симптоматики была назначена безлактозная молочная смесь на основе гидролизата белка (Нутра-миген, Мид Джонсон, США).

В течение первых 2 нед пребывания в стационаре состояние ребенка оставалось очень тяжелым за счет выраженной интоксикации, синдрома угнетения ЦНС, асцита.

Проведены обследования:

УЗИ органов брюшной полости (29.03). Размер печени — 60×78 мм, структура обычная, воротная вена 4,5 мм; печеночные вены — направленность правильная, кровоток сохранен; нижняя полая вена в подпеченочной части 1,5 мм, сужена, стенки утолщены, уплотнены, кровоток скудный. Желчный пузырь сокращен. Поджелудочная железа без особенностей. Почки: размеры нормальные, слева лоханка 5 мм. В брюшной полости определяется значительное количество свободной жидкости. Размер селезенки — 65×25 мм, структура не изменена.

12.04 — желчный пузырь 20×10 мм, поджелудочная железа 15×10×15 мм, печень 50×65 мм, паренхима обычная, уплотнены стенки воротной вены, селезенка без особенностей. В брюшной полости количество свободной жидкости уменьшилось.

Нейросонография (29.03): без патологии.

УЗИ щитовидной железы (29.03): без патологии.

ЭХО-кардиография (29.03): полости сердца не расширены, открытое овальное окно 2–3 мм. Выпот в полости перикарда нет.

Клинический анализ крови: данные в табл. 1.

Биохимический анализ крови: данные в табл. 2.

Иммунологические маркеры гепатитов В, С — не обнаружены.

Иммуноглобулины крови (05.04): IgA — 76 мг%, IgM — 51 мг%, IgG — 516 мг%, СРБ — 15 мг/л.

Рентгенография брюшной полости (30.03): свободного воздуха нет, много свободной жидкости.

Компьютерная томография брюшной полости с контрастом (30.03): признаки гепатоспленомегалии, асцита, холецистита. Дополнительных объемных образований в брюшной полости и забрюшинном пространстве не выявлено. Видимых при КТ исследовании изменений диаметра нижней полой вены и сосудов печени не выявлено.

Определение концентрации метаболитов (30.04): активность галактозо-1-фосфат-уредилтрансферазы резко снижена 1,76 Ед/мин/гемоглобин (норма 4,4–15,0). Активность у матери — 3,49, у отца — 4,43 Ед/мин/гемоглобин.

Специальное питание Хумана СЛ, Хумана СЛ-каша

- ПРИ ГАЛАКТОЗЕМИИ
- ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ
БЕЛКОВ КОРОВЬЕГО
МОЛОКА
- ПРИ ЛАКТАЗНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
- ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ
САХАРОЗЫ, ФРУКТОЗЫ,
ГАЛАКТОЗЫ
- ПРИ ЦЕЛИАКИИ

**+ ПИТАНИЕ НА ОСНОВЕ
ИЗОЛЯТА СОЕВОГО БЕЛКА
+ ОБОГАЩЕНО ТАУРИНОМ
И L-МЕТИОНИНОМ**



**ХУМАНА СЛ НЕ СОДЕРЖИТ
ГЕННО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОДУКТОВ**

- + сбалансированный состав
- + не содержит лактозы, фруктозы, сахарозы
- + обогащено Селеном
- + качественный и количественный состав жиров
приближен к жировому составу женского молока
- + содержит все необходимые для здорового развития
ребенка микроэлементы и витамины

**консультации
врачей-диетологов:
+7 (495) 788 7794**

Эксклюзивный дистрибьютор
ЗАО ТПС "Ост Юнион"
Тел./Факс: +7 (495) 510 5951
+7 (495) 510 5952

Humana GmbH, Germany
Представительство в России:
Факс: +7(495) 258 2301
Тел.: +7 (495) 258 2317

Humana

Таблица 1. Общий анализ крови

Дата	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Тромбоциты, $\times 10^9/л$	Лимфоциты, %	Палочкоядерные, %	Сегментоядерные, %	Моноциты, %	Эозинофилы, %	СОЭ, мм/ч
29.03	138	4,4	7,8	194	76	2	14	9	1	2
11.04	105	3,27	10,5	336	17	4	63	16	0	5
17.04	90	2,97	7,2	244	58	0	32	9	2	3
19.04	112	3,5	7,5	279	57	0	35	8	0	3

Таблица 2. Биохимический анализ крови

Показатели	Дата			
	29.03	31.03	07.04	19.04
Общий белок, г/л	43	40	45	57
Альбумин, %	49	50	48	48
Глобулин α_1 , %	3,2	3,4	3,1	3,1
Глобулин α_2 , %	4,0	4,1	13,5	15,8
Глобулин β , %	15,	14,8	21,1	21
Глобулин γ , %	11,2	11,3	11,3	11,2
Глюкоза, ммоль/л	4,95	4,1	4,1	5,5
Креатинин, мкмоль/л	52	38	38	33
Мочевина, ммоль/л	4,3	5,5	2,8	3,2
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	452	153	100	201
Холестерин, ммоль/л	4,3	1,9	2,3	2,6
АСТ, ЕД/л	169	130	43	46
АЛТ, ЕД/л	100	71	25	28
Кальций общий, ммоль/л	2,24	2,26	2,2	2,56
Калий, ммоль/л	4,0	4,5	4,5	4,9
Хлориды, ммоль/л	111	107	110	105
Общий билирубин, мкмоль/л	48/24	39/14	15,5/5	15,9/7,5
Натрий, ммоль/л	141	139	142	140
Фосфат, ммоль/л	14	9,4	13,1	15,2

ДНК-диагностика: у ребенка обнаружена распространенная мутация K285N в гомозиготном состоянии.

Консультация диетолога: учитывая наличие у ребенка классической формы галактоземии и положительную динамику состояния, решено постепенно к молочной смеси на основе гидролизата белка добавить смесь на основе соевого белка Хумана СЛ (Хумана, Германия) и довести до пропорции 1:1, с дальнейшим постепенным переходом на соевую смесь.

В первые 3 сут интенсивная терапия с целью купирования отека и угрозы почечной недостаточности проводилась в условиях реанимационного отделения. В течение 10 дней ребенок находился в кувезе с подачей увлажненного кислорода, питание получал дробно через инфузиомат, постепенно через 2 нед стал сосать самостоятельно.

Лечение: с учетом выраженности печеночной недостаточности и симптомов интоксикации ребенок получал смесь на основе гидролизата белка Нутрамиген (табл. 3) с постепенным переходом на соевую смесь Хумана СЛ (Хумана, Германия) (табл. 4). Проводились также дезинтоксикационная инфузионная терапия (10% раствор глюкозы, 0,9% фи-

зиологический раствор, альбумина 20% и 10%), антибактериальная терапия (ванкомицин — 5 дней, азитромицин — 4 дня), посиндромная терапия (преднизолон 1,5 мг/кг массы тела в течение 8 сут, спиронолактон) и дозированное капельное питание. Учитывая снижение уровня гемоглобина до 90 г/л, 18.04.06 была проведена трансфузия эритроцитарной массы O(1) Rh (+) в объеме 30 мл.

На фоне проведенного лечения состояние ребенка улучшалось и стабилизировалось: объем живота уменьшился до 38 см по данным УЗИ — объем жидкости в брюшной полости уменьшился. Постепенно оживились рефлексы новорожденного, ребенок стал фиксировать взгляд, гулить, интересоваться игрушками. Масса тела при выписке — 3910 г, длина — 54,5 см, окружность головы — 38 см, окружность живота — 37 см.

Диагноз при выписке: классическая форма галактоземии K285N. Остаточные явления асцита. Церебральная ишемия 1–2-й степени. Синдром мышечной дистонии. Открытое овальное окно 2 мм.

Наблюдение за ребенком после выписки через 2 нед показало положительную динамику общего состояния, физического (прибавка массы тела за 2 нед составила 290 г) и

психомоторного развития. Уровень галактозы в сыворотке крови на проводимой диете составил 1,73 мг % (норма до 3 мг %). При повторном осмотре ребенка через 1,5 мес (в возрасте 4 мес) состояние ребенка стабильное, удовлетворительное, масса тела 6050 г (+1750 г), длина тела 60 см, нарушений со стороны психомоторного и физического развития не отмечалось. В возрасте 4 мес ребенок получал смесь Хумана СЛ и фруктовое пюре, после 4 мес рекомендовано введение каши Хумана СЛ на основе изо-

лята соевого белка. Рацион ребенка в возрасте 4,5 мес представлен в табл. 5.

Таким образом, в данном случае, несмотря на установление диагноза на втором месяце жизни, вследствие адекватного подбора этиопатогенетической диетической и этиотропной терапии сопутствующих заболеваний, удалось достигнуть компенсации врожденного дефекта метаболизма галактозы и оптимизировать прогноз отдаленного развития ребенка.

Таблица 3. Примерный рацион больного галактоземией в возрасте 2 мес (масса тела 5000 г) на элиминационной диете при использовании соевой смеси и смеси на основе гидролизата молочного белка в соотношении 1:1

Продукты	Объем, мл	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	В том числе лактоза/галактоза, г	Энергетическая ценность, ккал
Хумана СЛ	410	6,95	14,75	34	0	287,5
Нутрамиген	400	7,6	14,8	30	0	272
Всего	810	—	29,6	64	0	562,5
На кг массы тела	—	2,8	5,9	13	0	115

Таблица 4. Примерный рацион больного галактоземией в возрасте 2 мес (масса тела 5000 г) на элиминационной диете при использовании смеси на основе изолята соевого белка

Продукты	Объем, мл	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	В том числе лактоза/галактоза, г	Энергетическая ценность, ккал
Хумана СЛ	820	13,9	29,5	68	0	575
На кг массы тела	—	2,8	5,9	13,6	0	115

Таблица 5. Примерный рацион больного галактоземией в возрасте 4,5 мес (масса тела 6300 г) на элиминационной диете

Продукты	Объем, мл	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	В том числе лактоза/галактоза, г	Энергетическая ценность, ккал
Хумана СЛ	850	14,5	30,6	70,6	0	612
Каша Хумана СЛ	50	1,25	2,1	8,45	0	57,5
Фруктовое пюре	30	—	—	4,7	0	18,6
Всего	930	15,75	32,7	83,8	0	688,1
На кг	—	2,5	5,2	13,3	0	110

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jensen U.G., Brandt N.J., Christensen E.E. et al. Neonatal Scoring for galactosemia by quantitative analysis of Hexose monophosphatis using tandem mass spectrometry: a retrospective study // Clinical chemistry. — 2001. — № 47. — P. 1364–1372.
2. Приказ Минздравсоцразвития России «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» от 22.03.2006 г. — 7 с.
3. Schweitzer-Kranntz S. Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: the controversial issue of galactosaemia // Eur. J. Pediatr. — 2003. — № 162. — P. 50–53.
4. Bosch A.M., Grootenhuys M.A., Backer H.D et al. Living with classical galactosaemia: health-related quality of life consequences // Pediatrics. — 2004. — V. 113, № 5. — P. 423–428.
5. Организация лечебного питания детей в стационарах. Пособие для врачей под редакцией академика А.А. Баранова, проф. К.С. Ладодо. — М., 2001. — 237 с.
6. Galactosemia: early treatment with an elemental formula // J. Inherit. Metab. Dis. — 2005. — № 28. — P. 63–168.
7. Francis Dorothy. Diet for Sick children. 4th ed. — 1987. — P. 339–341.

М.В. Нароган, Е.В. Сюткина, Г.В. Яцык

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Энергетический обмен и увеличение массы тела у недоношенных детей

В течение последних лет частота рождения недоношенных детей сохраняется примерно на одном уровне и составляет около 6%, при этом показатели их здоровья ухудшаются: увеличивается заболеваемость в целом, частота внутриутробной гипотрофии, гипоксических состояний, дыхательных расстройств, врожденных пороков развития [1, 2]. Особый контингент среди недоношенных детей — это дети с массой тела при рождении менее 1 500 г. К настоящему времени достигнуты значительные успехи в выхаживании и снижении летальности в этой группе детей, однако, у них сохраняется высокий процент соматических и психоневрологических отклонений в последующем. В связи с этим актуальным является совершенствование условий выхаживания и реабилитации недоношенных детей.

Одним из главных вопросов в выхаживании недоношенных детей является поддержание адекватного энергетического баланса, который занимает центральное место в процессах роста и дифференцировки тканей и органов. Как известно, прибавки массы тела у недоношенных детей являются важным показателем состояния их здоровья и физического развития. Поэтому мы решили проанализировать динамику прибавок массы тела и энергетический обмен у этой категории пациентов, находящихся на лечении в специализированном стационаре.

Было обследовано 14 детей, госпитализированных в отделение для недоношенных детей Научного центра здоровья детей РАМН. В 1-ю группу вошли 7 детей со сроком гестации 32–36 нед и массой при рождении 1 500–2 000 г. Основной патологией в данной группе была неврологическая: церебральная ишемия 2-й степени — у 6, перивентрикулярная лейкомаляция — у 1. Умеренные дыхательные расстройства наблюдались у 6 детей, брадиаритмия — у 3, конъюгационная желтуха — у 6. 2-ю группу составили 7 детей, родившихся на 27–31 нед с массой тела 874–1 380 г. Дети поступали в тяжелом состоянии за счет неврологических и дыхательных нарушений на фоне глубокой незрелости. Пери-интравентрикулярные кровоизлияния 1–2 степени отмечались у 6 детей, перивентрикулярная лейкомаляция — у 1, дыхательные нарушения были у всех детей, брадиаритмия — у 3.

Энергетический обмен покоя (ЭОп) определялся непрямым калориметрией на приборе «Deltatrac» («Datex Ohmeda», Финляндия). Сбор газов осуществлялся с помощью канопи, предназначенных для детей с массой тела до 5 кг. Исследование проводилось через 1–2 ч после еды в состоянии сна и продолжалось 15–60 мин. ЭОп высчитывался по формуле: $\text{ЭОп (ккал/кг в сут)} = 5,5 \times \text{VO}_2 \text{ мл/кг/мин} + 1,76 \times \text{VCO}_2 \text{ мл/кг/мин}$, где VO_2 — объем потребленного O_2 , VCO_2 — объем выделенного CO_2 [3, 4]. Энергетический обмен изучался с момента поступления ребенка в стационар (2–3 нед жизни) и до его выписки (5–10 нед жизни). О динамике увеличения массы тела судили по ее суточным прибавкам.

В 1-й группе наиболее низкие значения ЭОп ($49,1 \pm 2,1$ ккал/кг в сут) получены на 2-й нед жизни, при этом все исследования проводились в условиях кювета.

На 3-й нед жизни при достижении массы 1931 ± 41 г новорожденные этой группы переводились в кроватку, после чего на 3–4-й нед жизни у них отмечено существенное повышение ЭОп до $65,3 \pm 2,5$ ккал/кг в сут ($p < 0,05$), которое сохранялось примерно на этих же цифрах и на 5-й нед. Наименьшие суточные прибавки массы ($12,3 \pm 2,1$ г/кг в сут) в 1-й группе были на 2-й нед жизни. Начиная с 3-й нед, прибавки массы увеличивались, сохраняясь устойчиво на высоком уровне ($15–25$ г/кг в сут) до момента выписки. Необходимо отметить, что все дети 1-й группы полностью усваивали энтеральное питание: 4 ребенка вскармливались из бутылочки с начала исследования, 3 ребенка начинали самостоятельно сосать на 3–4 нед жизни. Дети получали сцеженное молоко и докармливались молочной смесью для недоношенных детей.

Во 2-й группе наблюдалась несколько иная картина анализируемых показателей. Было отмечено, что перевод детей из кювета в кроватку сочетается с повышением ЭОп и заметным уменьшением прибавок массы. В связи с разным временем перевода из кювета в кроватку во 2-й группе, возникла необходимость выделить подгруппы 2а и 2б. Недоношенные дети 2а подгруппы (3) выкладывались в кроватку в конце 6-й — начале 7-й нед жизни при достижении массы тела 1925 ± 56 г. ЭОп у них был наиболее низким на 2-й нед жизни ($46,5 \pm 0,5$ ккал/кг в сут), затем он увеличивался, особенно значимо возрастая после перевода в кроватку (до $78,4 \pm 4,4$ ккал/кг в сут, $p < 0,05$). Прибавки массы во 2а подгруппе были наименьшими на 2-й неделе жизни ($8,6 \pm 5,7$ г/кг в сут), затем они увеличивались максимально до $21,4 \pm 1,1$ г/кг в сут на 6-й нед, а далее после перевода детей в кроватку существенно падали, составляя $12,5 \pm 3,2$ ($p < 0,05$) — на 7-й нед и $8,5 \pm 0,8$ г/кг в сут — на 8-й нед. Недоношенные дети 2б подгруппы (4) выкладывались в кроватку позднее — в конце 8-й — начале 9-й нед жизни, что было обусловлено экстремально низкой массой тела при рождении — у 2, и более выраженными и длительными дыхательными нарушениями — у 2. Средняя масса при переводе их в кроватку не отличалась от других групп (1935 ± 34 г). Более тяжелым состоянием этих детей объяснялось более позднее поступление их в отделение и низкие прибавки массы на 3–4-й нед жизни. ЭОп в этот период составил $45,9 \pm 1,2$ ккал/кг в сут. В течение 5–8-й нед жизни ЭОп и прибавки массы увеличивались. А далее перевод детей в кроватку сопровождался существенным увеличением ЭОп до $71,1 \pm 5,0$ ккал/кг в сут ($p < 0,05$) и уменьшением прибавок массы ($20,4 \pm 2,9$ г/кг в сут — на 8-й нед до $12,3 \pm 3,2$ ($p < 0,05$) — на 9-й нед и $11,1 \pm 2,7$ г/кг в сут — на 10-й нед).

Одним из важных вопросов выхаживания недоношенных 2-й группы было их вскармливание. На 1-м мес жизни энтеральное питание осуществлялось капельно грудным молоком и/или смесью на основе гидролизата сывороточных белков, 6 детей получали частичное парентераль-

ное питание. По мере улучшения функциональных возможностей пищеварительного тракта дети переводились на дробное зондовое вскармливание, и вводился докорм смесью для недоношенных детей (1/2–1/3 суточного объема питания). Переход к самостоятельному сосанию из бутылочки занимал довольно длительное время (5–8 дней) и по времени совпадал с моментом перевода детей из кювеза в кроватку, что, вероятно, явилось дополнительным неблагоприятным фактором, повлиявшим на уменьшение прибавок массы во 2-й группе.

Таким образом, у недоношенных детей с массой при рождении более 1500 г, начиная с 3-й нед жизни, энергетиче-

ский обмен повышался, сочетаясь с увеличением суточных прибавок массы тела. Перевод этих детей из кювеза в кроватку и возрастание энергетических трат не оказывали неблагоприятного воздействия на динамику массы тела. У глубоконедоношенных детей энергетический обмен максимально повышался на 2-м мес жизни после перевода их из кювеза в кроватку, при этом прибавки массы тела ухудшались. Данное наблюдение говорит о необходимости более внимательного подхода к изменению условий теплового режима при выхаживании глубоконедоношенных детей, а также к количеству и качеству кормлений в этот период.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яцык Г.В., Смирнов И.Е., Бомбардинова Е.П. и др. Новые критерии оценки состояния зрелости и уровня адаптации недоношенных и маловесных новорожденных. Пособие для врачей. — М., 2005.
2. Деметьева Г.М., Рюмина И.И., Фролова М.И. Выхаживание глубоконедоношенных детей: современное состояние проблемы // Педиатрия. — 2004. — № 3. — С. 60–66.

3. Bauer J., Maier K., Linderkamp O. et al. Effect of caffeine on oxygen consumption and metabolic rate in very low birth weight with idiopathic apnea // Pediatrics. — 2001. — V. 107. — P. 660–663.
4. Fok T.F., Gu C.N., Lim C.N. et al. Oxygen consumption and resting energy expenditure during phototherapy in full term and preterm newborn infants // Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed. — 2001. — V. 85. — F49–52.

Л.А. Теммеева¹, М.Н. Якушенко¹, И.В. Боев²

¹ Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик

² Ставропольская государственная медицинская академия

Клинические и психологические изменения у детей с желудочно-кишечной патологией

Распространенность заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей крайне велика, она продолжает ежегодно расти и составляет не менее чем 98,3 на 1000 детского населения. В структуре патологии ЖКТ хронические гастродуоденальные заболевания составляют 76% [1, 2]. Большая часть этих состояний представлена вегетативно-висцеральными и функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта [3, 4]. На определенную связь психических и желудочно-кишечных расстройств давно указывают как терапевты и педиатры, так и психиатры [5, 6]. Также неоднократно подчеркивался психогенный характер нарушений пищеварительной системы у детей и значительная роль депрессии в патогенезе гастроэнтерологической патологии [4, 6]. Все это определило необходимость проведения настоящего исследования, целью и задачами которого являлись изучение клинических и психологических особенностей у детей, страдающих желудочно-кишечной патологией.

Настоящее сообщение основано на результатах обследования 112 детей (66 девочек и 46 мальчиков) в возрасте от 8 до 16 лет с хроническим гастродуоденитом в стадии обострения. Исследование проводилось в Республиканской детской клинической больнице КБР Нальчика с 2002 по 2006 г. На первом этапе всем детям с целью ус-

тановления диагноза проводились общий осмотр, сбор анамнеза и жалоб, стандартное клиническое обследование. Пакет психологических методик включал: личностные опросники Айзенка, Леонгарда–Шмишека, проективные тесты Люшера и «Детский рисунок». Опросник Леонгарда–Шмишека предназначен для определения типа акцентуации характера. Личностный опросник Айзенка определяет тип активности характера и социальной адаптации ребенка. Тест Люшера позволяет выявить эмоционально-характерологический базис личности, а «Детский рисунок» применяется с целью исследования индивидуальных особенностей личности. При обработке результатов применялись методы непараметрической математической статистики с применением комплекса программ Statistica State Soft 6.0 (USA).

При сборе анамнеза установлено наличие отягощенного перинатального анамнеза у 76,4% детей, явление невропатии на первом году жизни — у 83,7% обследованных. Психосоматические заболевания ближайших родственников отмечены в 45,7% наблюдениях, из них в 27,3% имели патологию желудочно-кишечного тракта. Анализ болевого синдрома, который присутствовал в жалобах 97% обследованных детей, выявил, что 43% из них характеризовали боли как тупые и ноющие, 29% — как резкие

и колющие, 28% больных отмечали смешанный характер болевого синдрома. На кратковременность боли (до 20–30 мин) указывали 64% детей, а на более продолжительную боль (более 30 мин) — 36% детей. На частое возникновение (1 и более раз в нед) более указывали 59,5% обследованных. Детям было предложено выразить интенсивность болевого синдрома по трехбалльной шкале: 1 балл — легкая, 2 балла — средняя, 3 балла — тяжелая. Среднее значение интенсивности боли, оцененное подобным образом, составляло $2,27 \pm 0,71$, что подчеркивает, вероятнее всего, психосоматический характер их формирования. При вербальной оценке симптома тошноты по 3-балльной шкале среднее значение его составило $2,01 \pm 0,87$.

Психологическое обследование этих детей позволило установить следующие акцентуации черт характера: циклотимическая (постоянная неустойчивость настроения, эмоций и привязанностей) — 48%, дистимическая (характеризуется преимущественно пониженным настроением, что свойственно тихим пессимистичным людям) — 26%, проективная (от без- и сознательного переноса собственного состояния вовне, в силу чего поведение таких людей иногда непредсказуемо) — 9%, эгоцентрическая (эмоции доминируют в содержании мотивации поведения) — 7%, невротическая (тип с повышенной склонностью к страхам) — 2%, экзальтированная (отсутствие полутонов в эмоциях и чувствах) — 2%, гипертимическая (от слова «тимус» — настроение, фон которого постоянно повышен) — 2%, паранойальная (иногда называется «неуравновешенной», что приводит к неустойчивому поведе-

нию) — 2%, ригидная (гипертрофия упорядоченности внутреннего и внешнего мира) — 1% и акцентуация вытеснения (демонстративный тип) — 1%. Патопсихологический анализ обследуемых пациентов с патологией ЖКТ выявил у 24% детей дистимические нарушения (замедленность, инертность, пассивность и т.д.), у 18% — астению, у 26% — склонность к агрессии, у 28,5% больных — эмоциональную неустойчивость. Следовательно, практически у всех пациентов были обнаружены эмоциональные и астенические нарушения ($p < 0,05$). Следует отметить, что 32,8% детей в проективной методике «Детский рисунок» выражали признаки депрессивного состояния. Цветовая палитра характеризовалась преобладанием черно-серых пасмурных, тусклых тонов. Изображение было нечетким, рисунок — малодифференцированным, основная смысловая часть фигуры располагалась в нижней левой части листа. У 23,5% детей наблюдались признаки астении, которые характеризовались слабым, паутинообразным нажимом, скупостью деталей и примитивностью рисунка с преобладанием желтых тонов. Анализ результатов проведенного исследования показал, что психологические изменения у детей, страдающих психосоматическими расстройствами, могут рассматриваться в аспекте патологического влияния самого заболевания на особенности личности больных детей. Таким образом, выделяя отдельные стороны личности ребенка, препятствующие адаптации, и учитывая воздействия на них, можно ускорить завершение адаптационного процесса у детей путем перевода неустойчивого типа адаптации в стабильную адаптацию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пайков В.Л., Хацкель С.Б., Эрман Л.В. Гастроэнтерология детского возраста в схемах и таблицах. — СПб.: Специальная литература, 1998. — С. 102–107.
2. Запруднов А.М., Волков А.И. Справочник по детской гастроэнтерологии. — М.: Медицина, 1995. — С. 25–73.
3. Антропов Ю.Ф., Бельмер С.В. Соматизация психических расстройств в детском возрасте. — М., 2005. — С. 241–263.
4. Исаев Д.Н. Психосоматические расстройства у детей. Руководство для врачей. — СПб., 2006. — С. 163–169.
5. Медведев В.П. Болезни органов пищеварения. — СПб.: Питер, 2006. — С. 229.
6. Антропов Ю.Ф., Ю.С.Шевченко. Психосоматические расстройства и патологические привычные действия детей и подростков. — М., 1999. — С. 39–49.

Е.В. Комарова, А.С. Потапов, Н.В. Журкова, О.Б. Кондакова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Дисплазия соединительной ткани как одна из причин возникновения хронических запоров у детей

Дисплазия соединительной ткани — нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессирующим течением [1]. Все клинические признаки,

свойственные дисплазии соединительной ткани, можно разделить на три группы, соответствующие закладке органов в эмбриогенезе, мезо-, экто и эндодермальных аномалий. Эндодермальные аномалии проявляются изменениями со стороны кишечника (чрезмерно длинный и гипопластичный кишечник) [2].

По утверждению Алексеева А.А. с соавт. (2002), 80% соединительной ткани находится в желудочно-кишечном

тракте, что составляет приблизительно 9 м², и все, что расположено под эндотелием кишечной трубки — соединительная ткань, а полноценная перистальтика кишечника обеспечивается адекватной работой коллагено-эластинного каркаса кишки, позволяющего полноценно сокращаться мышцам. Учитывая это, можно предположить, что желудочно-кишечный тракт, как один из наиболее богатых коллагеном органов, неизбежно вовлечется в патологический процесс при дисплазии соединительной ткани. Целью исследования являлось выявление встречаемости соединительно-тканной дисплазии у детей с функциональными нарушениями толстой кишки.

В гастроэнтерологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН обследовано 23 ребенка (16 мальчиков и 7 девочек) с диагнозом хронический запор в возрасте от 7 до 16 лет, поступивших в отделение за 6 мес. После проведенного клинко-инструментального обследования, осмотра окулиста и консультации генетика синдром Элерса–Данлоса был установлен у 9 пациентов, синдром недифференцированной соединительнотканной дисплазии у 11 детей. У 3-х больных врожденной генетической патологии со стороны соединительной ткани выявлено не было. У всех обследованных детей отмечалось нарушение осанки, проявляющееся гиперлордозом, сколиозом, сутулостью. Гипермобильность суставов была выявлена у 21-го из 23-х детей. Легкая форма отмечалась у 14 из 23, тяжелая — у 7 из 23-х пациентов. У 4-х детей повышенная подвижность суставов носила генерализованный характер. Результат теста на повышенную растяжимость кожи был положительным (величина кожной складки над наружными концами ключиц составляет не менее 3 см) у 22 (95,6%) детей. У 8 из 23-х пациентов отмечалась миопия разной степени выраженности. При ЭХО-КГ исследовании пролапс митрального клапана выявлен у 12 из 23-х детей. Среди них регургитация на трикуспидальном клапане отмечалась у 8, на легочном клапане — у 3-х, на аортальном — у 1-го ребенка. Фальшхорды в полости левого желудочка визуализировались у 22 из 23-х детей. По данным электрокардиографии, у 10 из 25 отмечалась брадикардия, у 17 — аритмия. Диспластические изменения соединительнотканного каркаса сердца чаще наблюдались у детей с синдромом Элерса–Данлоса, чем у детей с недифференцированной соединительнотканной дисплазией.

Учитывая, что энтодермальные аномалии проявляются изменениями со стороны кишечной трубки, особое внимание было уделено обследованию желудочно-кишечного тракта детей, страдающих хроническим запором в сочетании с разными формами дисплазии соединительной ткани (20 детей). При обследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта у 19 детей, по данным ФГДС, был диагностирован хронический гастродуоденит, протекающий бессимптомно. При проведении суточной рН метрии у 8 из 20 пациентов был выявлен гастроэзофагеальный рефлюкс, причем у половины больных он был щелочной. При абдоминальной эзографии деформация желчного пузыря выявлена у 7 из 20 детей, признаки холестаза — у 11 пациентов, а у 17 детей объем желчного пузыря превышал возрастные показатели. По данным ирригографии, у всех

детей отмечалось удлинение сигмовидной кишки, а у 12 — ее расширение. Важно подчеркнуть, что ни у одного ребенка с хроническим запором без синдрома соединительно-тканной дисплазии удлинение сигмовидной кишки не было диагностировано. Недостаточность Баугиновой заслонки, проявляющаяся толсто-тонкокишечным рефлюксом, диагностирована у 8 из 20 больных. Данные баллонографического метода обследования указывали на нарушение перистальтики и низкую моторную активность толстой кишки у всех обследуемых детей. При консультации хирурга-проктолога у 3-х детей была выявлена эктопия ануса. Также следует подчеркнуть, что каломазание значительно чаще встречалось у детей с дисплазией соединительной ткани.

Лечение детей с синдромом соединительнотканной дисплазии носило комплексный характер и основывалось на основных принципах терапии соединительнотканной дисплазий. Учитывая, что одним из важнейших терапевтических средств воздействия при СТК являются адекватные физические нагрузки, в качестве основного метода лечения у таких детей была выбрана накожная электростимуляция в сочетании с местным холодным воздействием для улучшения трофики тканей. Лечение проводилось курсами, состоящими из 10–14 процедур, каждые 2–3 мес в течение 6 мес и подбиралось индивидуально в зависимости от возраста, пола и исходного состояния кишки. Для усиления эффекта от физиотерапии перед повторным курсом лечения нами проводились курсы метаболической терапии, подбиравшиеся также индивидуально по результатам цитохимического обследования. Проведение такого лечения у детей с дисплазией соединительной ткани позволило нам добиться ежедневного оформленного стула. Использование данной методики у детей без соединительнотканной дисплазии эффекта не принесло.

Таким образом, при обследовании 23-х детей старше 7 лет, страдающих хроническим запором, у 20 (87%) больных мы диагностировали дисплазию соединительной ткани, что почти в 2,5 раза выше, чем в общей популяции. Это позволяет нам предположить, что соединительнотканная дисплазия может являться одним из основных этиологических факторов возникновения хронического запора. Учитывая, что нарушение моторики толстой кишки может быть первичным проявлением дисплазии соединительной ткани, всем детям с хроническими запорами необходимо проводить комплексное клинко-инструментальное обследование для выявления соединительнотканной дисплазии. Это позволяет предотвратить возникновение более серьезной патологии со стороны других органов и систем (сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, глаз). Следует отметить, что у детей с хроническими запорами, сочетающимися с синдромом соединительнотканной дисплазии, не встречается изолированного нарушения моторики толстой кишки, в процесс вовлекается весь желудочно-кишечный тракт. Таким образом, очевидна необходимость дальнейшего изучения роли дисплазии соединительной ткани в возникновении и развитии различных патологических состояний желудочно-кишечного тракта для своевременной диагностики и назначения адекватной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яковлев В.М., Глотов А.В., Нечаева Г.И., Коненков В.И. Клинико-иммунологический анализ клинических вариантов дисплазий соединительной ткани // Терапевтический Архив. — 1994. — Т. 66, № 5. — С. 9–13.

2. Суменко В.В. Недифференцированный синдром соединительнотканной дисплазии в популяции детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Оренбург, 2000. — 40 с.

С.В. Мальцев¹, А.Б. Полетаев², Г.Ш. Мансурова¹¹ Казанская государственная медицинская академия² Медицинский исследовательский центр «Иммунокулус», Москва

Естественные аутоантитела к почечным антигенам как прогностический фактор развития пиелонефрита у детей

Развитие патологических процессов сопровождается изменением в продукции и сывороточном содержании аутоантител (ауто-АТ) соответствующей органной направленности [1]. В одних случаях эти изменения могут быть первичными, в других — вторичными по отношению к органным нарушениям, возникающим под влиянием иного (неиммунного) этиологического начала [1–3]. Развитие любого заболевания на молекулярном уровне сопровождается нарушением синтеза и распада компонентов клеток органа, что сопровождается изменением продукции соответствующих ауто-АТ, что можно считать маркерным признаком возникновения или наличия патологического процесса в органе [4, 5].

Одной из причин хронизации пиелонефрита у детей является его поздняя диагностика, обусловленная клинически маловыраженным дебютом болезни. Однако патологические процессы в клетках возникают задолго до клинической манифестации пиелонефрита. Анализ изменений сывороточного содержания ауто-АТ к белкам почечной паренхимы у детей с высоким риском развития пиелонефрита может позволить выявить патологический процесс еще на доклиническом уровне, а у детей с манифестацией пиелонефрита — прогнозировать характер течения и исход заболевания.

В исследование было включено 106 детей. Первую группу составили 56 новорожденных детей, рожденных у матерей с пиелонефритом. У всех новорожденных детей на 5–6-е сут жизни и затем в возрасте 6 мес определяли уровень естественных ауто-АТ класса IgG к белкам паренхимы почек, а именно, к анионному белку мембранной фракции почек с молекулярной массой около 40 кД (KiM-05-40), анионному белку мембранной фракции почек с молекулярной массой около 300 кД (KiM-05-300) и сильно анионному белку цитоплазматической фракции почек с молекулярной массой около 120 кД (KiS-07-120). Исследования проводили с помощью специализированного иммуноферментного анализа (метод ЭЛИ-Нефро-Тест) с использованием тест-систем ЭЛИ-ДИА-ТЕСТ (МИЦ «Иммунокулус», Россия) [1]. Одновременно с выявлением ауто-АТ, тропных к антигенам почечной ткани, у всех детей проводилось определение содержания естественных ауто-АТ к двуспиральной ДНК и Fc-фрагментам иммуноглобулинов (ревматоидный фактор) в сыворотке крови. Изменения в содержании этих ауто-АТ отражают общий уровень активности иммунной системы пациента, что позволяло проводить дифференцировку между избирательным (специфическим) повышением нефротропных ауто-АТ и неспецифической реакцией на фоне общей поликлональной активации иммунной системы.

Вторую группу (n = 40) составили дети с диагностированным к моменту исследования пиелонефритом. Возраст де-

тей составлял от 3-х мес до 16 лет. У 8 детей был диагностирован острый пиелонефрит и у 32-х детей — хронический пиелонефрит (у 16 — рецидивирующее течение и у 16 — латентное). Контрольную группу составили 10 здоровых новорожденных, рожденных от матерей, не имевших заболеваний мочевой системы и без признаков инфекционных процессов.

Проведенные исследования позволили установить, что повышенный сывороточный уровень ауто-АТ к антигенам почечной ткани отмечался у 21-го ребенка первой группы (39% общего числа новорожденных). При этом у 15 детей было выявлено повышение уровней всех трех нефротропных ауто-АТ; у 4-х детей было повышено содержание двух ауто-АТ (к одному из мембранных антигенов KiM-05-40 или KiM-05-300 и ауто-АТ к цитоплазматическому антигену KiS-07-120); у 2-х детей отмечалось повышенное содержание только ауто-АТ к цитоплазматическому антигену KiS-07-120. При корреляционном анализе выявлена взаимосвязь повышения концентрации ауто-АТ к почечным белкам у новорожденных и наличия у матери обострения пиелонефрита беременных ($r = 0,68$ $p < 0,05$).

Последующее наблюдение за детьми первой группы показало, что 97% детей, у которых при рождении было отмечено повышение уровня трех или двух ауто-АТ к антигенам почек, к 6-месячному возрасту сохраняли повышенную продукцию этих же ауто-АТ. Более того, было установлено, что к 6 мес общая численность детей с повышенным содержанием сывороточных ауто-АТ к тканям почек еще более возрастала (к этому сроку они выявлялись уже у 30 детей — 56%). Проведенный корреляционный анализ показал, что сывороточные уровни нефротропных ауто-АТ в возрасте 6 мес находились в прямой зависимости от уровней тех же ауто-АТ в периоде новорожденности ($r = 0,91$; $p < 0,05$).

К первому году жизни пиелонефрит был диагностирован у 11% детей, к 1,5 годам — у 16%, а к 2-м годам жизни — уже у 25% детей. Характерно, что все заболевшие дети характеризовались исходно повышенным сывороточным содержанием двух или трех нефротропных ауто-АТ как при рождении, так и в 6-месячном возрасте.

Важно отметить, что в период новорожденности у обследованных детей чаще выявлялись более высокие индивидуальные уровни нефротропных ауто-АТ, по сравнению с показателями, характерными для тех же детей в возрасте 6 мес. Это обычно сочеталось с низкими значениями ауто-АТ, характеризующими общую иммунореактивность (ауто-АТ к ДНК и Fc-фрагментам). Можно предположить, что такая динамика изменений сывороточных уровней ауто-АТ к антигенам почек у обследованных детей была связана с трансплацентарным поступлением избыточного количества ауто-АТ той же специфичности, проду-

цируемых организмом матерей, имеющих хроническую почечную патологию.

Во второй группе детей (больные пиелонефритом к моменту первого обследования) патологическое повышение уровня хотя бы одного из определявшихся ауто-АТ было выявлено у 24-х детей, что составляет 60% общего количества обследованных. Среди них 18 (75%) детей имели диагноз хронического и 6 (25%) детей — острого пиелонефрита. Среди детей второй группы с повышенным содержанием нефротропных ауто-АТ повышение всех трех исследуемых ауто-АТ было выявлено у 9 детей. У 5 из них была выявлена гидронефротическая трансформация почки, а другие 4 ребенка длительно (более 5 лет) страдали пиелонефритом.

При наблюдении в течение последующего года за больными второй группы, имевшими повышенное содержание всех трех нефротропных ауто-АТ, рецидивы заболевания были отмечены у 80% детей. В то же время среди детей с повышением ауто-АТ только к двум антигенам почек количество рецидивов составило 44%. Таким образом, повышение продукции ауто-АТ к мембранным и

цитозольным почечным антигенам в большинстве случаев предшествовало (или сопутствовало) рецидивированию пиелонефрита.

В контрольной группе у 9 из 10 клинически здоровых новорожденных содержание ауто-АТ к почечным антигенам не превышало нормальные показатели.

Таким образом, избыточное содержание двух или трех естественных ауто-АТ к почечным антигенам в сыворотке крови у новорожденных детей может являться прогностическим (доклиническим) признаком развития пиелонефрита. Это создает новые возможности для максимального раннего начала профилактики болезни у этих детей. В группе с повышением содержания всех трех типов аутоантител более чем у половины выявлена гидронефротическая трансформация почки. Число рецидивов среди детей с пиелонефритом и повышенным содержанием ауто-АТ к цитозольному и мембранному антигенам почек был выше, чем у детей с высоким уровнем ауто-АТ только к мембранным антигенам (44%), что может явиться прогностическим фактором в отношении рецидивирования патологического процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Полетаев А.Б. Клиническая и лабораторная иммунология. Избранные лекции. — М., МИА, 2007. — 184 с.
2. Полетаев А.Б. (Ред.) Система естественных аутоантител как «зеркало» функционально-метаболического состояния организма // Материалы 1-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии», 15–17 сентября. — М., 2005. — С. 86–88.
3. Notkins A.L. New predictors of disease, Scientific American, 2007, V. 296, № 3, P. 54–62.
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология. — СПб., 2001. — ЭЛБИ-СПб., С. 443–445.
5. Полетаев А.Б., Кузьменко Л.Г. Методы группы ЭЛИ-Тест в клинической лабораторной практике. Информационное письмо. — М., 2004. — 3 с.

А.М. Мамедъяров, Л.С. Намазова, Л.М. Кузенкова, Р.М. Торшхоева, Э.И. Пильгуй

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Оценка роли психоэмоциональных факторов в возникновении и течении бронхиальной астмы у детей и подростков

Современные исследования свидетельствуют о том, что до 5–10% детей страдают бронхиальной астмой (БА) [1, 2]. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости БА и более тяжелому течению и раннему началу заболевания у детей. Начавшись у детей, это заболевание продолжается у взрослых, нередко являясь причиной профессиональных ограничений и инвалидности [1, 3]. Все это определяет не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы БА у детей.

В настоящее время сформулированы современная концепция патогенеза БА, определена глобальная стратегия лечения и профилактики этого заболевания.

Психосоматические расстройства у детей и подростков в настоящее время становятся все более распространенными

и обуславливают высокий риск хронизации соматических заболеваний, снижение уровня социальной адаптивности болеющих детей и подростков.

Развитие ребенка в условиях тяжелой соматической патологии не может не сказаться на формировании его личности, особенностях взаимоотношений с родителями, сверстниками и возможностях адаптации в целом. С другой стороны, известно, что соматический недуг часто сопряжен с преморбидными особенностями функционирования ЦНС, что, в свою очередь, определяет специфику течения болезни, придавая ему психосоматическую окраску [4, 5].

Актуальным аспектом при изучении психоматозов является вопрос о состоянии ЦНС у этих больных, поскольку из-

вестно, что в клинической картине заболеваний этого круга одновременно присутствуют и соматические, и психопатологические нарушения [6].

В детско-подростковой популяции психосоматические нарушения со стороны органов дыхания встречаются наиболее часто. В настоящее время спектр возможных проявлений психосоматических взаимоотношений при бронхиальной астме в клинической практике сформулирован как «астматический дистресс».

В исследовании приняли участие подростки, страдающие БА средней степени тяжести в стадии обострения ($n = 31$, 9 мальчиков и 22 девочки). Длительность заболевания составляла 2–10 лет, возраст обследуемых — 14–17 лет. У 15,4% детей наблюдалось сочетание atopической БА с atopическим дерматитом. У 10,5% детей отмечалось сочетание БА с atopическим дерматитом и аллергическим ринитом. Atopический дерматит предшествовал развитию БА у 29,1% пациентов.

У обследуемых больных возникновение развернутых приступов удушья наблюдалось 1–2 раз в нед, приступы ночной астмы рецидивировали чаще двух раз в месяц. Отмечалась ежедневная потребность в симпатомиметиках. Значение ОФВ₁ составляло 60–80% должных величин, после ингаляции бронхолитиков оно восстанавливалось до нормальных значений. Суточный разброс показателей колебался в пределах 20–30%.

Контрольную группу составили сопоставимые по возрасту практически здоровые пациенты ($n = 20$, 6 мальчиков и 14 девочек), проходившие диспансеризацию в Консультационно-диагностическом центре Научного центра здоровья детей РАМН.

Перед началом исследования у всех пациентов с помощью специализированных опросников оценивали: ситуативную и личностную тревожность; депрессию; гневливость; агрессивность/враждебность; алекситимию; эмоциональный темперамент; механизмы психологических защит.

Психоземotionalные профили в группе здоровых детей и подростков не отклонялись от нормативных значений в рамках всех исследованных конструктов — тревожности, депрессии, гнева, агрессии, алекситимии, эмоционально-го темперамента и психологических защит.

По сравнению с контрольной группой, больные БА характеризовались повышенными уровнями нейротизма ($M_{\text{КГ}} = 9,00$, $m = \pm 0,95$; $M_{\text{БА}} = 11,81$, $m = \pm 0,65$), ситуативной ($M_{\text{КГ}} = 37,55$, $m = \pm 1,89$; $M_{\text{БА}} = 44,84$, $m = \pm 1,70$) и личностной ($M_{\text{КГ}} = 43,30$, $m = \pm 1,80$; $M_{\text{БА}} = 50,16$, $m = \pm 1,40$) тревожности, а также депрессивности ($M_{\text{КГ}} = 5,15$, $m = \pm 0,85$; $M_{\text{БА}} = 11,06$, $m = \pm 1,05$) (все сравнения при $p < 0,05$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каганов С.Ю. Педиатрические проблемы астмологии / В кн.: Бронхиальная астма. — М.: Агар, 1997. — Т. 2. — С. 160–181.
- Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белявский А.С. и др. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России // Пульмонология. — 1999. — С. 1–40.
- Балаболкин И.И. Аллергические болезни у детей. — 1998, 352 с.
- Григорьев В.М. и соавт. Особенности личности больных бронхиальной астмой // Тезисы Национального конгресса по болезням органов дыхания. — М., 1997.
- Жаков Я.И., Федоров И.А. Интеллектуально-мнестическая деятельность детей с бронхиальной астмой // Тезисы Нацио-

Наряду с этим для больных БА в большей степени, чем у здоровых, были характерны повышенные показатели общей алекситимии ($M_{\text{КГ}} = 41,85$, $m = \pm 2,04$; $M_{\text{БА}} = 53,42$, $m = \pm 2,16$), отражающей трудность различения эмоций ($M_{\text{КГ}} = 14,25$, $m = \pm 0,93$; $M_{\text{БА}} = 18,77$, $m = \pm 1,13$), и мышление ($M_{\text{КГ}} = 15,95$, $m = \pm 0,91$; $M_{\text{БА}} = 20,65$, $m = \pm 0,85$), ориентированное «вовне».

Высокие показатели алекситимии у больных БА отражают нарушение эмоционального развития и, в целом, осложняют оптимизацию комплекса лечебных мероприятий.

Следовательно, конструкт алекситимии, характеризующий сложности в восприятии и переживании эмоций, а также телесных ощущений, играет важную роль в клинических проявлениях заболевания.

Анализ проявлений агрессивности и враждебности свидетельствует, что больные БА достоверно отличались от здоровых детей сниженными уровнями физической агрессии ($M_{\text{КГ}} = 51,70$, $m = \pm 3,10$; $M_{\text{БА}} = 35,65$, $m = \pm 2,97$), повышенными показателями обиды ($M_{\text{КГ}} = 33,15$, $m = \pm 4,37$; $M_{\text{БА}} = 47,03$, $m = \pm 2,72$), подозрительности ($M_{\text{КГ}} = 31,90$, $m = \pm 4,65$; $M_{\text{БА}} = 60,62$, $m = \pm 3,38$), в совокупности составляющими повышенный индекс враждебности ($M_{\text{КГ}} = 30,32$, $m = \pm 4,10$; $M_{\text{БА}} = 47,95$, $m = \pm 2,65$). Особенности показателей агрессивности и враждебности свидетельствуют о патологической направленности вектора агрессивности внутрь. Это согласуется с наблюдениями других исследователей о важной роли «вытесненной», «не проявленной» агрессивности в структуре личности больных БА [7].

В отношении механизмов психологических защит у больных БА, по сравнению со здоровыми подростками, обнаружено их достоверное повышение по типу «регрессия» ($M_{\text{КГ}} = 0,20$, $m = \pm 0,03$; $M_{\text{БА}} = 0,51$, $m = \pm 0,03$) и «проекция» ($M_{\text{КГ}} = 0,29$, $m = \pm 0,05$; $M_{\text{БА}} = 0,47$, $m = \pm 0,04$). Психологические защиты по типу «регрессия» свидетельствуют об использовании простых, характерных для более раннего возраста, поведенческих стратегий (снижение напряжения с помощью возвращения в поведенческих проявлениях на более ранние стадии онтогенеза).

В свою очередь, «проекция» указывает на дезадаптивный процесс, в результате которого внутренняя агрессия неосознанно воспринимается и приписывается происходящему извне.

Таким образом, у каждого больного БА можно наблюдать своеобразные, присущие только ему, особенности психоземotionalного статуса. При этом ведущей задачей в трактовке и лечении БА является оценка психоземotionalного фактора и его роли в возникновении болезни. Следовательно, как положительные, так и отрицательные эмоции зачастую оказывают провоцирующую роль в обострении болезни.

нального конгресса по болезням органов дыхания. — М., 1997.

- Валеев Р.Г., Труфакин С.В., Лещинская В.В., Афанас Л.И. Анализ биоэлектрической активности головного мозга в условиях отрицательной эмоциональной активации у больных с бронхиальной астмой // Тезисы докладов V Сибирского физиологического съезда г. Томск / Бюллетень Сибирской медицины. — 2005. — Т. 4, Приложение 1. — 172 с.
- Убайдуллаев А.М., Гафуров Б.Т., Каюмходжаева М.А. Психовегетативные нарушения у больных бронхиальной астмой // Терапевт. архив. — 1996. — Т. 68, № 3. — С. 44–47.

Исследование Гвидо Моро: пребиотики Nutricia укрепляют иммунитет ребенка и сокращают риск инфекционных заболеваний на 50%

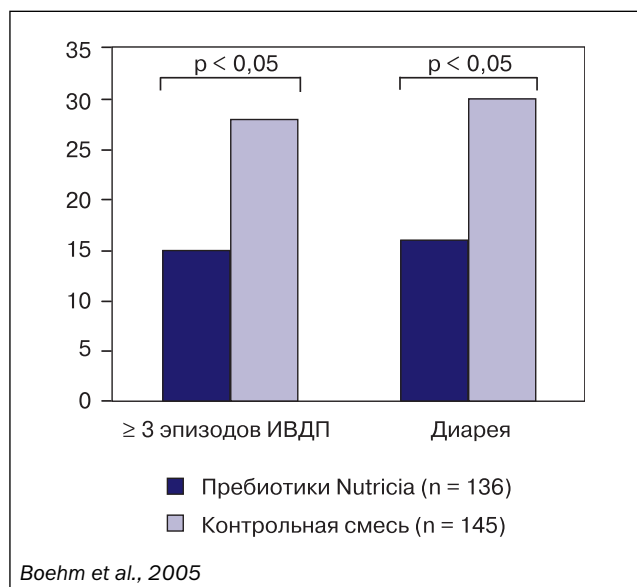
6 февраля 2007 г. в Москве на пресс-конференции в рамках XI-го Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» Гвидо Моро, независимый эксперт и ведущий профессор-неонатолог (Милан, Италия) представил результаты клинических исследований, демонстрирующих, что пребиотики Nutricia, входящие в состав детских молочных смесей, благодаря своему действию укрепляют иммунитет ребенка и сокращают риск инфекционных заболеваний на 50%.

Компания Nutricia в течение многих лет сотрудничает с признанными экспертами в области здоровья детей и стремится привлечь внимание специалистов и общественности к проблеме улучшения качества детского питания и его влиянию на укрепление иммунитета.

«Здоровье детей является социально значимой проблемой, — говорит Татьяна Анатольевна Неверова, первый заместитель руководителя Департамента семейной и молодежной политики города Москвы, — поэтому Московское правительство создало и поддерживает ряд программ, направленных на повышение рождаемости, улучшение качества жизни и здоровья детей. Особенно важно изучение факторов, влияющих на снижение детской заболеваемости».

Анатолий Ильич Хавкин, доктор медицинских наук, профессор Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава, уверен, что наибольшее внимание должно уделяться укреплению детского иммунитета: «Дети перво-

Рис. 1. Влияние пребиотиков Nutricia на иммунную систему (инфекции). Кумулятивная заболеваемость ИВДП* и диареей в течение 24 мес наблюдения



Примечание:

* ИВДП — инфекции верхних дыхательных путей.



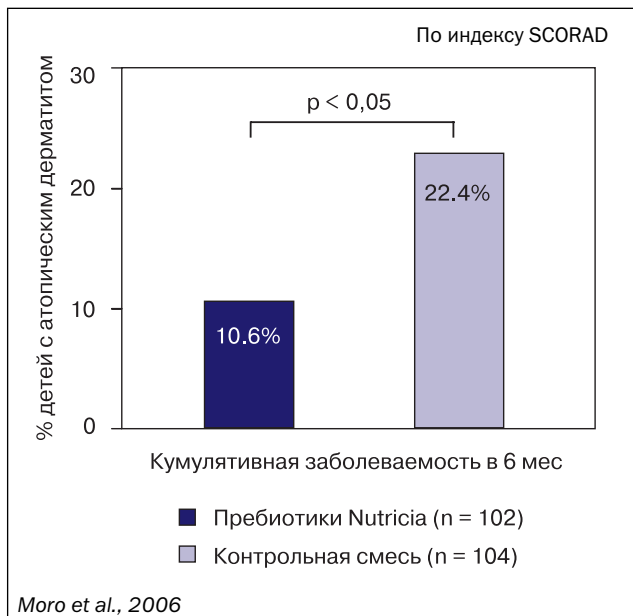
го года жизни чаще всего подвержены инфекционным заболеваниям, болезням органов дыхания».

Как известно, формирование иммунитета ребенка напрямую зависит от правильного и сбалансированного питания в раннем возрасте. В первую очередь положительное влияние на развитие ребенка и его иммунитета оказывает грудное вскармливание, поскольку грудное молоко содержит пребиотики, способствующие росту и размножению полезных бифидобактерий в кишечнике ребенка.

«Впервые доказано, что пребиотики способны оказывать положительное воздействие на микрофлору кишечника, — комментирует результаты исследования профессор Гвидо Моро (рис. 1). — Это приводит к укреплению иммунной системы и сокращению риска инфекционных заболеваний у детей первых лет жизни».

«При использовании пребиотиков компании Nutricia снижается частота атопического дерматита у детей первых 6 мес жизни. Исследование было проведено с участием 206 доношенных детей, характеризовавшихся по меньшей мере одним семейным случаем аллергического анамнеза».

Рис. 2. Влияние пребиотиков Nutricia на иммунную систему детей из группы риска (аллергия). Кумулятивная заболеваемость атопическим дерматитом



Такое влияние смесей, содержащих пребиотики Nutricia, на детский организм объясняется тем, что эти компоненты по своим полезным свойствам воспроизводят свойства грудного молока.

«В течение многих лет Nutricia была и остается лидером в создании продуктов, по своим свойствам приближенных к грудному молоку, — говорит Елена Сергеевна Киселева, к.м.н., медицинский директор компании Nutricia. — Результаты исследований, представленные профессором Гвидо Моро, — значительный шаг вперед в нашем стремлении помочь мамам, которые по различным причинам не могут кормить грудью, в выборе полезных продуктов питания».

О компании Nutricia

Nutricia работает на рынке детского питания более 100 лет. В 1946 г. компания открыла собственный научно-исследовательский центр, занимающийся разработкой рецептуры детских молочных смесей.

Сегодня компания работает более чем в 100 странах мира и имеет широкий ассортимент качественного детского питания для детей с рождения и до трех лет. Nutricia входит

в международный концерн NUMICO (Нидерланды) — крупнейший в мире в сфере производства продуктов детского питания.

NUMICO имеет крупнейший научно-исследовательский центр в Европе. Основная задача центра — изучение свойств грудного молока и разработка современных продуктов детского питания, способствующих гармоничному и здоровому развитию детей.

Научный центр сотрудничает с 50 научными институтами и более чем 40 клиниками по всему миру. Благодаря многолетнему опыту и знаниям компания Nutricia выпускает современные продукты детского питания, эффективность которых подтверждена результатами клинических исследований.



Существует молоко, которое укрепляет
иммунитет лучше, чем Nutrilon.
Это грудное молоко.



Nutrilon. Приблизен к грудному молоку.

Грудное молоко – лучшее, что мать может дать своему ребенку, потому что оно содержит вещества, укрепляющие его иммунитет. Поэтому, создавая Nutrilon, мы взяли за эталон грудное молоко. Специально подобранный состав смеси Nutrilon, включающий пребиотики и нуклеотиды, укрепляет естественный иммунитет малыша подобно грудному молоку. Результаты последних исследований 326 новорожденных детей, получавших смесь Nutrilon с пребиотиками в течение 9 месяцев, продемонстрировали достоверное снижение частоты возникновения диареи и инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей по сравнению с детьми, получавшими стандартную смесь без пребиотиков.*

*Volpicelli V et al. Efficiency of a prebiotic formula in the prevention of intestinal and extra-intestinal infections during the first year of life (Italian translation) Naples; 5th National Congress of the Italian Society of Paediatric Infections, 2005

Только для медицинских работников

NUTRICIA Мы знаем о детском питании больше

Тел. бесплатной «горячей» линии: 8 800-200-33-88 • www.nutricia.ru • e-mail: vopros@nutricia.ru



Важно: лучшим питанием для детей первого года жизни является грудное молоко.

Всесоюзному обществу детских врачей — Союзу педиатров России — 80 лет!

1 июня 2007 г. состоялась Конференция «Роль педиатров в реализации национального проекта «Здоровье», посвященная 80-летию Общества детских врачей — Союза педиатров России.

В работе Конференции приняли участие более 300 делегатов — представителей 62 региональных отделений Союза педиатров России, а также врачи, ученые, организаторы здравоохранения из всех субъектов Российской Федерации, коллеги из стран ближнего и дальнего зарубежья.

Торжественные мероприятия прошли в Москве, в Научном центре здоровья детей Российской академии медицинских наук.

С докладом «Роль педиатров в реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» выступил Председатель Исполкома Союза педиатров России, главный специалист-эксперт педиатр Министерства здравоохранения и социального развития РФ, директор Научного центра здоровья детей РАМН, академик РАМН, член Общественной палаты РФ А.А. Баранов.

Официальные приветствия участникам и гостям Конференции направили Президент Российской Федерации В.В. Путин, Председатель Совета Федерации Федерального Собрания РФ С.М. Миронов, полномочный представитель Президента РФ в Центральном федеральном округе Г.С. Полтавченко, председатель Комитета Госдумы РФ по охране здоровья Т.В. Яковлева, министр здравоохранения и социального развития РФ М.Ю. Зурабов, руководитель Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию академик РАМН Ю.Н. Беленков.

Поздравить ведущих педиатров страны и всех детских врачей в их лице приехали председатель комитета по социальной политике Совета Федерации РФ В.А. Петренко, заместитель председателя Комитета по образованию и наукам Госдумы РФ С.И. Колесников, заместитель полномочного представителя Президента РФ в ЦФО Н.И. Макаров, председатель комиссии по вопросам здравоохранения Общественной палаты РФ Л.М. Рощаль, заместитель руководителя Росздрава А.В. Белоусов, заместитель директора Департамента медико-социальных проблем семьи, материнства и детства Минздравсоцразвития РФ О.В. Чумакова, главный педиатр Москвы А.Г. Румянцев, члены Российской академии медицинских наук В.Ф. Учайкин, Г.Т. Сухих, В.Г. Поляков. С интересом многие участники Конференции узнали себя в фильме, снятом специально к 80-летию юбилею организации (1927–2007 гг.).

За большой вклад в дело охраны здоровья детей России Благодарственное письмо от председателя Совета

Федерации С.М. Миронова было вручено председателю исполкома Союза педиатров России академику РАМН А.А. Баранову, Почетной грамотой Министерства здравоохранения и социального развития РФ награждены Е.И. Алексеева (заведующая отделением Научного центра здоровья детей РАМН, профессор), Г.А. Лыскина (профессор кафедры детских болезней ММА им. И.М. Сеченова), Г.А. Самсыгина (заведующая кафедрой детских болезней РГМУ, профессор), Р.Р. Шияев (ректор Ивановской государственной медицинской академии, профессор), грамотой Государственной Думы РФ — академик РАМН М.Я. Студеникин, а благодарности от Комитета Госдумы РФ по охране здоровья получили Н.Н. Кованова (ответственный секретарь Союза педиатров России), Г.В. Кагирова (председатель Алтайского отделения СПР, профессор кафедры педиатрии Алтайского государственного медицинского университета), М.В. Краснов (председатель Чувашского регионального отделения СПР, заведующий кафедрой детских болезней Чувашского государственного медицинского университета, профессор), Т.Н. Николаева (председатель Ярославского отделения СПР, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Ярославской государственной медицинской академии, профессор, заслуженный врач РФ), Г.А. Шуляк (председатель отделения СПР Калининградской области).

К сожалению, не все желающие смогли выступить с поздравлениями по случаю 80-летнего юбилея Союза педиатров России, но нельзя не отметить искренность и теплоту слов Почетного президента и президента Ассоциации педиатров Украины Е.М. Лукьяновой и Ю.Г. Антипкина, председателя правления Союза педиатров Казахстана С.А. Диканбаева, председателя Ассоциации педиатров Узбекистана А.В. Алимова, директора Республиканского центра «Мать и дитя» Республики Беларусь К.У. Вильчука, директора Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. Бакулева Л.А. Бокерии, ректора Сибирского государственного медицинского университета В.В. Новицкого, генерального директора группы компаний Нутритек О.В. Очинского.

Из рук в руки передавали слова «Вальса детских врачей» — музыкального подарка из Красноярска (слова — М. Галактионовой, музыка — С. Пучинина). Кульминацией праздника стало открытие вновь построенного корпуса НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН — нового реабилитационного центра для детей и подростков федерального уровня, аналогов которому нет не только в нашей стране, но и за рубежом.

Г.Л. Микиртчян

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Николай Алексеевич Тольский. К 175-летию со дня рождения

СТАТЬЯ ПОСВЯЩЕНА НАУЧНОЙ, ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ, ОРГАНИЗАЦИОННОЙ И ОБЩЕСТВЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НИКОЛАЯ АЛЕКСЕЕВИЧА ТОЛЬСКОГО (1832–1891), ОДНОГО ИЗ ОСНОВОПОЛОЖНИКОВ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПЕДИАТРИИ. ОН ЯВИЛСЯ СОЗДАТЕЛЕМ КЛИНИКИ ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ НА МЕДИЦИНСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ ИМПЕРАТОРСКОГО МОСКОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА (НЫНЕ МОСКОВСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА), УТВЕРЖДАЛ САМОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ПЕДИАТРИИ, СПОСОБСТВОВАЛ ЕЕ ПРЕВРАЩЕНИЮ ИЗ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ В КЛИНИЧЕСКУЮ ДИСЦИПЛИНУ. ЕГО УЧЕНИКАМИ БЫЛИ ВЫДАЮЩИЕСЯ ПЕДИАТРЫ Н.Ф. ФИЛАТОВ, Н.П. ГУНДОБИН, Н.С. КОРСАКОВ И ДР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ, ОТЕЧЕСТВЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ, Н.А. ТОЛЬСКИЙ, МОСКОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, КЛИНИКА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ.

Контактная информация:

Микиртчян Галина Львовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедры гуманитарных
дисциплин и биоэтики Санкт-Петербургской
государственной педиатрической
медицинской академии
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. (812) 542-55-65
Статья поступила 14.02.2007 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

Николай Алексеевич Тольский принадлежит к тому поколению педиатров, которые утверждали самостоятельность педиатрии, способствовали ее превращению из теоретической в клиническую дисциплину.

Родился Н.А. Тольский 19 января 1832 г. в Липецке Тамбовской губернии в семье врача. Фамилия Тольских произошла от названия Толгского монастыря, где дьяконом был дед со стороны его отца [1].

В 1848–1853 гг. Н.А. Тольский обучался на медицинском факультете Императорского Московского университета, где в эти годы преподавали замечательные ученые: зоолог К.Ф. Рулье, физиолог И.Т. Глебов, патофизиолог и патологоанатом А.И. Полунин. Не менее блестящие имена были у клиницистов: факультетской терапевтической клиникой заведовал прекрасный лектор и врач А.И. Овер, госпитальной терапевтической клиникой — профессор И.В. Варвинский, кафедрой факультетской хирургии руководил выдающийся хирург и общественный деятель Ф.И. Иноземцев. Кафедру акушерства, женских и детских болезней возглавлял В.И. Кох, который в большей степени отдавал предпочтение акушерству и гинекологии. Он был хорошим лектором, и по оценке известного гинеколога профессора А.П. Губарева «большая выдержка и обдуманное уменье себя держать еще более усиливали выгодное впечатление... Содержание курса было составлено очень толково и умно. Оно передавало все практически важные факты и явления по этому предмету. Лекциями его бывали довольны и на них не скужали» [2]. Детские болезни преподавал адъюнкт Н.П. Николаев.

Профессор В.И. Кох сыграл важную роль в судьбе Н.А. Тольского, заметив трудолюбие и способности молодого человека. После окончания с отличием медицинского факультета Н.А. Тольский был в октябре 1854 г. принят на должность ассистента в клинику акушерства, женских и детских болезней. Он с большим усердием стал совершенствоваться в своей специальности, много времени проводил в клинике, овладевая практическими навыками, читал иностранную и русскую литературу. Одновременно он работал над диссертацией на тему об искусственных преждевременных родах — «*De partu arte maturando*», которую успешно защитил 23 мая 1858 г. Свой труд

123

G.L. Mikirtichan

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy

Nikolai Alexeyevich Tol'sky.
To commemorate
the 175th anniversary

THE ARTICLE IS DEDICATED TO THE SCIENTIFIC, PEDAGOGICAL, ORGANIZATIONAL AND PUBLIC WORK OF NIKOLAI ALEXEYEVICH TOL'SKY (1832–1891), ONE OF THE FOUNDERS OF NATIONAL PEDIATRICS. HE ORGANIZED THE CLINIC OF CHILDREN'S DISEASES AT THE DEPARTMENT OF MEDICINE, HIS MAJESTY'S UNIVERSITY OF MOSCOW (NOW MOSCOW ACADEMY OF MEDICINE NAMED AFTER I.M. SECHENOV), INSISTED ON THE INDEPENDENCE OF PEDIATRICS, HELPED IT TRANSFORM FROM THEORY TO THE CLINICAL DISCIPLINE. AMONG HIS PUPILS WERE SUCH OUTSTANDING PEDIATRICIANS AS N.F. FILATOV, N.P. GUNDOBIN, N.S. KORSKOV, ETC.

KEY WORDS: HISTORY OF MEDICINE, NATIONAL PEDIATRICS, N.A.TOL'SKY, UNIVERSITY OF MOSCOW, CLINIC OF CHILDREN'S DISEASES.

Н.А. Тольский посвятил отцу: «Благороднейшему и самому дорогому моему отцу Алексею Яковлевичу приносит в дар в знак благоговейной признательности его сын, после того как 5 лет усердно занимался врачебными науками».

В 1859 г. медицинский факультет предоставляет Н.А. Тольскому возможность заграничной научной командировки на 2 года. Он около года находился в Берлине, где занимался химией, физикой, физиологической химией, гистологией, эмбриологией, патологической анатомией с микроскопией. В течение второго года молодой врач знакомился с ведущими клиниками и больницами Парижа, Вены и Праги, совершенствуясь по акушерству и детским болезням, и дополнительно в Вене — по кожным болезням и сифилису. В дальнейшем он неоднократно ездил за границу, знакомился с постановкой работы детских клиник и детских больниц.

После завершения заграничной командировки в 1861 г. Н.А. Тольский вернулся на кафедру акушерства, женских и детских болезней, но уже на должность адъюнкта. В 1863 г. он избирается доцентом, имея к этому времени уже основательные знания в педиатрии. Прежде всего, молодой преподаватель составил программу преподавания детских болезней, которая была зачитана и одобрена на собрании медицинского факультета. Программа лекций Н.А. Тольского разделялась на введение, общую часть и частные отделы. По сравнению с программами В.И. Коха и Н.П. Николаева, в ней уделялось равное внимание патологии всех периодов детства, тогда как у его предшественников акцент делался на период новорожденности и младенческий возраст ребенка. Это объясняется профессиональными интересами и специализацией и В.И. Коха, и Н.П. Николаева как акушеров. Программа Н.А. Тольского содержала новые разделы, например, очерк эмбриологии. Кроме того, патология детского возраста излагалась по органам и системам, перечень болезней расширен и систематизирован, например, болезни нервной системы разделялись им на болезни головного мозга, болезни спинного мозга и болезни с недостаточно еще определенной локализацией. При изложении всех разделов он самое пристальное внимание обращает на признаки болезней, семиотическое значение отдельных симптомов.

Недостатком того времени было отсутствие в Московском университете детской клиники, что затрудняло Н.А. Тольскому в полной мере передавать студентам свой опыт и знания, поддерживать их интерес к изучению детских болезней, которые они могли наблюдать лишь в амбулатории акушерского отделения, то есть на проходящих больных самого младшего возраста. Поэтому Н.А. Тольский делает все возможное для увеличения амбулаторного приема детей, и если в 1860–1861 учебном году их число составляло 94, то в 1862–1863 г. — 218, а в 1865–1866 г. — уже 790 детей.

Неудовлетворенный теоретическим преподаванием, Н.А. Тольский начинает активно добиваться создания детской клиники. В Московском университете этот вопрос поднимался не одно десятилетие. Еще в 1855 г. медицинский факультет предполагал образовать детскую клинику, отделив по 10 кроватей от терапевтической (А.И. Овер) и хирургической (Ф.И. Иноземцев) факультетских клиник с согласия их руководителей. Однако через полтора года они отказались пойти на это. Благодаря активной преподавательской деятельности, которую развил Николай Алексеевич, тому авторитету, который он

завоевал как специалист-педиатр, положение стало меняться. В 1863 г. медицинский факультет высказался за организацию клиники детских болезней. В 1865 г. он вновь поднимает вопрос о клинике на заседании медицинского факультета.

К середине 1860-х годов во главе клиник были уже другие профессора, в частности, терапевтическую клинику возглавлял Г.А. Захарьин. Он согласился выделить 10 кроватей для детской клиники. Это было вызвано тем, что Г.А. Захарьин был хорошо осведомлен о проблемах преподавания на кафедре акушерства, женских и детских болезней. Будучи ассистентом факультетской терапевтической клиники у профессора А.И. Овера, он избрал для своей диссертации тему о послеродовых заболеваниях и работал над ней в акушерской клинике профессора В.И. Коха, которого высоко ценил. Г.А. Захарьин со студенческих лет был знаком с Н.А. Тольским и с уважением относился к нему [4]. Благодаря пожертвованию от неизвестного благотворителя к 10 кроватям была присоединена еще одна. Для детской клиники было отведено место в нижнем этаже главного корпуса факультетских клиник на Рождественке, где в двух простенках надо было установить стеклянные двери и голландские печи. Первоначально оно представляло собой две особые палаты, но вскоре в связи с неудобством приема проходящих больных детей в общей приемной со взрослыми, одна из них была отдана для приема амбулаторных больных.

25 февраля 1866 г. детское отделение было открыто. Таким образом, в Московском университете было осуществлено слияние теоретического и практического преподавания детских болезней. В таком виде клиника просуществовала 25 лет — до 1891 г. [5]. В среднем через клинику в год проходило 60 больных, амбулаторный помощник получали 1 040 детей.

Н.А. Тольский стремился оснастить клинику современным оборудованием. Им приобретаются разные «снаряды и инструменты», безотлагательно необходимые для детского отделения», в том числе «осветительный аппарат для ларингоскопических исследований», микроскоп и др. Все это используется при обучении студентов, которым прививаются навыки владения методами исследования у постели больного. Очень беспокоило Н.А. Тольского отсутствие условий в детской клинике для изоляции больных с острыми инфекциями. Он неоднократно обращался по этому поводу к администрации медицинского факультета с предложением помещать таких больных «в отдельном флигеле, а не в одном корпусе с прочими больными, как это теперь делается». Однако для острозаразных больных детей была выделена еще одна палата рядом с детской клиникой, что, конечно, не могло устранить и внутрибольничных заражений, и распространения эпидемий. Из-за этого клиника неоднократно закрывалась. Вскоре палата для «сыпных» болезней была ликвидирована. Все это отражалось на преподавании, так как исчезла возможность демонстрировать студентам заболевания, почти исключительно встречающиеся у детей.

При открытии клиники Н.А. Тольский прочел вступительную лекцию, в которой изложил свое видение о роли клиник и клинического преподавания педиатрии, проблема соотношения теоретического и клинического знания. Он подчеркивал, что только клиника позволяет решить главную задачу — «возможно полное и многостороннее изучение той объективной формы выражения, которую в каждом отдельном случае принимают болез-

ненные процессы в детском организме, возможно полное усвоение тех способов, которые делают для нас доступной патологическую жизнь дитяти в ее бесконечном частном разнообразии...».

Преподавание детских болезней Н.А. Тольский вел на 3-м и 4-м курсах. Теоретическое учение о детских болезнях Николай Алексеевич читал в течение V-го и VI-го семестров по два лекционных часа в неделю и дополнительно один так называемый совещательный час в неделю. Клинические лекции (2 ч в нед) и занятия (1 ч в нед) проводились на VII-м и VIII-м семестрах.

Все, слышавшие лекции Н.А. Тольского, высоко отзывались о их содержании и форме изложения, подчеркивали глубокое знание им специальности, его виртуозное искусство разбора больных, необыкновенное владение словом, образную речь, четкую дикцию, что привлекало на его лекции не только студентов, но и врачей [2, 6].

На экзаменах Н.А. Тольский не был строг, а, наоборот, был снисходительным: спрашивал самое существенное и считал, что «было бы странно требовать, чтобы студент узнал детские болезни в год так же, как я их знаю, занимаясь несколько лет, да преимущественно одними детскими болезнями. Если бы меня теперь экзаменовать в комиссии по всем предметам, то я непременно провалился бы». В случае ошибочного ответа студентов или молодых врачей он ободрял смутившегося: «На ошибках мы учимся». «...Не ошибается только тот, кто ничего не делает» [7]. Чтобы привлечь внимание студентов, он нередко образно «украшал» изложение своих лекций, а затем студенты на экзаменах отвечали на вопрос этими словами профессора. В таких случаях Николай Алексеевич, по воспоминаниям его ученика Д.М. Глаголева, говорил: «Иногда, чтобы уж очень не заскучали студенты, скажешь такую фразу, а он тебе на экзамене ту же самую фразу преподносит, — так и бросит всего тебя в краску» [8].

С 1870 по 1874 г. Н.А. Тольский исполнял должность главного врача Московской детской больницы на Бронной. Это было продиктовано желанием иметь больше клинического материала для наблюдения и обучения студентов. В 1873 г. после отказа В.И. Коха от дальнейшего продления срока службы в университете Н.А. Тольский был утвержден экстраординарным профессором по кафедре акушерства, женских и детских болезней, где он преподавал учение о детских болезнях, вел детскую клинику и читал лекции по акушерству.

В 1879 г. Н.А. Тольский был утвержден в звании ординарного профессора по кафедре акушерства, женских и детских болезней. По новому университетскому уставу 1884 г. детская клиника отдельно не значится, но в утвержденном в 1888 г. уставе детской больницы названа кафедра детских болезней. Следуя этому документу, утвержденному министром просвещения, произошло разделение акушерства, женских и детских болезней. С 1888 г. профессором по детским болезням был Николай Алексеевич, и эту дату можно считать фактическим созданием кафедры детских болезней в Московском университете, однако юридического статуса у кафедры еще не было.

Характеризуя вклад Н.А. Тольского в педиатрию, в первую очередь необходимо отметить выраженную клиническую направленность его преподавательской и врачебной деятельности, разработку тщательного объективного изучения больного ребенка, учета его особенностей, индивидуального подхода к лечению. Этому он следовал всю свою жизнь. Особым было его отношение к маленьким пациен-

там, он всегда был ласков с ними, спокойно переносил все капризы детей. Он был блестящим диагностом и всегда утверждал, что для детского врача симптомы проявления болезней имеют гораздо большее значение, чем в практике взрослых. Лечебная тактика Николая Алексеевича основывалась на следовании консервативному методу, использовании испытанных на практике средств и очень осторожному применению новых средств. Учитывая специфику ребенка, он старался избегать средств, неприятных или беспокоящих его.

Н.А. Тольский изучал влияние школы на детский организм, считал необходимым знакомить студентов со школьной медициной. С докладом на эту тему он выступал на представительном II-м Всероссийском съезде естествоиспытателей в Москве 20–30/VIII 1869 г. [12]. Этой же проблеме было посвящено и его последнее публичное выступление — Актовая речь 12 января 1891 г. В ней он приводил факты вредного влияния условий школьной жизни на здоровье ее воспитанников, статистику распространения среди школьников миопии, сутулости, сколиоза, неврастении, малокровия, физической слабости и других проявлений.

Учениками Н.А. Тольского были выдающиеся педиатры. Прежде всего, это Н.Ф. Филатов, выбравший под влиянием Тольского своей специальностью педиатрию [13]. В научной и педагогической деятельности Нила Федоровича ясно прослеживается влияние Н.А. Тольского: это и ярко выраженная клиническая направленность его исследований, и глубокая разработка методов объективного исследования ребенка, и интерес к детским инфекционным болезням, к болезням нервной системы и др. Н.В. Яблоков, учившийся в одно время с Н.Ф. Филатовым и слушавший лекции Н.А. Тольского, впоследствии главный врач Софийской больницы, говорил о Н.Ф. Филатове: «С теми задатками, которые имелись налицо, с тем рвением, с которым он стремился к работе, несомненно, из него одинаково вышел бы талантливый представитель любой специальности; и если наша юная отрасль медицины — педиатрия — в лице Нила Федоровича получила такого выдающегося представителя, то этим мы всецело обязаны первому в нашем университете профессору детских болезней Н.А. Тольскому: его советам и указаниям последовал Нил Федорович, чтобы затем сделаться его преемником и славным продолжателем начатого дела» [14].

Из одиннадцати врачей, состоявших ординаторами у профессора Н.А. Тольского в клинике детских болезней Московского университета, семь защитили диссертацию на степень доктора медицины, из них трое стали профессорами по детским болезням, двое — ассистентами в детской клинике. Его ученик Н.С. Корсаков с 1902 по 1922 г. возглавлял кафедру детских болезней Московского университета. С 1886 по 1889 г. ординатором клиники был Н.П. Гундобин, получивший здесь хорошую клиническую подготовку; с 1897 по 1908 г. он руководил кафедрой детских болезней Военно-медицинской академии в Петербурге и стал одним из основателей петербургской научной школой педиатров. Также учениками Н.А. Тольского были известные педиатры своего времени Д.А. Бетхер, Г.А. Вельский, Н.Ф. Гагман, П.П. Киндяков, Б.А. Остроградский, С.Д. Сазыкин, В.И. Слемпковский, А.А. Полиевктов, А.Н. Филиппов и др.

Существовавшие маленькие клиники не давали возможность Н.А. Тольскому, как заведующему кафедрой, развернуть полноценное преподавание педиатрии. В 1882 г. в

университет поступили крупные пожертвования от частных лиц на постройку клиник для медицинского факультета. Н.А. Тольский вместе с другими профессорами приступил к составлению планов строительства, затем под руководством известного архитектора К.М. Быковского занялся разработкой проектов постройки новых клиник. Под непосредственным руководством Николая Алексеевича были сооружены два комплекса детской клиники. На средства университета на Девичьем поле строилось инфекционное отделение клиники детских болезней, состоящее из 4-х инфекционных барачков на 32 кровати (скарлатинозный, коревой, дифтерийный и для больных оспой), открытых 22 декабря 1890 г.

Второе отделение на 25 кроватей, соматическое, сооружалось на частные пожертвования Михаила Алексеевича Хлудова, сына известного фабриканта и собирателя древних рукописей А.И. Хлудова. Проект клиники разрабатывался архитектором К.М. Быковским при участии знаменитого гигиениста — профессора Ф.Ф. Эрисмана и Н.А. Тольского, руководившего строительством клиники практически до его завершения. После открытия больницы в ней функционировало отделение для приходящих больных детей, в котором они бесплатно получали врачебный совет, лекарства, ванны, все другие назначенные пособия и могли оставаться для отдыха в течение нескольких часов. Амбулаторный прием вели не только врачи-педиатры, но и врачи-специалисты — хирург, ортопед и оториноларинголог [10].

Н.А. Тольский всегда живо и энергично интересовался делами факультета и пользовался большим уважением профессоров. Его называли «душой медицинского факультета» [11]. С 1880 по 1882 г. он состоял деканом медицинского факультета.

Н.А. Тольский много сил посвятил деятельности научных обществ. Он был активным членом Физико-медицинского общества при Московском университете, основанного в 1804 г. Во главе общества в разные годы стояли замечательные ученые А.И. Полунин, Г.А. Захарьин, Д.Н. Зернов, В.Ф. Снегирев и др. Н.А. Тольский в течение 12 лет — с 1872 г. до конца 1884 г. был президентом общества, а до этого секретарем и вице-президентом. Он часто выступал на заседаниях общества с научными докладами и рефератами новейших трудов. На него как на председателя с 1873 по 1876 г. была возложена обязанность редактировать «Московский врачебный вестник». Общество и журнал были всегда первой и самой горячей его заботой, он тратил на них не только свое время и труд, но и собственные средства, стремился сохранять высокий научный уровень публикуемых материалов, превратил его в солидный медицинский журнал [15].

3 февраля 1891 г., за 3 мес до открытия детской больницы для незаразных больных (больницы им. М.А. Хлудова), Н.А. Тольский скоропостижно скончался. Директором открытой в мае 1891 г. клиники на Большой Царицынской (ныне Большой Пироговской улице) и профессором кафедры был назначен его ученик Н.Ф. Филатов. И в настоящее время здесь располагается клиника детских болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

Многие периодические издания откликнулись на смерть Н.А. Тольского. Везде признавались его заслуги в организации детских клиник Московского университета, «основательное и образцовое их устройство лучше всего свидетельствует о личности устроителя и бесспорно служит ему вечным памятником» [1]. Похоронен Н.А. Тольский на Ваганьковском кладбище.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бетюцкая А.В. Н.А. Тольский. — М., 1953. — 222 с.
2. Губарев А.П. В.Ф. Снегирев. — М., 1917. — С. 40, 32.
3. Московская медицинская газета — 1858. — № 23. — 188 с.
4. Голубов Н.Ф. Г.А.Захарьин / Врачебное дело. — 1927. — № 3. — 14 с.
5. Тольский Н.А. Клиника детских болезней / Новые клиники и институты (клинический городок) Императорского Московского университета на Девичьем поле. — М., 1891. — 98 с.
6. Филатов П.Ф. Юные годы // Русская старина. — 1913. — Т. 154. — 150 с.
7. Краткий отчет о состоянии Императорского Московского университета за 1891 г. — М., 1891. — 199 с.
8. Глаголев Д.М. Профессор Н.А. Тольский // Медицинское обозрение. — 1891. — № 3. — 329 с.
9. Снегирев В.Ф. Труды I съезда акушеров и гинекологов в Петербурге в 1903 г. — СПб., 1904.
10. Устав детской больницы имени М.А. Хлудова в Москве. — М., 1888. — С. 1–20.
11. Исаева Л.А., Баженова Л.К. Педиатрическая школа Московского университета Н.Ф. Филатова — В.И. Молчанова — Ю.Ф. Домбровской. Всесоюзная научная конференция, посвященная 225-летию медицинского факультета Московского университета — 1 Московского медицинского института — Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (1765–1990). — М., 1990. — С. 198–201.
12. Н.А. Тольский. О значении гигиены в общественной жизни и в особенности в применении ее к нашим учебным заведениям. Труды II съезда русских естествоиспытателей в Москве 20–30/VIII 1869 г. — М., 1870. — 23 с.
13. Сперанский Г.Н. Московские педиатрические школы. — М., 1949. — 8 с.
14. Яблоков Н.В. Н.Ф. Филатов в молодые годы по воспоминаниям его сверстника. Труды VI Всесоюзного съезда детских врачей. — М., 1948. — 46 с.
15. Заседание Физико-медицинского общества // Московская медицинская газета. — 1877. — № 7. — 203 с.

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 страниц.

2. В текст статьи не включаются иллюстрации (таблицы и рисунки) или кадровые рамки для указания места их размещения в тексте.

3. Титульная страница: *название статьи* (не допускается употребление сокращений, а также торговых названий препаратов, продуктов питания и биодобавок); *инициалы и фамилия(и) автора(ов); полное официальное название учреждений, на базе которых выполнено исследование, город и страна* (если учреждение находится за пределами РФ); *принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению* указывается цифрами, надстрочным индексом в порядке упоминания; *аннотация статьи* (не более 150 слов) имеет следующую структуру: краткое вступление, отражающее актуальность проблемы, материалы и методы исследования, результаты исследования и выводы; *перечень ключевых слов статьи; данные «Для корреспонденции»* одного из авторов статьи (фамилия, имя и отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание, а также рабочий адрес с почтовым индексом, номерами контактных телефонов, факса, e-mail). Статью обязательно подписывают все авторы.

4. Объем статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для лекции или обзора литературы, 7 — для описания клинического наблюдения. Оригинальная статья должна иметь следующие разделы: введение, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение). При описании клинического наблюдения приводятся результаты только тех исследований, которые имеют дифференциально-диагностическую и диагностическую ценность для описываемого случая.

5. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения. Употребление в статье не общепринятых 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 название, 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 представляется на отдельных листах и в отдельных файлах с соответствующей нумерацией и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы строятся в редакторе Word. Графики и диаграммы — в редакторе Microsoft Graf или Statistica. 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 отдельном листе в редакторе Word.

- Рисунки и фотографии (черно-белые или цветные) должны быть четкими и контрастными. На оборотной стороне каждой фотографии и рисунка ставится его номер, фамилия автора и название статьи, а также обозначается верх рисунка (простым мягким карандашом без нажима).

- Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации.

11. Список использованной в статье литературы прилагается на отдельном листе 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 статью допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями. Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Габуния М.С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 55–58.

2. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2002. — 24 с.

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. Bogen D.L., Duggan A.K., Dover G.J. et al. Screening for iron deficiency anemia by dietary history in a high-risk population // Pediatrics. — 2000. — V. 105, № 6. — P. 1254–1259.

5. Хрусталев Ю.М. Философия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 640 с.

Статьи присылать по адресу:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62

тел.: (495) 967-15-66

e-mail: vsp@nczd.ru

| Игорь Михайлович Воронцов



1 марта 2007 г. ушел из жизни выдающийся ученый-педиатр и организатор детского здравоохранения, талантливый педагог и клиницист, замечательный человек Игорь Михайлович Воронцов, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, действительный член Королевской Британской медицинской академии, почетный академик Международной академии интегративной антропологии, президент Союза педиатров Санкт-Петербурга, член президиума Союза педиатров России, член редакционных советов нескольких центральных педиатрических журналов и серии «Социальная педиатрия».

И.М. Воронцов родился 11 апреля 1935 г. в Ленинграде. В 1959 г. получил диплом врача-педиатра в Ленинградском педиатрическом медицинском институте, в стенах которого прошла вся его научная и педагогическая деятельность. После окончания клинической ординатуры при кафедре госпитальной педиатрии, руководимой классиком советской педиатрии, академиком А.Ф. Туром, он был оставлен в аспирантуре и завершил ее защитой кандидатской диссертации по клинико-биохимической характеристике острых лейкозов у детей. Далее был оставлен ассистентом при кафедре госпитальной педиатрии, а с 1967 г. избран доцентом на кафедру пропедевтики детских болезней, которую возглавлял заслуженный деятель науки РФ, профессор А.Б. Воловик.

В 1970 г. Игорь Михайлович стал заведующим кафедрой пропедевтики детских болезней (реорганизованной в дальнейшем в кафедру детских болезней № 3, а затем — в кафедру госпитальной педиатрии). С 2003 г. заведовал вновь созданной кафедрой педиатрии ФПК и ПП с курсами кардиологии, ревматологии и нефрологии.

И.М. Воронцов в своей научной и клинической работе гармонично совмещал интересы к общим педиатрическим и узкоспециальным проблемам. Первой из них была гематология детского возраста. В его докторской диссертации была разработана эпидемиологическая концепция этиопатогенеза острых лейкозов у детей.

Из других направлений научной деятельности Игоря Михайловича достойны упоминания следующие. Он глубоко изучал роль темпа роста и созревания ребенка в его физиологических особенностях и заболеваниях. С целью более объективного анализа процессов роста ученый в 1973 г. издал первые в СССР центильные нормативные шкалы физического развития для детей раннего возраста в Ленинграде, а позднее предложил несколько новых индексов оценки роста и телосложения. И.М. Воронцов первым обратил внимание на то, что учащение вариантов дисгармонического роста и созревания детей при акселерационных сдвигах может быть фактором, изменяющим клиническую картину некоторых болезней и даже вероятности их возникновения. Он связал с акселерационными процессами резкое возрастание частоты лимфатизма у детей и, в отличие от ранее известного лимфатико-гипопластического диатеза, назвал это состояние «макросоматическим лимфатизмом».

И.М. Воронцов стоял у истоков учения о рахите как полиэтиологическом критическом состоянии развития костной системы. Он был автором первых методических писем МЗ СССР с рекомендациями на применение малых доз витамина Д для профилактики и лечения рахита. Эта переориентация на низкие дозы немедленно сказалась в снижении заболеваемости гипервитаминозом Д.

С 1967 г. И.М. Воронцов, работая в клинике детской кардиологии и ревматологии, вместе с коллективом кафедры и Отделом иммунологии ИЭМ активно включается в круг работ по иммунологии ревматизма, хронических артритов и диффузных заболеваний соединительной ткани у детей. Главным итогом этого периода оказался комплекс иммунологических методов для мониторинга течения и диагностики заболеваний этой группы, а также впервые в детской ревматологии страны (с 1968 г.) все более широкое использование средств иммуномодулирующей терапии. Практически в эти годы произошло революционное изменение в судьбах больных этой группы — при своевременном начале терапии они были полностью защищены от инвалидизации.

Кафедра И.М. Воронцова — одна из первых детских клиник страны поставила проблему антифосфолипидного синдрома у детей как самостоятельной болезни (относительно редко) и существенногоотягощающего состояния при многих ревматических, соматических и инфекционных заболеваниях. Как руководитель кардиологических клиник, И.М. Воронцов способствовал становлению и развитию современных технологий, как для оперативного лечения детей с врожденной патологией сердца, так и инвазивных методов диагностики и лечения нарушений ритма сердца у детей. Важней-

шим достижением явилось осуществленное совместно с инфекционистами и реаниматологами введение в лечение дифтерийного кардита фосфокреатина (неотона) с резким снижением летальности от дифтерии.

В последние годы большое внимание профессор И.М. Воронцов уделял детским истокам артериальной гипертензии и метаболического синдрома. Достаточно широкий масштаб клинико-генетических исследований в этом направлении, выполненных совместно с лабораторией генетики, существенно подтвердил ведущее значение среды жизни, питания и темпа роста ребенка в ранние периоды жизни, включая и внутриутробный, как ключевых факторов риска формирования уже в детстве метаболического синдрома и последовательного прогрессирования всей гаммы его составляющих в годы молодости и среднего возраста. Одновременно показана и целесообразность использования нескольких генетических маркеров в прогнозировании некоторых особенностей поражения сердечно-сосудистой системы. Нашел подтверждение принцип оценки биологического возраста сердечно-сосудистой системы ребенка на основании нормирования показателей на возраст внутри разных соматотипов. Такой подход и соответствующие таблицы для практики оценки артериального давления введен И.М. Воронцовым еще в 1984 г. и вошел уже во все учебники пропедевтики детских болезней.

С 1978 по 1995 г. И.М. Воронцов занимает должность главного педиатра Комитета по здравоохранению Мэрии (Правительства) Ленинграда — Санкт-Петербурга. С 2002 г. он — главный педиатр Северо-Западного региона России. В эти годы кроме очень большого объема консультативной работы, ученый выполняет функции Председателя Аттестационной комиссии по педиатрии, Председателя Лечебно-контрольной комиссии и участвует в планировании развития всей системы медицинской помощи детям. Под его руководством достигает максимального развития специализация многих служб и направлений детской медицины, начиная от формирования специализированных педиатрических подстанций скорой медицинской помощи и отделений неонатологии в детских поликлиниках. Формируются самые различные центры специализированной педиатрии как районного, так и городского уровня.

Уже в 1979 г. И.М. Воронцов, при поддержке руководства Комитета, открывает межведомственную лабораторию «Автоматизированные системы в педиатрии». Совместно с профессорами Э.К. Цыбулькиным и Е.В. Гублером и при участии сильной инженерной группы в самое короткое время создаются и начинают функционировать: системы принятия решений для диспетчеров скорой и неотложной помощи, формализованные информационные бланки для принятия решений врачом детской скорой и неотложной помощи, формализованные бланки для дежурных врачей детского стационара и родильного дома. Организуется автоматизированная диспетчеризация реанимационно-консультативного центра, вводится автоматизированная система массовых профилактических осмотров детей различных возрастов (АСПОН). Все эти системы немедленно дали положительный эффект по снижению детской смертности и летальности по отдельным группам заболеваний. Они многократно представлялись на различных конференциях и были тиражированы во многие регионы страны. Система автоматизированных осмотров получила в 1991 г. премию Совета Министров СССР. Ее последующие версии и сегодня используются более, чем в 90 территориях страны и через них проходит около 1 млн детей каждый год.

Значительная часть научной и просветительской деятельности профессора И.М. Воронцова была связана с проблемами детского питания. В последние годы его внимание было привлечено к специфическим функциям питания именно растущего детского организма. Он выделил относительно новую область диетологии, называя ее «диетологией развития» и подчеркивал особое значение принципов диетологии развития для формирования и поддержания здоровья детей.

В последние 15 лет профессор И.М. Воронцов особенно переживал тенденции ухудшения здоровья детей России. Начиная с 1991 г. в его публикациях все большее место занимает общая концепция детского здоровья и проблема ориентации науки и практики педиатрии непосредственно на формирование и поддержку здоровья.

И.М. Воронцов является автором более 350 научных публикаций, в числе которых 12 монографий и 2 учебника. Он является редактором двух изданий перевода «Руководства по педиатрии Нельсона». Под его руководством выполнено 71 кандидатская и 12 докторских диссертаций.

Выдающаяся научная и врачебная деятельность И.М. Воронцова отмечена многими наградами, в их числе орден «Трудового Красного Знамени», медаль «За трудовое отличие».

Память о И.М. Воронцове мы навсегда сохраним в наших сердцах, а имя его будет записано в историю отечественной педиатрии как выдающегося ученого и детского доктора второй половины XX столетия.

Исполком Союза педиатров России,
Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия,
Кафедра педиатрии ФПК и ПП с курсами кардиологии,
ревматологии и нефрологии Санкт-Петербургской
педиатрической медицинской академии,
Редколлегия журнала «Вопросы современной педиатрии»

ЦЕДЕКС®

цефтибутен

Пролонгированный пероральный цефалоспориновый антибиотик III поколения



Краткая информация о препарате Цедекс® (цефтибутен). Пролонгированный пероральный цефалоспорин III поколения. Внимание! Полную информацию о препарате Цедекс смотрите в Инструкции по медицинскому применению. Форма выпуска: капсулы 400 мг; порошок для приготовления суспензии 36 мг/мл для приема внутрь. **Показания:** лечение инфекций верхних дыхательных путей у взрослых и детей, инфекций нижних дыхательных путей у взрослых, инфекций мочевых путей у взрослых и детей, лечение энтерита и гастроэнтерита, вызванных *Salmonella*, *Shigella* и *E. coli*, у детей. **Противопоказания:** аллергия на цефалоспорины или любой компонент препарата. Возраст до 6 месяцев. **С осторожностью** применять у пациентов с осложненными желудочно-кишечными заболеваниями, особенно хроническим колитом в анамнезе. Исключительно осторожно применять больным с известной или предполагаемой аллергией на пенициллины. **Терапию** у взрослых рекомендовано проводить в дозе 400 мг/сут (при внебольничной пневмонии может применяться 200 мг x 2 р/сут), при нарушении функции почек требуется коррекция дозировки и частоты приема препарата в соответствии со снижением клиренса креатинина; у детей рекомендованная доза составляет 9 мг/кг/сут (максимум 400 мг/сут), кратность приема определяется заболеванием. Детям с массой тела более 45 кг или в возрасте более 10 лет может быть назначена рекомендованная доза для взрослых. Суспензию Цедекса можно принимать за 1-2 ч до или после еды. Инструкцию по приготовлению суспензии смотри в инструкции по медицинскому применению. **Побочные явления:** большинство нежелательных явлений, связанных с приемом Цедекса, обычно умеренно выражены и преходящи и отмечаются редко или очень редко – желудочно-кишечные расстройства, в т.ч. тошнота и рвота (3%), головная боль. Редко: диспепсия, гастрит, боль в животе, головокружение и сывороточная болезнь. Очень редко: рост *Clostridium difficile*, сочетающийся с умеренной или выраженной диареей, судороги. Очень редкие лабораторные нарушения: снижение уровня гемоглобина, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитоз, преходящее повышение активности АСТ, АЛТ и ЛДГ в сыворотке крови. Нежелательные явления, свойственные всем цефалоспорином – суперинфекция, аллергические реакции, выраженные диарея и колит, увеличение протромбинового времени и международного нормализованного отношения, дисфункция почек, токсическая нефропатия, апластическая анемия, гемолитическая анемия и внутреннее кровотечение, повышение уровня билирубина в плазме крови, положительная проба Кумбса, глюкозурия, кетонурия, панцитопения, нейтропения и агранулоцитоз. Примерно у 5% больных с аллергией на пенициллин наблюдается перекрестная реактивность на цефалоспорины.

 Шеринг-Плау Централ Ист АГ

Адрес: 119048, Москва,
ул. Усачева, 33, стр. 1
Тел. (495) 916 71 00

Для медицинских специалистов

SP-PR-CED-02-11/06

АЦИПОЛ®

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИСБАКТЕРИОЗА



Отпускается без рецепта