

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.
Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Научные редакторы

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

Ответственный секретарь

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Секретариат редакции

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

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

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

Адрес редакции

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

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

Редколлегия

Акоев Ю.С., д.м.н., проф.
Александров А.Е., д.м.н.
Баканов М.И., д.м.н., проф.
Балаболкин И.И., д.м.н., член-корр. РАМН
Балева Л.С., д.м.н., проф.
Боровик Т.Э., д.м.н., проф.
Ботвиньева В.В., д.м.н., проф.
Ваганов Н.Н., д.м.н., проф.
Волгина С.Я., д.м.н.
Гаращенко Т.И., д.м.н., проф.
Геппе Н.А., д.м.н., проф.
Горелов А.В., д.м.н., проф.
Горелова Ж.Ю., д.м.н.
Дворяковский И.В., д.м.н., проф.
Доскин В.А., д.м.н., проф.
Зоркин С.Н., д.м.н., проф.
Конь И.Я., д.м.н., проф.
Коровина Н.А., д.м.н., проф.
Короткий Н.Г., д.м.н., проф.
Корсунский А.А., д.м.н., проф.
Кучма В.Р., д.м.н., проф.
Лев Н.С., к.м.н.
Лильин Е.Т., д.м.н., проф.
Лукина О.Ф., д.м.н., проф.
Лыскина Г.А., д.м.н., проф.
Лыткина И.Н., к.м.н.
Маслова О.И., д.м.н., проф.
Микиртичан Г.Л., д.м.н., проф.
Намазова Л.С., д.м.н., проф.

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

Редакционный совет

Аккерблём 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)
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)
Катасова Л.К. (Москва)
Кац М. (Беэр-Шева, Израиль)

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

Издатель

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



Журнал «Вопросы современной педиатрии» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 25.07.2003 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ №ФС77-22768.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой час-

ти издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «М-Студио», 119146, Москва, 2-я Фрунзенская ул., д. 8, стр. 1. Тел.: (495) 660-83-60
Тираж 7000 экземпляров.
Подписные индексы в каталоге «Роспечать»: для физических лиц – 82574 для юридических лиц – 82575

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2008/ ТОМ 7/ № 6

СОДЕРЖАНИЕ

- СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**
С.М. Чечельницкая, А.А. Михеева, М.В. Тимакова, В.Т. Финагин, А.Г. Румянцев
- 7 **ЭКСПЕРТНАЯ МОДЕЛЬ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ КАК ОСНОВАНИЕ ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО МОНИТОРИНГА**
В.И. Перхов
- 18 **ПОКАЗАТЕЛИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ, ОКАЗЫВАЕМОЙ В ФЕДЕРАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ**
Н.В. Поляшова, А.Г. Соловьев, И.А. Новикова
- 24 **ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ С РАЗНЫМИ ГРУППАМИ ЗДОРОВЬЯ**
А.Г. Тимофеева, И.В. Винярская
- 28 **ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**
- 30 **ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБОМ ДЕТЕЙ 2–4 ЛЕТ, СТРАДАЮЩИХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**
Р.В. Денисова, Е.И. Алексеева, В.Ю. Альбицкий, И.В. Винярская, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, А.М. Алексеева, В.В. Черников
- 39 **ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПИТАНИЯ ШКОЛЬНИКОВ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ (В РАМКАХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРОЕКТА ПО ОРГАНИЗАЦИИ ПИТАНИЯ)**
Т.И. Бурцева, С.В. Нотова, Н.В. Малышева, Ж.Ю. Горелова, А.В. Скальный, О.И. Бурлуцкая
- 44 **ПРИМЕНЕНИЕ ДИОСМЕКТИТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**
Г.М. Филиппова, И.В. Иванов, О.Е. Ефименко, С.М. Манченко
- 49 **РИБОМУНИЛ В КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ СТЕНОЗИРУЮЩИМИ ЛАРИНГОТРАХЕИТАМИ**
С.Н. Орлова, А.И. Рывкин
- ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**
- 54 **ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АДАЛИМУМАБА В ТЕРАПИИ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**
Е.А. Шевченко
- 60 **ВОЗМОЖНОСТИ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ДЛЯ РАННЕЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ПЛОДА**
М.В. Федосеенко
- 66 **ПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ — ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ПОПУЛЯЦИЮ В ЦЕЛОМ**
Р.Т. Сайгитов
- 72 **РЕГУЛЯРНОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕ МОЛОКА И МОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР**
А.В. Горелов, Д.В. Усенко
- 78 **РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ**
- ЛЕКЦИИ**
- 85 **РАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ**
М.Г. Лукашевич
- 91 **МИКРОЭЛЕМЕНТЫ И МИКРОЭЛЕМЕНТОЗЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**
С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина
- 97 **КАШЕЛЬ У ДЕТЕЙ: НОВОЕ В РЕШЕНИИ СТАРОЙ ПРОБЛЕМЫ**
Т.В. Спичак
- ОБМЕН ОПЫТОМ**
- 104 **ОПЫТ ПЯТНАДЦАТИЛЕТНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОСПОРИНА В ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ**
Е.И. Алексеева, И.Е. Шахбазян, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, А.М. Чомахидзе, Е.Ю. Афонина, О.С. Розвадовская, В.Я. Ельяшевич, Д.В. Апаева
- 118 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОПИЧЕСКИХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ**
С.Ю. Артёмова, Т.Е. Таранушенко, З.Н. Гончарук
- 122 **ВИСЦЕРАЛЬНАЯ АБДОМИНАЛЬНАЯ БОЛЬ И ВОЗМОЖНОСТИ СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**
Е.А. Корниенко, Е.Л. Игуменова
- 127 **ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЗАТЯЖНЫМИ ФОРМАМИ ОСТРЫХ СИНУСИТОВ**
М.Н. Николаева, Е.С. Жолобова, И.Е. Шахбазян, В.Я. Ельяшевич
- 132 **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕФЛУНОМИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**
В.В. Киселев, М.Г. Лукашевич
- 137 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ СЕКРЕТОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПРОГРАММУ РЕАБИЛИТАЦИИ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ**
К.Н. Монахов, С.А. Очеленко
- 141 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПИМЕКРОЛИМУСА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСКОВ**
- В ПОМОЩЬ ВРАЧУ**
- 145 **ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПРИРОДНЫХ КАРОТИНОИДОВ**
А.Н. Завьялова, А.В. Суржик
- 150 **ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ДИАРЕЕЙ**
Т.С. Лазарева, Ф.Ф. Жвания
- 156 **ВОЗМОЖНОСТИ МИКРОНУТРИЕНТНОЙ И ФИТОКОРРЕКЦИИ В ПОВЫШЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРОСТУДНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ У ДЕТЕЙ**
О.А. Громова, С.А. Галицкая, О.А. Лиманова, И.А. Кутузова
- 161 **ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗАПОРЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ**
В.Ф. Приворотский, Н.Е. Луппова
- КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**
- 167 **ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО УРОВНЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА И ОЦЕНКА ЕГО ДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТА С СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**
- 173 **ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ В МОСКВЕ ПРОШЕЛ ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ БОРЬБЫ С АРТРИТОМ**
- ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ**
- 176 **ВОСПОМИНАНИЯ О СЕРГЕЕ ДМИТРИЕВИЧЕ НОСОВЕ**
К.С. Ладодо

~~Диарея~~

~~Дисбактериоз~~



СМЕКТА®

ТВЁРДО вычеркни диарею и дисбактериоз!



для любого возраста

1. Защищает и способствует
быстрому восстановлению
слизистой оболочки кишечника



2. Связывает и выводит
патогенные микроорганизмы,
токсины и вирусы



Нормализует
стул



Способствует росту
нормальной
микробиоты кишечника

Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по препарату

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

 **IPSEN**
Innovation for patient care

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002
Issued once in two months

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

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

Research editors

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

Editorial secretary

Saygitov R.T., PhD

Secretaries-general

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

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

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

Correspondence address

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

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

Editorial board

Akoyev Yu.S., PhD, professor
Alexandrov A.Ye., PhD
Bakanov M.I., PhD, professor
Balabolkin I.I., PhD, RAMS corresponding member
Baieva L.S., PhD, professor
Borovik T.Ye., PhD, professor
Botvinieva V.V., PhD, professor
Vaganov N.N., PhD, professor
Volgina S.Ya., PhD
Garaschenko T.I., PhD, professor
Geppe N.A., PhD, professor
Gorelov A.V., PhD, professor
Gorelova J.Yu., PhD
Dvoryakovskiy I.V., PhD, professor
Doskin V.A., PhD, professor
Zorkin S.N., PhD, professor
Kon I.Yu., PhD, professor
Korovina N.A., PhD, professor
Korotkiy N.G., PhD, professor
Korsunskiy A.A., PhD, professor
Kuchma V.R., PhD, professor
Lev N.S., MD
Lilyin Ye.T., PhD, professor
Lukina O.F., PhD, professor
Lyiskina G.A., PhD, professor
Lytikina I.N., MD
Maslova O.I., PhD, professor
Mikirtychyan G.L., PhD, professor
Namazova L.S., PhD, professor

Nisievich L.L., PhD, professor
Novik G.A., PhD, professor
Orel V.I., PhD, professor
Peterkova V.A., PhD, professor
Polunina N.V., PhD, professor, RAMS corresponding member
Potapov A.S., PhD, professor
Rimarchuk G.V., PhD, professor
Roshal L.M., PhD, professor
Rumyantsev A.G., PhD, professor
Riumina I.I., PhD, professor
Samsyigina G.A., PhD, professor
Semikina Ye.L., PhD
Smirnov I.Ye., PhD, professor
Sukhareva L.M., PhD, professor
Talalayev A.G., PhD
Tatochenko V.K., PhD, professor
Timofeeva A.G., MD
Uchaikin V.F., PhD, professor, RAMS academician
Chicherin L.P., PhD, professor
Chumakova O.V., PhD, professor
Sharapova O.V., PhD, professor
Shakhguldyan I.V., PhD, professor, RAMS corresponding member
Shiliyayev R.R., PhD, professor
Shkolnikova M.A., PhD, professor
Shcherbakov P.L., PhD, professor
Erdess S.I., PhD, professor
Yuryev V.K., PhD, professor
Yakovleva T.V., PhD
Yatsiyk G.V., PhD, professor

Drafting committee

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

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

Publisher

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



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

While reprinting publications one must make reference to
the journal «Current pediatrics»
Printed in the printing-office «M-Studio», № 8/1,
2nd Frunzenskaya street, Moscow, 119146. Tel.: (495) 660-83-60
Edition 7000 copies
Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»
For natural persons 82574
For juridical persons 82575

Запоры у ребенка?



макрогол 4000[®] ФОРЛАКС[®]

СЛАБИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ДЕТЕЙ ОТ 6 МЕС. ДО 8 ЛЕТ

- новое осмотическое слабительное для детей
- не вызывает боли и вздутия живота
- действует физиологично

Как принимать ФОРЛАКС[®] макрогол 4000[®]



от 6-ти месяцев до 1 года:



от 1 года до 4-х лет:



от 4-х до 8-ми лет:



Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по препарату.
Форлакс[®] - зарегистрированная торговая марка группы компаний Ипсен. Все права защищены.

FRL-080808-5

Бофур Ипсен Фарма
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, д. 19
Тел.: + 7 (495) 258-54-00, факс (495) 258-54-01

 **IPSEN**
Innovation for patient care

	ASPECT OF SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE
7	S.M. Chechel'nitskaya, A.A. Mikheeva, M.V. Timakova, V.T. Finagin, A.G. Rumyantsev EXPERT MODEL OF CHILDREN'S HEALTH AS A BASIS FOR THE CONSTRUCTION OF INTERDISCIPLINARY MONITORING V.I. Perkhov
18	RATINGS OF PROVISION OF CHILDREN IN RUSSIAN FEDERATION WITH HIGH-TECH MEDICAL CARE, GIVEN IN FEDERAL MEDICAL INSTITUTIONS N.V. Polyashova, A.G. Solov'yov, I.A. Novikova
24	PSYCHOLOGICAL PECULIARITIES OF YOUNGER SCHOOLCHILDREN IN DIFFERENT HEALTH GROUPS A.G. Timofeyeva, I.V. Vinyarskaya
28	QUALITY OF LIFE OF CHILDREN WITH CHRONIC DISEASES
	ORIGINAL ARTICLES
30	R.V. Denisova, Ye. I. Alekseeva, V.Yu. Al'bitskiy, I.V. Vinyarskaya, S.I. Valieva, T.M. Bzarova, A.M. Alekseeva, V.V. Chernikov QUALITY OF LIFE IN CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH INFLIXIMAB T.I. Burtseva, S.V. Notova, N.V. Malysheva, Zh.Yu. Gorelova, A.V. Skal'nyy, O.I. Burlutskaya
39	HYGIENIC ESTIMATION OF NUTRITION OF SCHOOLCHILDREN IN ORENBURG REGION (IN THE CONTEXT OF EXPERIMENTAL PROJECT OF NUTRITION ORGANIZATION) G.M. Filippova, I.V. Ivanov, O.Ye. Yefimenko, S.M. Manchenko
44	DIOSMECTIT IN COMPLEX THERAPY OF ACUTE VIRAL AND BACTERIAL ENTERIC INFECTIONS IN CHILDREN S.N. Orlova, A.I. Ryvkin
49	RIBOMUNYL IN CORRECTION OF DYSBIOSIS OF MUCOUS TUNICS OF UPPER AIRWAYS AND GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN WITH RECURRENT STENOSING LARYNGOTRACHEITIS
	LITERATURE REVIEWS
54	Ye.I. Alekseeva, T.M. Bzarova, S.I. Valieva, R.V. Denisova PROSPECT IN TREATMENT OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS WITH ADALIMUMAB E.A. Shevchenko
60	OPPORTUNITIES OF TRANSVAGINAL ECHOCARDIOGRAPHY FOR EARLY PRENATAL DIAGNOSIS OF INBORN HEART DISEASES IN FETUS M.V. Fedoseenko
66	PROPHYLAXIS OF PNEUMOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN HAS POSITIVE EFFECT ON ALL POPULATION R.T. Saygıtov
72	REGULAR USE OF MILK AND DAIRY PRODUCTS, AND ITS INFLUENCE ON BONE MINERAL DENSITY IN CHILDREN: SYSTEMATIC REVIEW A.V. Gorelov, D.V. Usenko
78	ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN
	LECTURES
85	M.G. Lukashevich RATIONAL ANTIVIRAL TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN OUTPATIENT CLINIC S.V. Bel'mer, T.V. Gasilina
91	MICROELEMENTS AND MICROELEMENTOSIS AND THEIR SIGNIFICANCE IN CHILDHOOD T.V. Spichak
97	COUGH IN CHILDREN: NEW DECISION OF OLD PROBLEM
	EXCHANGE OF EXPERIENCE
104	Ye.I. Alekseeva, I.Ye. Shakhbazyan, S.I. Valieva, T.M. Bzarova, K.B. Isaeva, A.M. Chomakhidze, Ye. Yu. Afonina, O.S. Rozvadovskaya, V.Ya. Yel'yashevich, D.V. Apaeva EXPERIENCE OF FIFTEEN-YEAR USE OF CYCLOSPORIN IN PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY S.Yu. Artyomova, T.Ye. Taranushenko, Z.N. Goncharuk
118	EFFECTIVENESS OF TOPICAL BACTERIAL LYSATES IN TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN YOUNGER SCHOOLCHILDREN IN ORGANIZED GROUPS E.A. Kornienko, E.L. Igumenova
122	VISCERAL ABDOMINAL PAIN AND OPPORTUNITIES OF SPASMOLYTIC TREATMENT E.Yu. Radtsig, N.V. Yermilova, N.A. Lobeyeva, M.R. Bogomil'skiy
127	MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PROLONGED TYPES OF ACUTE SINUSITIS M.N. Nikolayeva, Ye.S. Zholobova, I.Ye. Shakhbazyan, V.Ya. El'yashevich
132	LEFLUNOMIDE IN COMPLEX THERAPY OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS V.V. Kiseliy, M.G. Lukashevich
137	EFFECTIVENESS OF SECRETOLYTIC THERAPY IN REHABILITATION PROGRAM IN FREQUENTLY AILING CHILDREN K.N. Monakhov, S.A. Ochelenko
141	EFFECTIVENESS AND SAFETY OF PIMECROLIMUS IN TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS
	A DOCTOR'S AID
145	A.N. Zav'yalova, A.V. Surzhik PHYSIOLOGICAL ROLE OF NATURAL CAROTINOIDS T.S. Lazareva, F.F. Zhvaniya
150	RISK FACTORS AND PECULIARITIES OF NUTRITION OF INFANTS WITH CHRONIC DIARRHEA O.A. Gromova, S.A. Galitskaya, O.A. Limanova, I.A. Kutuzova
156	OPPORTUNITIES OF MICRONUTRIENT AND PHYTCORRECTION IN INCREASE OF RESISTANCE OF CATARRHAL DISEASES IN CHILDREN V.F. Privorotskiy, N.Ye. Luppova
161	FUNCTIONAL CONSTIPATION IN CHILDREN: QUESTIONS AND ANSWERS
	CLINICAL OBSERVATIONS
167	A.M. Chomakhidze, HююYe. I Alekseeva, S.I. Valieva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova DETERMINATION OF QUANTITATIVE LEVEL OF PROCALCITONIN AND ESTIMATION OF ITS DYNAMICS IN PATIENT WITH SYSTEMIC TYPE OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS
173	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WORLD ARTHRITIS DAY 2008 IN MOSCOW
	HISTORY OF PEDIATRICS
176	K.S. Ladodo MEMORIAL OF SERGEY D. NOSOV

С.М. Чечельницкая^{1,3}, А.А. Михеева^{1,3}, М.В. Тимакова², В.Т. Финагин³, А.Г. Румянцев^{1,2}¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва² Российский государственный медицинский университет, Москва³ Московский государственный индустриальный университет

Экспертная модель здоровья детей как основание для построения междисциплинарного мониторинга

Для обеспечения широкого круга специалистов достоверной информацией о состоянии здоровья детей и подростков необходимо создание новых систем наблюдения за ними, основанных на междисциплинарных принципах. В настоящей статье описывается экспертная модель здоровья, которая дает основания для построения таких систем. В исследовании приняли участие 132 эксперта: врачи, психологи, педагоги, философы, социологи, а также старшие подростки и взрослые независимо от профессиональной принадлежности. При построении экспертной модели здоровья использован метод Делфи. Для классификации показателей здоровья и факторов, воздействующих на него, применен факторный анализ. Предлагается детализированная номинальная экспертная классификация, на основании которой можно оценить состояние здоровья как объект, имеющий определенные свойства и зависящий от определенных внешних факторов. В совокупности номинальная экспертная классификация включает 36 показателей состояния здоровья и 37 факторов, влияющих на него. В результате факторного анализа получена порядковая экспертная классификация, которая позволила определить уровень значимости каждого показателя.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЗДОРОВЬЕ, МОНИТОРИНГ, ЭКСПЕРТНЫЕ ОПРОСЫ, МОНИТОРИНГ ЗДОРОВЬЯ.

Контактная информация:

Румянцев Александр Григорьевич,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАМН,
директор ФНКЦ ДГОИ
Адрес: 117997, Москва,
Ленинский проспект, д. 117,
тел. (495) 937-50-24
Статья поступила 02.07.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Накопление знаний о человеке в разных областях науки привело к осознанию здоровья как многоаспектного и системного объекта исследования, имеющего биосоциокультурную природу [1, 2]. Стало очевидным, что здоровье не может измеряться только показателями заболеваемости; помимо них, должны учитываться психологические характеристики, поведенческие стереотипы. Не случайно обсуждением понятия «здоровье» в последнее время активно занимаются социальные психологи и социологи. Именно социальные психологи, а не психиатры, сформулировали определения психического здоровья, опирающиеся на социальное поведение человека, выявили прямую связь здоровья, психологии и поведения. Активно изучаются социальные факторы здоровья, накоплены доказательства положительного влияния семейного окружения и более широкой социальной поддержки на снижение частоты инфарктов мио-

S.M. Chechel'nitskaya^{1,3}, A.A. Mikheeva^{1,3},
M.V. Timakova², V.T. Finagin³, A.G. Rumyantsev^{1,2}

¹ Federal Scientific-Clinical center of Children's
Hematology, Oncology And Immunology, Moscow

² Russian State medical University, Moscow

³ Moscow State Industrial University

Expert model of children's health as a basis for the construction of interdisciplinary monitoring

FOR THE PURPOSE OF PROVISION OF WIDE RANGE OF SPECIALISTS WITH AUTHENTIC INFORMATION ABOUT HEALTH STATE OF CHILDREN AND ADOLESCENTS IT'S NECESSARY TO CREATE NEW SYSTEMS OF THEIR OBSERVATION, BASED ON INTERDISCIPLINARY PRINCIPLES. AN EXPERT MODEL OF HEALTH, WHICH GIVES A BASIS FOR A CONSTRUCTION OF SUCH SYSTEMS, IS DESCRIBED IN THIS ARTICLE. 132 EXPERTS TOOK PART IN THIS TRIAL; THEY WERE DOCTORS, PSYCHOLOGISTS, TEACHERS, PHILOSOPHERS, SOCIOLOGISTS, AND ELDER ADOLESCENTS AND ADULTS INDEPENDENTLY OF THEIR PROFESSION. A DELPHI METHOD WAS USED IN THIS EXPERT MODEL. A FACTORIAL ANALYSIS WAS USED FOR A CLASSIFICATION OF HEALTH INDICATORS AND FACTORS, WHICH INFLUENCE ON IT. A DETAILED NOMINAL EXPERT CLASSIFICATION WAS SUGGESTED, AND THE STATE OF HEALTH CAN BE ESTIMATED ON THE BASIS OF IT AS AN OBJECT, HAVING DEFINITE BEHAVIORS AND DEPENDING OF SOME EXTERNAL FACTORS. A NOMINAL EXPERT CLASSIFICATION INCLUDES 36 INDICES OF STATE OF HEALTH AND 37 FACTORS, INFLUENCING ON IT. AN ORDINAL EXPERT CLASSIFICATION WAS OBTAINED AS A RESULT OF FACTORIAL ANALYSIS, WHICH ALLOWS ESTIMATION OF SIGNIFICANCE LEVEL OF EVERY INDEX.

KEY WORDS: HEALTH, MONITORING, EXPERT QUESTIONNAIRES, HEALTH MONITORING.

карда [3, 4]. Имеются однозначные и убедительные доказательства того, что социальные структуры существенно влияют как на физическое и психическое здоровье, так и на продолжительность жизни [5]. Несомненно, что состояние здоровья нельзя оценивать в отрыве от характеристик окружающей среды [6]. Широко обсуждаемый фактор здоровья — качество жизни, в частности, обеспеченность медицинскими услугами [7]. Расширилось представление о здоровье и у практиков, все чаще врачи на приеме дают рекомендации по здоровому образу жизни, взаимоотношениям в семье. Педагоги озабочены внедрением здоровьесберегающих технологий в учебный процесс [8].

Новые знания, полученные учеными в ходе исследований, пока трудно поддаются систематизации. Предпринимаются попытки интеграции мониторингов: социально-гигиенического и социально-экономического, экологического, семейного и т.д. [9]. Совершенно очевидно, что они служат предпосылками для возврата к антропологическому подходу в осмыслении здоровья и его мониторинге. Для реализации этого подхода ключевым моментом является определение критериев, по которым можно будет судить о состоянии здоровья с позиций его многоаспектности.

Здоровье может быть представлено как целостная многомерная динамическая система, для которой характерна определенная структура. Ядром структуры, ее сущностью является состояние здоровья, а элементами структуры — отдельные показатели, как негативные, так и позитивные, существующие в диалектическом единстве и противоречии. Различные количественные сочетания позитивных и негативных интегральных показателей (элементов структуры) составляют конкретную целостность, позволяющую человеку в той или иной степени осуществлять свои биологические и социальные функции [10]. Построение такой модели здоровья и явилось целью настоящего исследования, в котором отрабатывается несколько вариантов моделирования, каждый из которых призван решать свои задачи: экспертная модель, фрактальная модель, модель аттрактора и т.д. Настоящая публикация посвящена описанию экспертной модели здоровья.

Для построения экспертной модели здоровья применен метод Делфи. Суть его сводится к последовательной реализации следующей системы правил:

- многотуровый опрос экспертов;
- количественный характер оценок, представляемых группой экспертов;
- использование статистических методов обработки результатов опроса экспертов;
- межтуровое доведение результатов обработки до сведения экспертов;
- возможность учитывать компетентность экспертов путем введения весовых коэффициентов.

Информация, полученная от экспертов, подверглась статистической обработке по следующей схеме:

- значение прогнозируемой величины определяли как среднюю величину оценок экспертов:

$$\bar{Z} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N Z_i,$$

где Z_i — оценка экспертов; N — число экспертов;

- дисперсию оценок, определяющую разброс мнений экспертов, рассчитывали по формуле:

$$D = \frac{\sum_{i=1}^N (\bar{Z} - Z_i)^2}{N-1};$$

- находили среднее квадратичное отклонение прогноза по формуле:

$$\sigma = \sqrt{D};$$

- коэффициент вариации, характеризующий единодушие экспертов с точки зрения всей группы, вычисляли по формуле:

$$\xi = \frac{\sigma}{\bar{Z}};$$

- коэффициент компетентности экспертов с точки зрения всей группы как единого целого определяли по формуле:

$$\xi_i = \frac{Z_i - \bar{Z}}{\bar{Z}}.$$

Полученные таким образом данные позволили оценить диапазон прогнозируемой величины, в который она попадает с заданной вероятностью p . В предположении нормальности закона распределения оценки экспертов, что в большинстве случаев достаточно правдоподобно, диапазон определяли соотношением:

$$\bar{Z} - \tau \frac{\sigma}{\sqrt{N}} \leq Z \leq \bar{Z} + \tau \frac{\sigma}{\sqrt{N}},$$

где τ — величина, зависящая от N и p , имеющая распределение Стьюдента с $(N-1)$ степенями свободы и определяемая по таблицам в функции от $(N-1)$ и $(1-p)$ (например, для $N = 11$, $p = 0,9$, $\tau = 2,23$).

Для классификации показателей был применен факторный анализ. Главными его целями являются: 1) сокращение числа переменных (редукция данных); 2) определение структуры взаимосвязей между переменными, т.е. классификация переменных. В нашем случае факторный анализ использовался и как метод сокращения данных, и как метод классификации. Количество факторов определяли по наиболее широко используемому в настоящее время критерию Кайзера.

В исследовании приняли участие 132 эксперта (табл. 1). В 1-м туре — 62 эксперта: врачи, психологи, педагоги, философы и социологи. Был проведен нестандартизированный экспертный опрос: эксперты должны были в свободной форме перечислить признаки здоровья и факторы, влияющие на них, и оценить каждый по 5-балльной шкале. В итоге получена матрица, содержащая 900 параметров. Во 2-м туре опроса участвовали 5 экспертов — докторов наук: врач, психолог, педагог, преподаватель физической культуры и философ, которые минимизировали перечень признаков здоровья и влияющих на него факторов путем унификации однозначных по смыслу высказываний. Отредактированная матрица была подвергнута факторному анализу. Сгруппированные в результате факторного анализа классы показателей были интерпретированы и озаглавлены экспертами в соответствии с их содержанием (номинальная классификация). В 3-м туре группа экспертов была расширена за счет привлечения дополнительных экспертов — старших подростков и взрослых независимо от их профессиональной принадлежности (табл. 1). Был применен стандартизированный экспертный опрос: экспертам было предложено оценить по 5-балльной шкале значимость каждого показателя в сформированных классах показателей, представленных в виде таблиц. Для показателей шкала задавалась вариан-

Таблица 1. Состав экспертной группы

Категория экспертов	Число экспертов
Педиатры Москва другие регионы России	11 9
Педагоги Москва другие регионы России	9 7
Психологи Москва другие регионы России	11 22
Родители детей Москва другие регионы России	12 19
Студенты, Москва	7
Учащиеся 11-х классов Москва другие регионы России	11 9
Философы, Москва	2
Социологи, Москва	3
Всего	132

тами ответа на вопрос, в какой мере данный показатель необходимо учитывать при оценке состояния здоровья: 1 — недопустимо, 2 — нежелательно, 3 — возможно, 4 — желательно, 5 — обязательно; для факторов — варианты ответа на вопрос о степени влияния фактора на здоровье человека: 1 — крайне слабое; 2 — слабое; 3 — среднее; 4 — сильное и 5 — очень сильное.

В результате факторного анализа предложенные экспертами характеристики сгруппировали в 6 классов. На их основании можно классифицировать состояние здоровья как объект, имеющий следующие свойства: физическое, умственное и личностное развитие, функциональное состояние органов и систем, устойчивость/сопротивляемость, поведение. Факторы, воздействующие на объект «здоровье», сгруппировали в 7 классов: биологические, хронические заболевания, режимные, факторы семейной, социальной, профессиональной и окружающей среды, поведение индивида. Класс показателей, характеризующих поведение по отношению к здоровью, носит дуальную природу — оно одновременно является и показателем здоровья личности, и причиной формирования социально зависимых заболеваний.

Детализированная номинальная экспертная классификация состояния здоровья выглядит следующим образом:

- 1) показатели, характеризующие уровень физического развития (масса тела, рост, индекс массы тела, окружность головы и груди, развитие основных двигательных качеств);
- 2) показатели функционального состояния организма (функциональное состояние ЦНС и вегетативной нервной системы, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, внутренних органов, костно-мышечной системы, физическая подготовленность, сон);
- 3) показатели, характеризующие уровень умственного развития (память, внимание, мышление, уровень интеллекта, успеваемость, объем знаний);
- 4) показатели, характеризующие уровень личностного развития (образ Я — самооценка, самоотношение, самопринятие; ролевая идентификация, коммуника-

тивная компетентность, выстраивание будущего, самореализация, креативность, коппинг-ресурсы, жизненные ценности, жизненные навыки);

- 5) показатели, характеризующие устойчивость, сопротивляемость (стрессоустойчивость, частота острых заболеваний, отражающая состояние иммунитета, силовая выносливость, работоспособность, умственная работоспособность, психологические защитные механизмы);
- 6) заболеваемость (аллергические заболевания, хронические заболевания, врожденные пороки и уродства, последствия травм, психосоматические реакции и состояния, функциональные отклонения в состоянии здоровья);
- 7) биологические факторы, влияющие на здоровье (наследственность, патология в родах, беременность, роды и кормление грудью);
- 8) поведение как показатель здоровья и фактор риска нарушений здоровья (сексуальное поведение, двигательная активность, аддитивное поведение, обращение за медицинскими услугами, увлечения, хобби);
- 9) режим (дня, питания, отдыха, труда, двигательной активности, нагрузки, закаливание и гигиена);
- 10) факторы окружающей природной среды: климатические условия — влажность, количество солнечных дней в году, температурный режим и т.д.; антропогенные и техногенные воздействия — загрязненность воздуха, воды, почвы, повышенный уровень радиации и т.д.; риск природных катаклизмов — извержение вулканов, сход селей, наводнения, риск цунами, землетрясения и т.д.;
- 11) факторы социальной среды: декларируемая политика государства по охране и укреплению здоровья населения, средства массовой информации, доступность и качество медицинских услуг, социальная поддержка в случае утраты трудоспособности; развитость сферы досуга, традиции, социальные нормы поведения в области здоровья, состояние сферы бытовых услуг — транспорт, магазины и т.д.;
- 12) факторы семейной среды: тип/состав семьи, взаимоотношения в семье, материальное положение семьи, семейные традиции, наличие инвалидов и (или) хронических больных в семье;
- 13) факторы профессиональной среды: педагогические воздействия, гигиенические условия труда, психологический микроклимат в коллективе, интерес к учебе/работе, достижения, перспектива карьерного роста, уровень образования, сфера деятельности.

В совокупности номинальная экспертная классификация включала 36 показателей состояния здоровья и 37 факторов, влияющих на него.

Порядковая экспертная классификация состояния здоровья

Особенностью задачи порядковой классификации является то, что распределение возможных состояний объекта производится в отношении каждого отдельного свойства из всего перечня. Для этого свойства определено множество значений, характеризующее возможные степени его выраженности: 1-я — слабая (отсутствие), 2-я — средняя, 3-я — сильная. При этом первая градация означает отсутствие данного свойства объекта в рассматриваемом состоянии, а последняя — максимальную выраженность, то есть порядковая классификация позволяет определить уровень значимости свойств.

Для интерпретации полученных результатов было принято, что значимость показателя оценивается в зависимос-

Таблица 2. Групповые коэффициенты значимости показателей и факторов здоровья

Группа показателей (факторов)	Коэффициент значимости
Показатели, характеризующие уровень физического развития	3,73
Функциональное состояние организма	4,3
Показатели, характеризующие уровень умственного развития	3,7
Показатели, характеризующие уровень личностного развития	3,8
Показатели, характеризующие устойчивость, сопротивляемость	4,1
Заболееваемость	4,0
Биологические факторы	3,9
Поведение	3,6
Режим	4,0
Природная среда	3,6
Социальная среда	3,5
Семейная среда	3,8
Профессиональная среда	3,8

ти от соответствия диапазонам значений, в которые он попадает: 1–1,49 — недопустимо, 1,5–2,49 — нежелательно, 2,5–3,49 — возможно, 3,5–4,49 — желательно, 4,5–5 — обязательно.

Для факторов были определены следующие диапазоны: 1–1,49 — выраженность крайне слабая, 1,5–2,49 — слабая, 2,5–3,49 — средняя, 3,5–4,49 — сильная, 4,5–5 — очень сильная.

Расчет средней величины оценок экспертов (в других источниках определяемый как средний коэффициент значимости — СКЗ) продемонстрировал, что все обобщенные классы показателей и факторов желательно включать в процедуры мониторинга здоровья. Наиболее значимыми классами показателей здоровья можно считать функциональное состояние органов и систем (4,3 балла). На 2-е место эксперты поставили устойчивость, сопротивляе-

мость организма (4,1 балла), на 3-е — заболеваемость (4,0 балла). Среди классов факторов, влияющих на здоровье, 1-е место отдано режиму (4,0 балла), 2-е — биологическим факторам (3,9 балла). Затем с равными коэффициентами идут семейная и профессиональная среда (табл. 2). Расчет средних величин показателей внутри классов позволил уточнить некоторые позиции. Поскольку главной целью данного исследования являлся выбор критериев здоровья для построения междисциплинарного мониторинга, учитывали как средние оценки по всей группе экспертов, так и средние оценки по профессиональным подгруппам (психологи, врачи, педагоги, старшие подростки, родители/взрослое население).

В классе показателей физического развития наиболее информативным признано развитие основных двигательных качеств; здесь же отмечается наименьший коэффициент вариативности (КВ), что отражает единодушие экспертов (табл. 3). Врачи сочли обязательным измерение массы тела и роста. Остальные подгруппы экспертов отнесли массу тела к категории желательных показателей. По отношению к массе тела все эксперты были практически единодушны (КВ = 0,22), тогда как по отношению к росту их мнения достоверно различались (КВ = 0,3). Наименьшее значение росту как показателю здоровья придают педагоги, психологи и старшие подростки; они отнесли его к категории возможных.

Столь же высокий уровень вариативности был характерен для оценки информативности окружности частей тела и индекса массы тела (КВ = 0,29). Измерение окружности тела врачи отнесли к желательным, а остальные подгруппы экспертов — к возможным показателям. Расчет индекса массы тела все подгруппы отнесли к желательным показателям.

Таким образом, анализ совокупности экспертных оценок позволяет рекомендовать для включения в протокол междисциплинарного мониторинга здоровья в качестве обязательных показатели массы тела, роста и развития основных двигательных качеств, в качестве желательного — индекс массы тела.

По отношению к информативности показателей функционального состояния организма эксперты были максимально единодушны. КВ колебался от 1,4 до 2,3 (табл. 4). В классе показателей функционального состояния организма наиболее информативными, с точки зрения экспертов, являются состояние ЦНС (СКЗ = 4,63) и сердечно-сосудистой системы (СКЗ = 4,54). Соответственно, эти показатели обязательны для включения в мониторинг.

Таблица 3. Коэффициенты значимости показателей физического развития для характеристики уровня здоровья

Показатель	Педагоги	Психологи	Врачи	Взрослое население	Старшие подростки	СКЗ	КВ
Масса тела	3,81 ¹	3,52	4,68	3,94 ^{1,3}	3,9 ^{1,3}	3,97	0,22
Рост	2,81	2,90	4,53	3,55 ²	3,41 ¹	3,46	0,3
Индекс массы тела	3,69	3,75	4,21	3,81	3,41 ¹	3,75	0,29
Окружность частей тела	3,00	2,90	3,79	3,16 ¹	3,37	3,24	0,29
Развитие основных двигательных качеств	4,25	4,24	4,05	4,31	4,26	4,23	0,2

Примечание.

Здесь и далее: СКЗ — средний коэффициент значимости; КВ — коэффициент вариативности;

¹ — статистически значимые ($p < 0,05$) отличия по сравнению с коэффициентом значимости медицинских экспертов;

² — коэффициент значимости экспертов-педагогов; ³ — коэффициент значимости экспертов-психологов;

⁴ — между коэффициентами значимости экспертов-взрослого населения и подростков.

Таблица 4. Коэффициенты значимости показателей функционального состояния организма для характеристики уровня здоровья

Показатель	Педагоги	Психологи	Врачи	Взрослое население	Старшие подростки	СКЗ	КВ
Функциональное состояние ЦНС	4,75	4,71	4,95	4,63	4,26 ^{2,3}	4,63	0,14
Функциональное состояние вегетативной нервной системы	4,50	4,57	4,63	4,53	4,00 ³	4,43	0,18
Функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем	4,60	4,62	4,79	4,47	4,37 ⁴	4,54	0,15
Функциональное состояние внутренних органов	4,50	4,43	4,53	4,25	4,26	4,37	0,18
Функциональное состояние костно-мышечной системы	4,19	4,33	4,47	4,19	4,15	4,25	0,2
Физическая подготовленность	3,81	3,67	4,26	3,97	3,74	3,89	0,23
Сон	4,38	4,10	4,32	4,09	3,70 ²	4,08	0,23

Информативность показателей состояния вегетативной нервной системы высоко оценивают все подгруппы экспертов, снижение среднего показателя значимости происходит за счет недооценки его информативности старшими подростками (см. табл. 4). Этот факт также позволяет отнести вегетативные показатели к числу обязательных при оценке здоровья.

Показатели функционального состояния внутренних органов, костно-мышечной системы, физическая подготовленность и сон отнесены к разряду желательных для мониторинга.

Относительно низкую оценку получили показатели физической подготовленности. По нашему мнению, эксперты более высоко оценили информативность развития двигательных качеств как показателя здоровья в противовес физической подготовленности как показателю обученности выполнению определенных упражнений. То есть сочетание уровня развития двигательных качеств и состояния сердечно-сосудистой системы более корректно отражает физическое здоровье человека, чем показатели физической подготовленности.

Из группы показателей умственного развития эксперты почти единодушно выбрали состояние высших психических функций как желательный компонент мониторинга здоровья (СКЗ = 4,21 при КВ = 0,2; табл. 5). К желательным также можно отнести уровень интеллекта, однако психологи, в чьем профессиональном поле находится измерение интеллекта, посчитали этот показатель низкоинформативным (КЗ = 2,95). Видимо, это связано со сложностью и недостаточной надежностью существующих инструментов оценки уровня интеллекта.

Показатели успеваемости и объема знаний отнесены к разряду возможных при высоком разбросе мнений (КВ = 0,31). Ниже всех информативность этих показателей оценили психологи.

Весьма высок разброс мнений об информативности показателей личностного развития. Ни один показатель из этой группы не отнесен к разряду обязательных для мониторинга здоровья, при этом практически все попали в разряд желательных (табл. 6).

Характерно, что врачи выше экспертов других групп оценивают информативность показателей личностного развития в общей оценке здоровья. Вероятно, это является отражением все еще бытующего представления о медицинской природе здоровья. Психологи чаще оперируют понятиями «психологическое развитие», «психологическая норма», «устойчивость» и т.д. Для педагогов и населения здоровье — это то, чем занимается врач, при этом, соответственно, выше значимость показателей функционального состояния организма и физического развития.

Аналогичным оказалось отношение к показателям устойчивости/сопротивляемости (табл. 7). Все они отнесены к рангу желательных. Врачи в качестве обязательного для мониторинга выделяют состояние иммунитета, оцениваемое по частоте острых заболеваний.

Подгруппа экспертов-врачей посчитала обязательным включение в мониторинг данных о наличии/отсутствии хронических заболеваний, врожденных пороков и уродств (табл. 8); желательным — включение данных о наличии аллергических заболеваний, последствий травм, психосоматических реакций и функциональных

Таблица 5. Коэффициенты значимости показателей умственного развития для характеристики уровня здоровья

Показатель	Педагоги	Психологи	Врачи	Взрослое население	Старшие подростки	СКЗ	КВ
Высшие психические функции (память, внимание, мышление)	4,44	3,81 ^{1,2}	4,58	4,41 ³	3,89 ^{1,2,4}	4,21	0,2
Уровень интеллекта	4,06	2,95 ²	4,37	3,81 ^{1,3}	3,52	3,71	0,28
Успеваемость	3,44	2,81 ²	3,63	3,56 ³	3,44 ³	3,39	0,31
Объем знаний	3,63	2,71	3,42	3,69 ³	3,56 ³	3,43	0,31

отклонений в состоянии здоровья. Взрослое население, как и старшие подростки, ниже оценивают информативность показателей заболеваемости, чем специалисты. Причем разногласия существуют и между специалистами. Так, позиция психологов более созвучна позиции врачей, чем педагогов.

Изначально в номинальной экспертной классификации рассматривалось только 2 биологических фактора: наслед-

ственность и перинатальный период. Врачи считают обязательным учитывать данные о наследственности как факторе здоровья, тогда как остальные подгруппы относят этот фактор к рангу желательных (табл. 9).

В номинальной экспертной классификации поведение имеет двойную нагрузку. С одной стороны, оно является показателем здоровья (социальный компонент здоровья), с другой — рассматривается как фактор риска для здо-

Таблица 6. Коэффициенты значимости показателей личностного развития для характеристики уровня здоровья

Показатель	Педагоги	Психологи	Врачи	Взрослое население	Старшие подростки	СКЗ	КВ
Образ Я (самооценка, самоотношение, самопринятие)	3,94	4,10	4,22	4,06	3,85	4,03	0,22
Ролевая идентификация	3,69	3,62	4,24	3,56	3,48	3,67	0,22
Коммуникативная компетентность	4,00	3,52	4,13	3,63	3,74	3,76	0,25
Выстраивание будущего	3,44	3,29	4,13	3,44	3,63	3,55	0,27
Самореализация	4,19	3,62 ²	4,06	4,13 ³	3,85	3,96	0,21
Креативность	3,56	3,10	3,88	3,59 ³	3,67	3,55	0,25
Коплинг-ресурсы	3,94	3,71	3,94	3,56	3,70	3,73	0,26
Жизненные ценности	4,19	3,57 ²	4,00	3,75 ²	3,74	3,82	0,24
Жизненные навыки	4,13	3,90	3,94	3,91	3,85	3,93	0,22

Таблица 7. Коэффициенты значимости показателей устойчивости/сопротивляемости для характеристики уровня здоровья

Показатель	Педагоги	Психологи	Врачи	Взрослое население	Старшие подростки	СКЗ	КВ
Стрессоустойчивость	4,31	4,33	4,37	3,91	3,74 ^{1,2,3}	4,08	0,22
Состояние иммунитета (частота острых заболеваний)	4,38	4,48	4,53	4,06 ³	3,85 ^{1,3}	4,21	0,21
Силовая выносливость, работоспособность	4,00	4,05	4,32	3,88	4,11	4,05	0,17
Умственная работоспособность	4,19	3,81	4,33	3,97	3,74	3,97	0,21
Психологические защитные механизмы	4,13	3,95	4,17	4,03	4,08	4,06	0,19

Таблица 8. Коэффициенты значимости хронических заболеваний для характеристики уровня здоровья

Показатель	Педагоги	Психологи	Врачи	Взрослое население	Старшие подростки	СКЗ	КВ
Аллергические заболевания	3,63	4,05	4,47	3,38 ³	3,33 ^{1,3}	3,7	0,33
Хронические заболевания	4,19	4,43	4,63	3,72 ^{1,3}	4,00	4,13	0,27
Врожденные пороки и уродства	3,81	4,05	4,95	3,38 ³	3,89	3,94	0,32
Последствия травм	4,00	4,33	4,47	3,41 ^{1,3}	3,93	3,96	0,28
Психосоматические реакции и состояния	4,33	4,43	4,32	3,72 ^{1,3}	3,67 ^{2,3}	4,02	0,26
Функциональные отклонения в состоянии здоровья	3,94	4,24	4,26	3,53 ³	4,07	3,97	0,3

ровья. Связь поведения и сердечно-сосудистых заболеваний широко обсуждается в научной литературе [11–14]. В порядковой экспертной классификации формы поведения отнесены к рангу сильно влияющих. Обращает на себя внимание недооценка старшими подростками риска для здоровья на фоне аддиктивного поведения; они оценивают его влияние на здоровье как среднее (табл. 10). С другой стороны, старшие подростки высоко оценивают необходимость регулярного обращения к врачам (как и сами врачи) в отличие от других подгрупп экспертов.

Все подгруппы экспертов оценили влияние режима на здоровье как сильное. Педагоги более других осознают важность указанного показателя (табл. 11). Возможно, это связано с тем, что нарушения режима в наибольшей мере сказываются на учебе.

Среди факторов природной среды, по мнению экспертов, сильное влияние на здоровье оказывают климат, а также последствия антропо- и техногенных воздействий (табл. 12). Фактор риска природных катаклизмов расценен как средний. Объективность этого представления подтверждается

тем, что 12 экспертов проживали в Петропавловске-Камчатском, где постоянно высок риск извержения вулканов, однако даже среди них коэффициент значимости этого фактора составил 3,25 (среднее влияние).

В качестве факторов социальной среды, оказывающих сильное влияние на здоровье, экспертами были названы доступность и качество медицинских услуг, социальная поддержка в случае утраты трудоспособности, традиции, социальные нормы поведения (табл. 13). Педагоги и врачи в отличие от других подгрупп экспертов оценивают как сильное влияние средств массовой информации и развитие сферы досуга.

Все эксперты признают высокий уровень воздействия семейных факторов на состояние здоровья (табл. 14). По мнению педагогов, взаимоотношения в семье имеют наибольшее значение. По сравнению с другими специалистами психологи явно недооценивают влияние состава семьи на состояние здоровья. В целом специалисты уделяют большее внимание семейным факторам здоровья, чем население, независимо от возраста.

Таблица 9. Коэффициенты значимости биологических факторов для здоровья

Фактор	Педагоги	Психологи	Врачи	Взрослое население	Старшие подростки	СКЗ	КВ
Наследственность	4,31	4,05	4,63	3,53 ²	4,00	4,03	0,24
Беременность, роды и кормление грудью	4,13	3,86	4,11	3,53	3,63	3,79	0,31

Таблица 10. Коэффициенты значимости особенностей поведения для здоровья

Фактор	Педагоги	Психологи	Врачи	Взрослое население	Старшие подростки	СКЗ	КВ
Сексуальное поведение	3,56	3,33	3,58	3,47	3,67	3,52	0,28
Двигательная активность	4,00	3,81	3,89	3,91	4,00	3,92	0,22
Аддиктивное поведение	3,94	4,00	4,00	3,61	3,31 ^{1,2,3}	3,72	0,24
Обращение за медицинскими услугами	3,50	3,24	3,84	3,34	3,85 ³	3,55	0,29
Увлечения, хобби	3,56	3,33	3,58	3,38	3,56	3,47	0,27

Таблица 11. Коэффициенты значимости режимных моментов для здоровья

Фактор	Педагоги	Психологи	Врачи	Взрослое население	Старшие подростки	СКЗ	КВ
Режим дня	4,31	3,62 ²	3,89	3,78	3,81	3,85	0,23
Режим питания	4,31	3,71 ²	4,05	3,97	4,07	4,01	0,22
Режим отдыха	4,19	4,00	3,95	4,00	4,04	4,03	0,2
Режим труда	4,25	3,90	4,05	3,69	4,15	3,97	0,23
Режим двигательной активности	4,13	3,86	4,00	4,03	4,07	4,02	0,2
Нагрузки	4,19	3,76 ²	3,89	3,77	4,15	3,94	0,22
Закаливание и гигиена	4,06	3,62	4,05	3,94	3,93	3,91	0,23

Профессиональная среда, по мнению экспертов, также сильно влияет на состояние здоровья. Средний коэффициент значимости практически для всех включенных в этот класс показателей располагается в диапазоне 3,5–4,5 (табл. 15). В виде исключения психологи оценили как среднее влияние на здоровье перспективы карьерного роста, уровня образования и сферы деятельности. Население, независимо от возраста, явно недооценивает степень влияния педагогических воздействий на состояние здоровья учащихся. Наиболее высоко его оценивают врачи, чаще сталкивающиеся в своей повседневной практике с невротами и невротоподобными состояниями, связанными с ситуациями в школе. Педагоги придают максимальное значение психологическому микрокли-

мату в школе как основному фактору, влияющему на здоровье.

Таким образом, в результате проведенного исследования построена модель здоровья, учитывающая взаимодействие показателей, его характеризующих, и факторов, на него воздействующих. Указанная модель может лечь в основу междисциплинарного мониторинга здоровья детей. Факторный анализ, проведенный по итогам 1-го тура опроса, позволил сформировать классы показателей и факторов, которые, по сути, являются «новыми» качествами и возникают в результате взаимодействия психологических, физиологических, соматических и других характеристик субъекта и среды его обитания. В частности, в класс показателей устойчивости/сопротивляемости вошли

Таблица 12. Коэффициенты значимости факторов окружающей среды

Фактор	Педагоги	Психологи	Врачи	Взрослое население	Старшие подростки	СКЗ	КВ
Климатические условия	3,88	3,43	4,05	3,41	3,56	3,62	0,28
Антропо- и техногенные воздействия	4,06	4,00	4,11	3,56	3,78	3,85	0,26
Риск природных катаклизмов	3,44	2,86	3,32	3,19	3,41	3,23	0,35

Таблица 13. Коэффициенты значимости факторов социальной среды для здоровья

Фактор	Педагоги	Психологи	Врачи	Взрослое население	Старшие подростки	СКЗ	КВ
Декларируемая политика государства по охране и укреплению здоровья населения	3,69	2,86 ²	3,37	3,09	3,41	3,25	0,35
Средства массовой информации	3,94	3,05 ²	3,53	3,00 ²	3,31	3,30	0,36
Доступность и качество медицинских услуг	4,06	3,76	4,21	3,61	3,70	3,82	0,28
Социальная поддержка в случае утраты трудоспособности	4,31	4,00	4,05	3,69	3,67	3,83	0,28
Развитость сферы досуга	3,88	3,29	3,68	3,38	3,44	3,5	0,28
Традиции, социальные нормы поведения	3,94	3,62	3,95	3,25 ^{1,2}	3,78	3,65	0,27
Состояние сферы бытовых услуг (транспорт, магазины и т.д.)	3,49	2,95	3,26	3,34	3,48 ³	3,31	0,3

Таблица 14. Коэффициенты значимости факторов семейной среды для здоровья

Фактор	Педагоги	Психологи	Врачи	Взрослое население	Старшие подростки	СКЗ	КВ
Тип семьи (состав семьи)	4,13	3,24 ²	4,05	3,50 ²	3,67	3,67	0,26
Взаимоотношения в семье	4,69	4,33	4,32	3,88 ²	3,52 ^{1,2,3}	4,06	0,25
Материальное положение семьи	3,81	3,62	4,11	3,63	3,85	3,78	0,24
Семейные традиции	3,75	3,71	3,95	3,59	3,19	3,6	0,29
Наличие хронических больных в семье	4,00	3,67	4,05	3,31 ^{1,2}	3,62	3,67	0,32

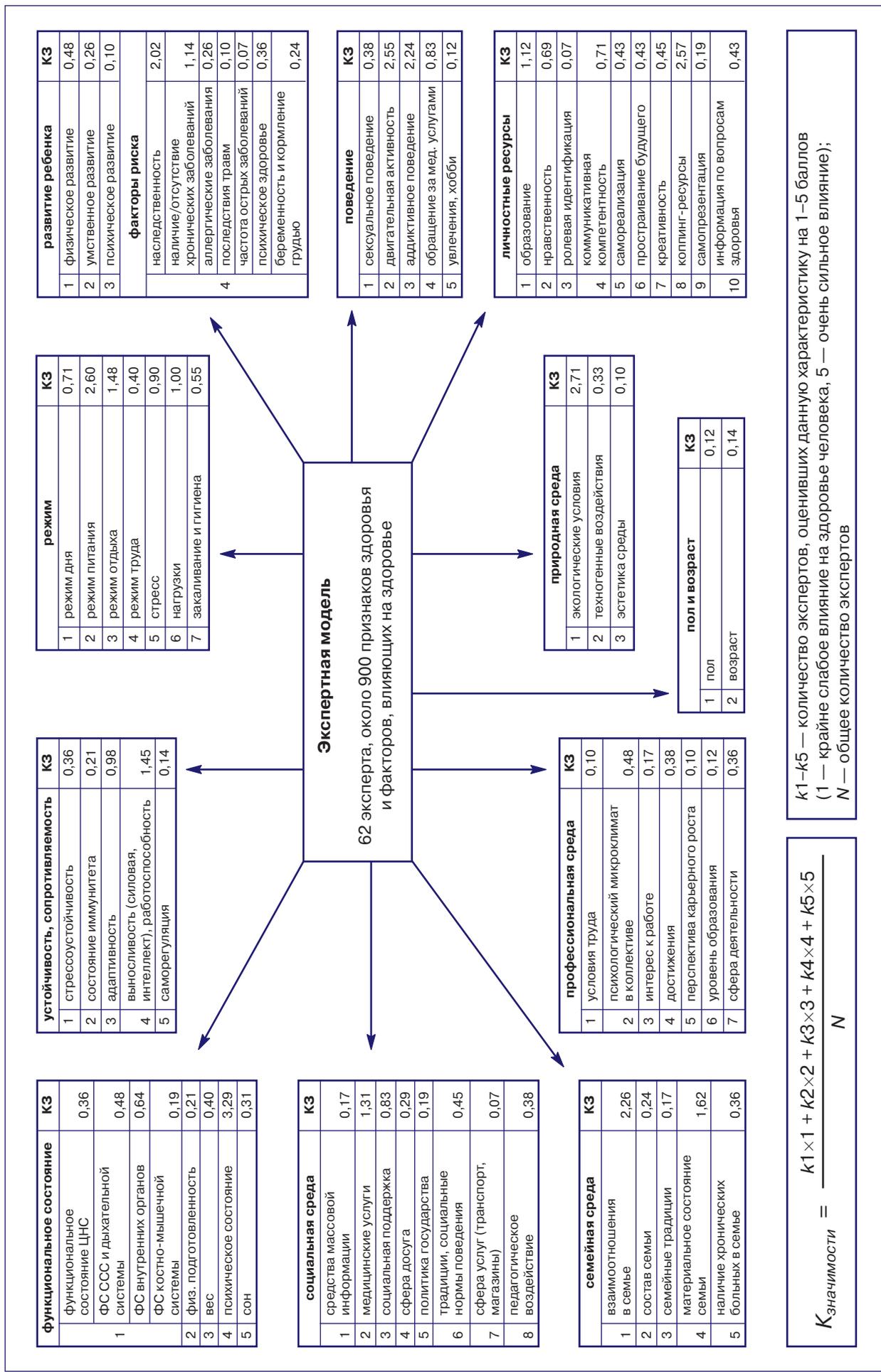


Таблица 15. Коэффициенты значимости факторов профессиональной среды для здоровья

Фактор	Педагоги	Психологи	Врачи	Взрослое население	Старшие подростки	СКЗ	КВ
Педагогическое воздействие (педагогический стиль)	4,00	3,67	4,21	3,41 ^{1,2}	3,33 ^{1,2}	3,65	0,24
Гигиенические условия труда	3,94	3,81	4,16	3,84	3,89	3,91	0,2
Психологический микроклимат в коллективе	4,50	4,10	4,21	3,75 ²	3,96	4,04	0,21
Интерес к работе	4,00	3,81	4,05	4,00	3,70	3,9	0,24
Достижения	3,75	3,81	3,89	3,78	3,56	3,75	0,23
Перспектива карьерного роста	3,63	3,33	3,68	3,72	3,74	3,63	0,26
Уровень образования	4,00	3,38 ²	3,84	3,66	3,48	3,64	0,26
Сфера деятельности	3,88	3,48	3,79	3,75	3,89	3,76	0,24

стрессоустойчивость, частота острых заболеваний, отражающая состояние иммунитета, силовая выносливость, работоспособность, умственная работоспособность, психологические защитные механизмы. Построение мониторинга на основе новых качеств позволит реализовать антропологический подход к управлению здоровьем. В результате исследования получены номинальная и порядковая экспертные классификации здоровья. Наиболее значимыми классами показателей здоровья эксперты признали функ-

циональное состояние органов и систем, устойчивость, сопротивляемость и заболеваемость. Среди факторов среды, влияющих на здоровье, наиболее значимыми названы режим, биологические факторы, семейная и профессиональная среда (см. рис.). Расчет средних коэффициентов значимости показателей внутри классов позволяет сформировать детальный перечень показателей, которые должны быть включены в междисциплинарный мониторинг здоровья.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гурвич И.Н. Социальная психология здоровья. РАН. Институт социологии. С.-Петербургский филиал и др. — СПб.: С.-Петербургский университет, 1999. — С. 1023.
2. Журавлева И.В. Здоровье подростков: социологический анализ. — М.: Институт социологии РАН, 2002. — С. 240.
3. Steinkamp G., Meier B. Auswirkungen elterlicher Erwerbslosigkeit auf Lebensperspektiven und soziale Karrieren von Kindern und Jugendlichen // Schweizerische Zeitschrift Soziologie. — 1985. — V. 11, № 2. — P. 265–278.
4. Долицкий А.И., Мельцер А.В., Муравьева Л.Л. и др. Медико-экологическая оценка семьи как элемент социально-гигиенического мониторинга / Социально-гигиенический мониторинг — практика применения и научное обеспечение: Сборник научных трудов / Под общей ред. А.И. Потапова. Ч. 2. — М., 2000. — С. 52–56.
5. Siegrist J., Dittmann K., Rittner K. et al. Soziale Belastungen und Herzinfarkt: Eine medizin-soziologische Fall-Kontroll-Studie. — Stuttgart: Enke, 2000.
6. Кобринский Б.А. Медико-экологический мониторинг как основа профилактики хронической патологии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1994. — № 5. — С. 2–5.
7. Концевая А.В., Калинина А.М., Омеляненко М.Г. и др. Характеристика качества жизни и самооценки как маркер готовности пациентов к участию в профилактических мероприятиях // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2006. — Т. 9, № 6. — С. 21–26.
8. Шувалова В.С., Шиняева О.В. Здоровье учащихся и образовательная среда // Социологические исследования. — 2000. — № 5. — С. 75–80.
9. Лагунов С.И., Мальхин С.Н. Об интеграции социально-гигиенического и медико-эпидемиологического мониторинга / Социально-гигиенический мониторинг — практика применения и научное обеспечение: Сборник научных трудов / Под общей ред. А.И. Потапова. Ч. 1. — М., 2000. — С. 118–123.
10. Эндакова Э.А., Лучанинова В.Н. Теоретические вопросы индивидуального, общественного и семейного здоровья // Проблемы сохранения здоровья семьи: Сборник научных трудов. — Владивосток, 2000. — С. 3–11.
11. Young people's health in context. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2001/2002 survey / Editors C. Currie, C. Roberts, A. Morgan, R. Smith, W. Settertobulte, O. Samdal, V. Rasmussen. — Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 2004. — P. 248.
12. Health and health behavior among young people. WHO Policy Series: Health policy for children and adolescents Issue 1. International Report / Editors C. Currie, K. Hurrelmann, W. Settertobulte, R. Smith, J. Todd. — Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 2000. — P. 132.
13. Назарова И.Б. Здоровье российского населения: факторы и характеристики (90-е годы) // Социологические исследования. — 2003. — № 11. — С. 57–69.
14. Полунина Н.В., Нестеренко Е.И., Ашанина И.М. Медико-социальные факторы риска и их профилактика // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2001. — Т. 4, № 2. — С. 10–12.

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

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

Такой препарат должен быть в моем арсенале

Нетромицин® 50 мг нетилмицин

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



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

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

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

Для медицинских специалистов

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

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

 Шеринг-Плай

SP-PR-NET-14-10/07

В.И. Перхов

Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва

Показатели обеспеченности детского населения Российской Федерации высокотехнологичной медицинской помощью, оказываемой в федеральных медицинских учреждениях

УВЕЛИЧЕНИЕ ДОСТУПНОСТИ И КАЧЕСТВА ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЯВЛЯЕТСЯ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ОДНОЙ ИЗ ОСНОВНЫХ ЗАДАЧ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, А ТАКЖЕ ОДНИМ ИЗ НАПРАВЛЕНИЙ ПРИОРИТЕТНОГО НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЗДОРОВЬЕ». СУЩЕСТВЕННЫЙ ВКЛАД В ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ ВНОСЯТ ФЕДЕРАЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОКАЗАНИЯ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ. ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА ЭТИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СДЕЛАН ВЫВОД О НАЛИЧИИ НЕГАТИВНЫХ ЯВЛЕНИЙ В ДЕЙСТВУЮЩЕЙ СИСТЕМЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ. ОСНОВНЫМИ ИЗ НИХ ЯВЛЯЮТСЯ ВЫРАЖЕННЫЕ РАЗЛИЧИЯ В УРОВНЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ ДЕТСКИМ НАСЕЛЕНИЕМ РАЗНЫХ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ОБЪЕМОВ МЕДИЦИНСКОЙ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ ПОМОЩИ, ОКАЗЫВАЕМОЙ В ФЕДЕРАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ, ОТСУТСТВИЕ ПЛАНИРОВАНИЯ ОБЪЕМОВ ПОМОЩИ ПО СУБЪЕКТАМ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, А ТАКЖЕ НЕ ПОЛНОЕ ВЫПОЛНЕНИЕ ЭТИМИ УЧРЕЖДЕНИЯМИ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ЗАДАНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТСКОЕ НАСЕЛЕНИЕ, ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ.

18

Контактная информация:

Перхов Владимир Иванович,
ведущий научный сотрудник Центрального
научно-исследовательского института
организации и информатизации
здравоохранения Минздравсоцразвития
России

Адрес: 127254, Москва,
ул. Добролюбова, д. 11,
тел. (495) 618-31-83

Статья поступила 10.11.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Во всем мире наблюдается тенденция к росту объемов новых дорогостоящих видов медицинской помощи [1]. Развитие системы обеспечения населения Российской Федерации высокотехнологичной медицинской помощью (ВМП) как составной части долгосрочной бюджетной стратегии Российской Федерации на период до 2023 года предполагает увеличение объемов и результативности работы ведущих федеральных медицинских учреждений страны, установление государственного задания на объемы ВМП, а также строительство и ввод в эксплуатацию сети новых федеральных центров высоких медицинских технологий на территории наиболее крупных субъектов Российской Федерации [2–4].

Со 2-го квартала 2007 г. объемы оказания ВМП детям в государственном задании на ВМП Минздравсоцразвития России впервые выделяются отдель-

V.I. Perkhov

Central Scientific Institute of Organization and
Informatization of Public Health Service, Moscow

Ratings of provision of children in Russian Federation with high-tech medical care, given in federal medical institutions

INCREASE OF AVAILABILITY AND QUALITY OF HIGH-TECH MEDICAL SERVICES IS ONE OF MAIN PROBLEMS OF STATE POLICY IN SPHERE OF PUBLIC HEALTH SERVICE, AND IT IS ONE OF DIRECTIONS IN PRIORITY NATIONAL PROJECT «HEALTH». FEDERAL MEDICAL INSTITUTIONS PLAY AN IMPORTANT ROLE IN PROVISION OF CHILDREN WITH MEDICAL CARE IN RUSSIAN FEDERATION. SOME INDICES, CHARACTERIZING RESULTS OF PROVISION OF HIGH-TECH CARE TO CHILDREN, ARE PRESENTED. ACCORDING TO RESULTS OF THESE INDICES, A CONCLUSION OF PRESENCE OF NEGATIVE APPEARANCE IN PRESENT SYSTEM OF PROVISION OF CHILDREN WITH HIGH-TECH MEDICAL CARE WAS MADE. PRINCIPAL ONES ARE DISTINCTIVE DIFFERENCE IN CONSUMPTION LEVELS OF MEDICAL HIGH-TECH CARE IN DIFFERENT REGIONS OF RUSSIAN FEDERATION, ABSENCE OF PLANNING OF CARE VOLUMES IN SUBJECTS OF RUSSIAN FEDERATION, AND INCOMPLETE FULFILLMENT OF APPROPRIATE STATE ASSIGNMENT WITH THESE INSTITUTIONS.

KEY WORDS: CHILDREN, HIGH-TECH MEDICAL CARE.

ной строкой. Всего в течение 2–4-го кварталов 2007 г. Минздравсоцразвития России было запланировано пролечить с использованием высоких медицинских технологий 28 634 детей, фактически пролечено — 24 331 детей, что составляет 85,0% от плановых показателей, или 19,4% от всех объемов ВМП, оказанной за счет средств федерального бюджета в федеральных клиниках. Всего в 2007 г. из федеральных медицинских учреждений после оказания медицинской помощи за счет средств федерального бюджета с применением высоких медицинских технологий после выздоровления было выписано 30 293 пациентов в возрасте от 0 до 17 лет (18,9% от общего объема ВМП, выполненного федеральными клиниками по государственному заданию).

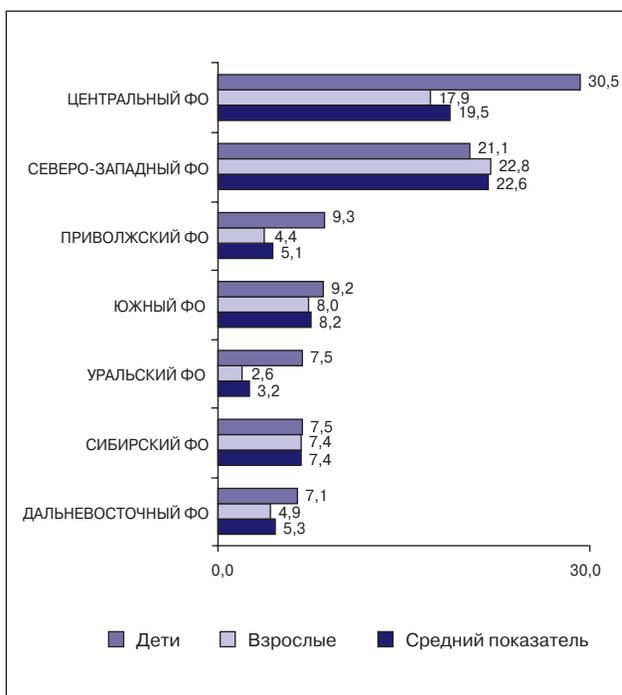
Структура оказанной детям в 2007 г. ВМП разного профиля и в сравнении со структурой помощи, оказанной взрослым, представлена в табл. 1. Наибольшие объемы ВМП детям оказаны, кроме педиатрии, по сердечно-сосудистой хирургии (14,56%), травматологии и ортопедии (9,60%), онкологии (8,33%), офтальмологии (6,91%), ревматологии (6,89%), а взрослому населению — по онкологии (33,24%), сердечно-сосудистой хирургии (18,39%), офтальмологии (18,27%), травматологии и ортопедии (8,68%) и нейрохирургии (3,42%).

Средний уровень обеспеченности детского населения Российской Федерации ВМП, оказываемой в учреждениях федерального подчинения, составил в 2007 г. 14,5 пролеченных больных на 10 тыс. детского населения, что в 1,4 раза выше аналогичного показателя у взрослых.

Таблица 1. Структура оказанной населению Российской Федерации в 2007 г. в федеральных медицинских учреждениях ВМП разного профиля

Профиль ВМП	Структура ВМП, %	
	дети (0–17 лет)	взрослые
Педиатрия	22,7	–
Сердечно-сосудистая хирургия	14,6	18,4
Травматология и ортопедия	9,6	8,7
Онкология	8,3	33,2
Офтальмология	6,9	18,3
Ревматология	6,9	2,0
Эндокринология	6,0	2,6
Урология	4,8	2,0
Челюстно-лицевая хирургия	4,0	0,7
Нейрохирургия	2,8	3,4
Гематология	2,3	2,3
Неврология	2,3	0,6
Абдоминальная хирургия	1,9	1,3
Дерматовенерология	1,7	1,8
Акушерство и гинекология	1,6	2,4
Оториноларингология	1,4	0,1
Комбустиология	0,9	0,3
Торакальная хирургия	0,7	1,2
Трансплантация	0,6	0,4
Гастроэнтерология	0,2	0,3

Рис. 1. Уровень обеспеченности ВМП детского населения (на 10 тыс.) разных федеральных округов (ФО)



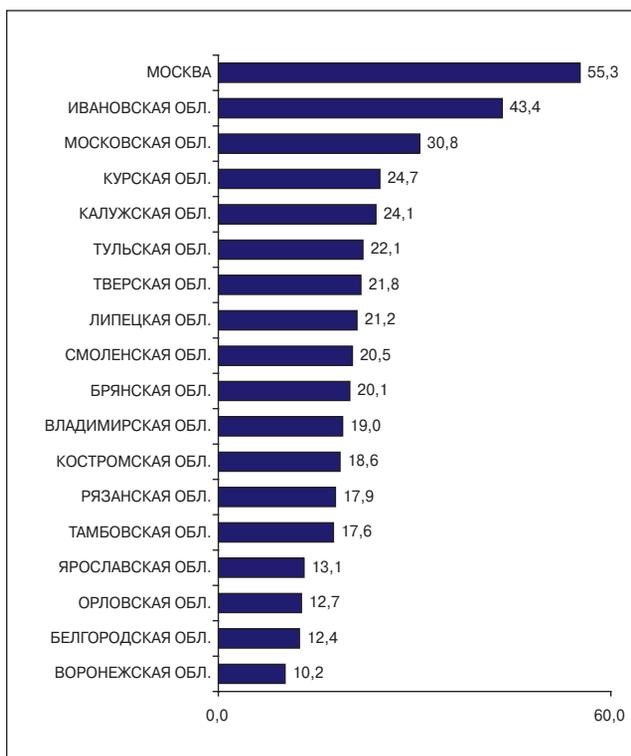
Вместе с тем в разных федеральных округах уровень выполнения детям ВМП существенно варьирует (рис. 1). Так, в 2007 г. самый низкий показатель был в Дальневосточном (7,1 на 10 тыс. детского населения), Сибирском (7,5) и Уральском (7,5) федеральных округах (ФО); а наиболее высокий — в Центральном (30,5) и Северо-Западном (21,1) ФО. Дети, проживающие на территории указанных округов, получили 59,4% всех объемов ВМП, финансируемой из средств федерального бюджета, хотя в этих округах проживает 35% всего населения Российской Федерации. Следует отметить, что на территории указанных округов сконцентрированы основные мощности федеральных медицинских учреждений, предоставляющих ВМП детям: Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Научный центр здоровья детей РАМН, Российская детская клиническая больница, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии, Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова.

В обеспеченности ВМП детей в отдельных субъектах РФ наблюдаются еще большие различия (в Москве — 55,3 пролеченных на 10 тыс. населения, Ямало-Ненецком АО — 2,9, Омской области — 3,1), однако они, как видно из табл. 2, разнятся в меньшей степени, чем показатели, касающиеся взрослого населения.

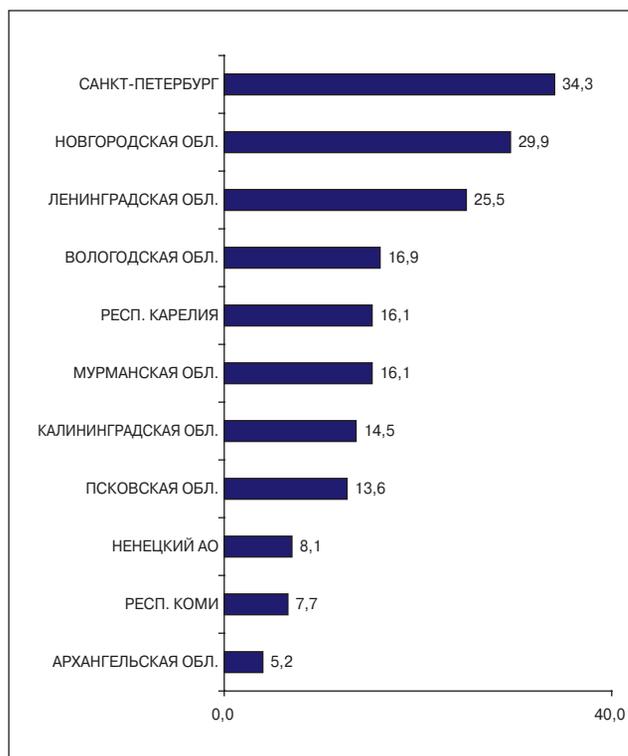
Существенные различия по обеспеченности детского населения ВМП, оказанной в 2007 г. в федеральных медицинских учреждениях, отмечены также среди субъектов РФ, входящих в состав одного и того же округа (рис. 2, А–Ж, рис. 3).

Рис. 2. Коэффициенты обеспеченности ВМП детского населения (на 10 тыс.) в разных субъектах РФ, входящих в один федеральный округ

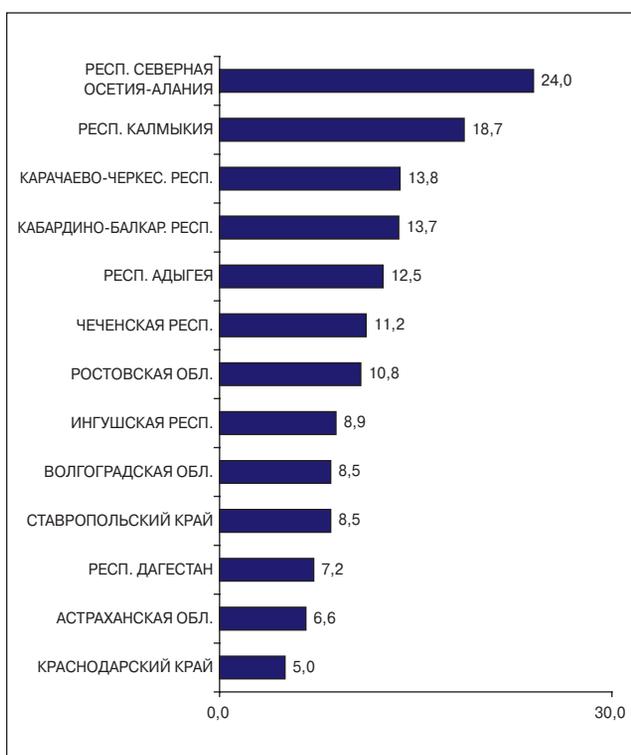
А — Центральный ФО; Б — Северо-Западный ФО; В — Южный ФО; Г — Приволжский ФО.



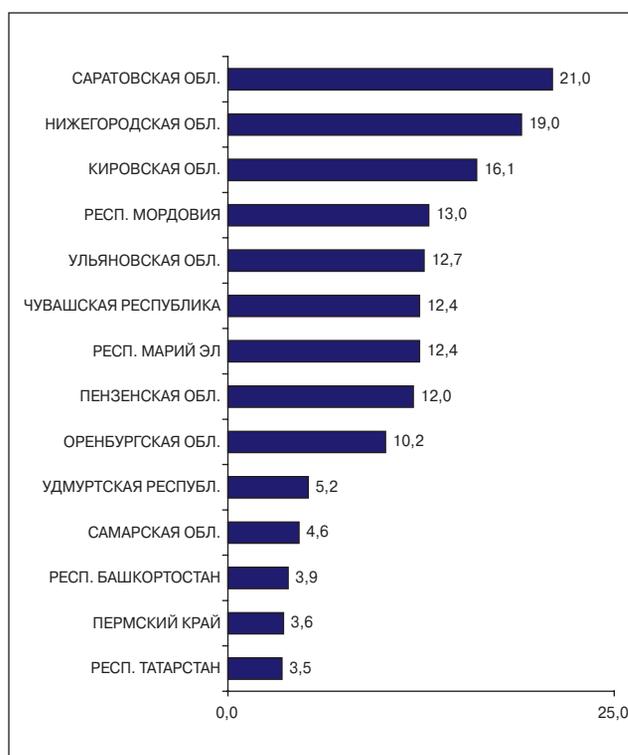
А



Б



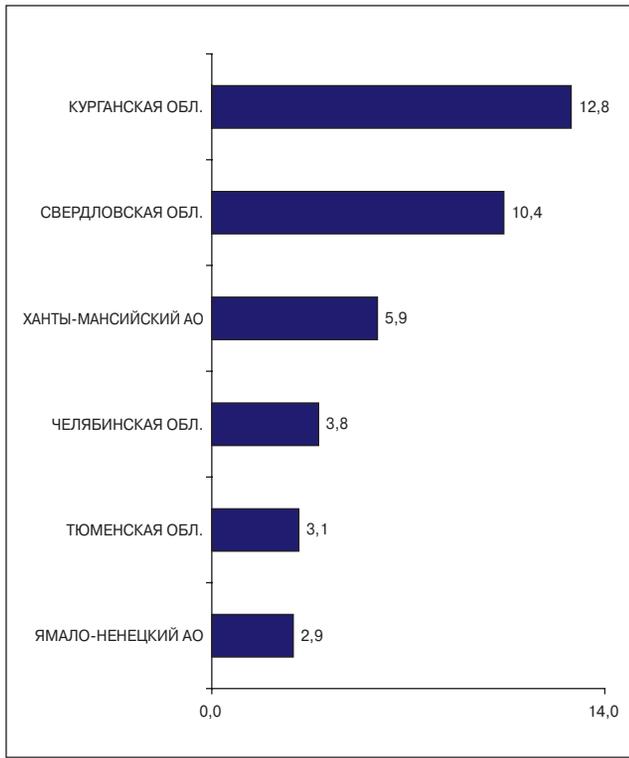
В



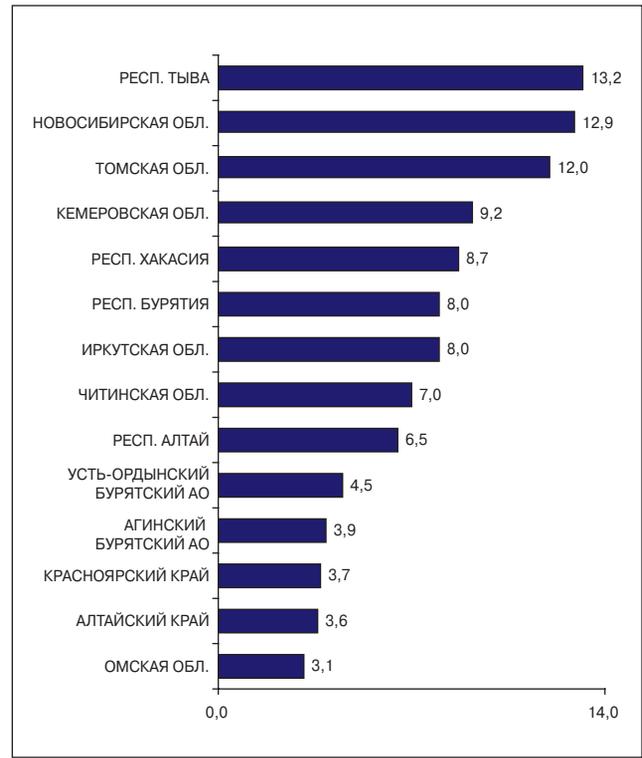
Г

Рис. 2. Коэффициенты обеспеченности ВМП детского населения (на 10 тыс.) в разных субъектах РФ, входящих в один федеральный округ (Продолжение)

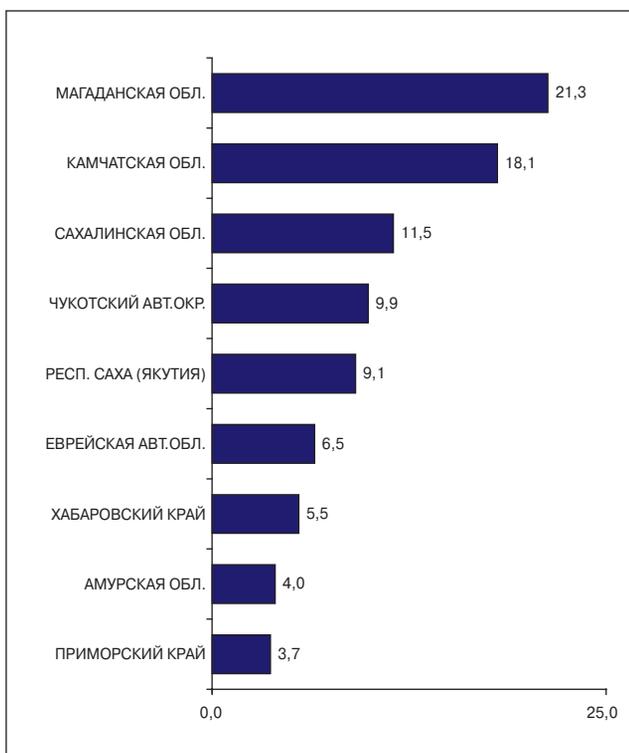
Д — Уральский ФО; Е — Сибирский ФО; Ж — Дальневосточный ФО.



Д



Е



Ж

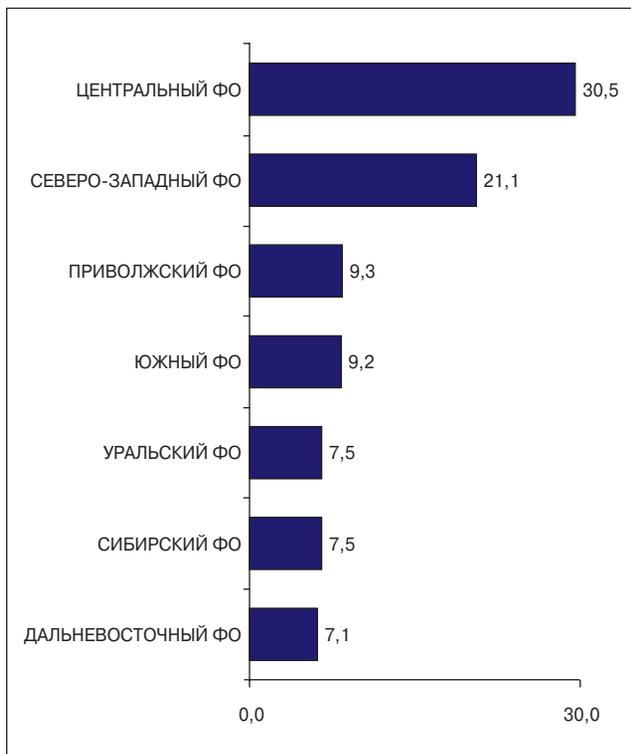
Выявлена умеренная положительная корреляционная связь между интенсивными коэффициентами обеспеченности ВМП детского и взрослого населения в субъектах Российской Федерации, оказанной в 2007 г. в федеральных медицинских учреждениях за счет средств федерального бюджета ($r = 0,50$).

Если показатели обеспеченности взрослого населения ВМП признать факторными, то результаты регрессионного анализа также подтверждают отсутствие тесной связи между коэффициентами выполнения объемов ВМП детскому и взрослому населению в субъектах Российской Федерации (рис. 4).

Практически отсутствует корреляционная связь между численностью детей и уровнем потребления пациентами — детьми объемов ВМП в субъектах Российской Федерации ($r = 0,12$; $p < 0,001$). Вместе с тем следует заметить, что доля детского населения в субъектах Российской Федерации различается незначительно (дисперсия 0,3%) и составляет в среднем 19,0%. Коэффициент корреляции между численностью взрослого и детского населения равен 0,99 ($p < 0,001$), что свидетельствует о наличии сильной связи между численностью населения двух рассматриваемых возрастных групп в каждом из субъектов Российской Федерации.

В целом дети Москвы и области, а также Санкт-Петербурга и области, с учетом географической доступности федеральных клиник обеспечены ВМП лучше, чем жители других регионов страны.

Рис. 3. Средние коэффициенты обеспеченности ВМП детского населения (на 10 тыс.) в разных федеральных округах Российской Федерации



При сопоставлении уровня первичной заболеваемости детей в 2007 г. с объемами потребления ими ВМП в отдельных субъектах Российской Федерации корреляционной связи между этими показателями не выявлено ($r = 0,16$; $p < 0,001$).

Таким образом, детское население Российской Федерации, проживающее на разных территориях, крайне неравномерно обеспечено ВМП. По итогам 2007 г. в отдельных Федеральных округах зафиксирована более чем 4-кратная разница сравниваемых показателей, а в некоторых субъектах РФ эти различия достигают 18-кратной величины. Даже внутри одного и того же округа различия в обеспеченности детей ВМП достигают 5-кратного размера (Центральный ФО). Численность детского населения субъектов РФ, а также уровень первичной заболеваемости детей не влияют на интенсивность потребления больными детьми, проживающими в разных регионах, объемов ВМП. Различия в обеспеченности детского населения разных субъектов Российской Федерации ВМП за счет средств федерального бюджета могут быть обусловлены следующими факторами:

- присутствием в субъекте РФ медицинских учреждений федерального подчинения, оказывающих ВМП детям;
- наличием или отсутствием в каждом конкретном регионе возможности оказания детям медицинской помощи соответствующего профиля на уровне медицинских учреждений субъекта РФ.

Структура объемов ВМП по ее профилям, фактически оказываемой детям в федеральных медицинских учреждениях, существенно отличается от структуры помощи, оказываемой взрослым.

Рис. 4. Обеспеченность ВМП детского и взрослого населения (на 10 тыс.) в субъектах Российской Федерации, оказанной в 2007 г. в федеральных медицинских учреждениях

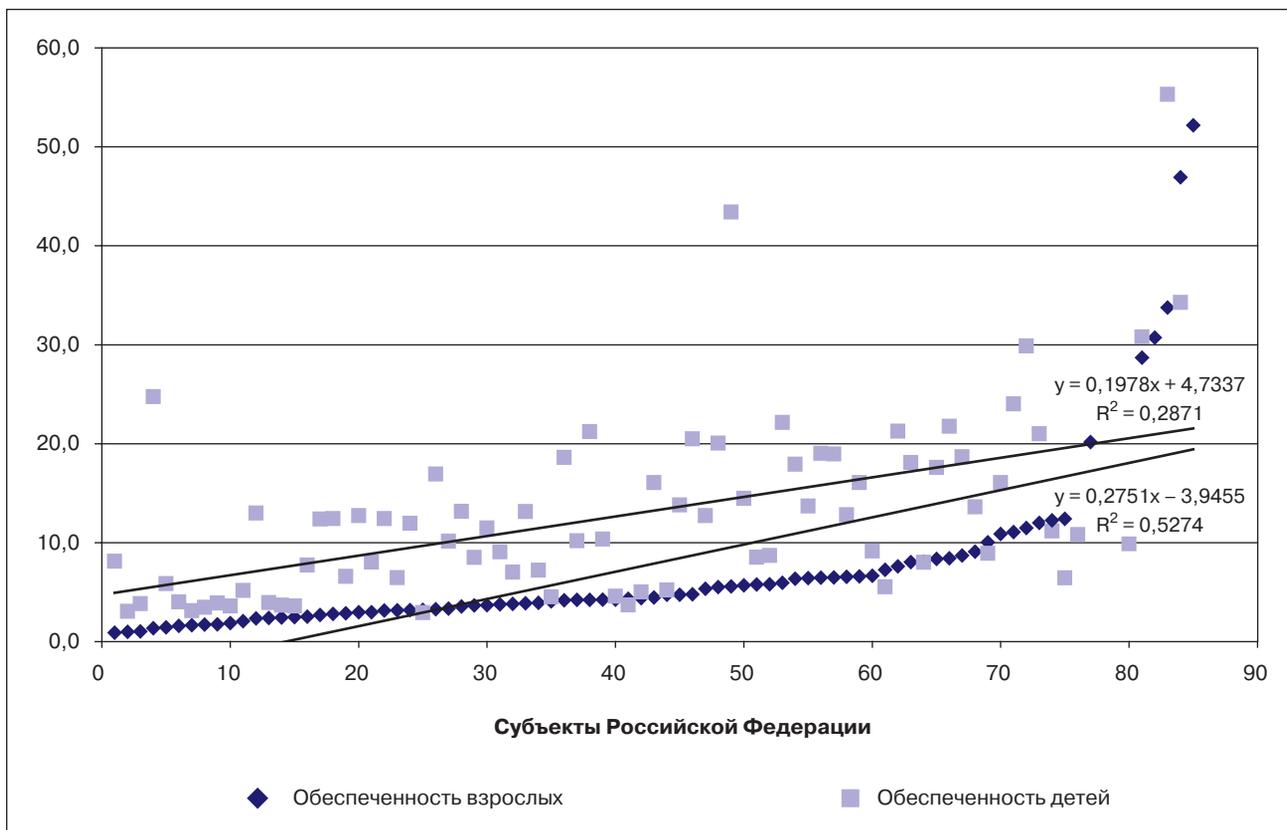


Таблица 2. Основные статистические характеристики показателей обеспеченности детского и взрослого населения (на 10 тыс.) в субъектах Российской Федерации объемами ВМП, оказанной в 2007 г. в федеральных медицинских учреждениях за счет средств федерального бюджета

Показатель	Детское население	Взрослое население
Число субъектов Российской Федерации	85	85
Среднее	14,5	10,5
Стандартная ошибка	1,0	1,0
Медиана	12,0	4,5
Стандартное отклонение	9,1	9,4
Дисперсия выборки	83,0	87,4
Экссесс	5,4	9,2
Асимметричность	1,9	2,9
Интервал	52,4	51,3
Минимум	2,9	0,9
Максимум	55,3	52,2

Заключение

В результате ликвидации, в соответствии с Указом Президента Российской Федерации федеральных агентств, в ведении которых находились федеральные клиники, имеющие более 70% всех мощностей, использующихся для оказания ВМП детям, Минздравсоцразвития России переданы функции, связанные с организацией, координацией и информационным обеспечением деятельности по разработке, внедрению и применению высоких медицинских технологий и оказанием государственных услуг в сфере ВМП, до 20% объемов которой оказывается детям. Организация оказания медицинской помощи детскому населению в государственных медицинских учреждениях федерального подчинения имеет свою специфику и в последние годы значительно усложнилась. Особенности федеральных клиник ставят перед организаторами их деятельности и управляющим органом непростые задачи, сложность решения которых обусловлена:

- централизованным командным управлением, предполагающим приоритетное оказание населению (в том числе детскому) бесплатной медицинской помощи, гарантированной действующим законодательством;

- сложностью алгоритмов планирования и корректировки показателей государственного задания на оказание ВМП, а также финансированием объемов ВМП по нормативам финансовых затрат;
- сохраняющимся низким уровнем нормативного правового обеспечения процессов организации и оценки результатов деятельности федеральных клиник по оказанию ВМП детям.

Очевидность последнего тезиса обусловлена в том числе тем, что за более чем 15-летнюю историю развития высоких медицинских технологий в стране до настоящего времени Минздравсоцразвития России не устанавливает плановые показатели государственного задания на оказание ВМП детям в разных субъектах Российской Федерации и федеральных медицинских учреждениях. В 2007 г. федеральными медицинскими учреждениями плановые показатели государственного задания на оказание ВМП детям не были выполнены в полном объеме. Существуют риски того, что они не будут выполнены и в 2008 г.: за 1-е полугодие 2008 г. пролечено 16,5 тыс. детей (при годовых плановых показателях — 36,7 тыс.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Солодкий В.А., Перхов В.И., Ступаков И.Н. и др. Некоторые аспекты оценки эффективности оказания высокотехнологичной медицинской помощи в федеральных специализированных медицинских учреждениях, подведомственных РАМН. Московская наука — проблемы и перспективы (Материалы Второго московского научного форума). — М.: МКНТ, 2005. — С. 586–596.
2. Стародубов В.И. Итоги и перспективы развития приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения // Менеджер здравоохранения. — 2007. — № 1. — С. 4–9.
3. Стародубов В.И. Национальный проект «Здоровье» дает нам шанс вывести уровень оказания медицинской помощи на новые параметры // Менеджер здравоохранения. — 2006. — № 10. — С. 4–11.
4. Стародубов В.И., Хальфин Р.А., Какорина Е.П. О задачах по реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения // Здравоохранение. — 2005. — № 12. — С. 91–95.

Н.В. Поляшова¹, А.Г. Соловьев², И.А. Новикова¹¹ Поморский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Архангельск² Северный государственный медицинский университет, Архангельск

Психологические особенности младших школьников с разными группами здоровья

С ЦЕЛЬЮ ИЗУЧЕНИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ, ОТНОСЯЩИХСЯ К РАЗНЫМ ГРУППАМ ЗДОРОВЬЯ, ОБСЛЕДОВАНО 104 УЧАЩИХСЯ 1–4-ГО КЛАССОВ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ АРХАНГЕЛЬСКА. ИСПОЛЬЗОВАЛИСЬ ВЫКОПИРОВКА ГРУПП ЗДОРОВЬЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ: МНОГОФАКТОРНЫЙ ЛИЧНОСТНЫЙ ОПРОСНИК КЕТТЕЛЛА, МЕТОДИКА «ДОМ. ДЕРЕВО. ЧЕЛОВЕК», ИНДЕКС ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ, ОТНЕСЕННЫХ К I ГРУППЕ ЗДОРОВЬЯ ОТЛИЧАЛИ ОТКРЫТОСТЬ, ДОБРОЖЕЛАТЕЛЬНОСТЬ, ОБЩИТЕЛЬНОСТЬ, ПОСЛУШАНИЕ, УСТУПЧИВОСТЬ, ДОБРОСОВЕСТНОСТЬ, ИСПОЛНИТЕЛЬНОСТЬ, II ГРУППЫ — ВЫРАЖЕННАЯ СФОРМИРОВАННОСТЬ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ, НЕЗАВИСИМОСТЬ, НАПОРИСТОСТЬ, СПОКОЙСТВИЕ, ОПТИМИСТИЧНОСТЬ. У УЧАЩИХСЯ С III И IV ГРУППАМИ ЗДОРОВЬЯ ОТМЕЧЕНЫ ВЫРАЖЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ В ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕСЯ В ТРУДНОСТЯХ МЕЖЛИЧНОСТНОГО ОБЩЕНИЯ, ПОВЫШЕННОЙ ТРЕВОЖНОСТИ, ЧУВСТВЕ НЕПОЛНОЦЕННОСТИ, ВО ВРАЖДЕБНОСТИ И КОНФЛИКТНОСТИ, ЧТО СВЯЗАНО С ИМЕЮЩИМИСЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ОТКЛОНЕНИЯМИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ГРУППА ЗДОРОВЬЯ, МЛАДШИЕ ШКОЛЬНИКИ.

Контактная информация:

Соловьев Андрей Горгоньевич,
доктор медицинских наук,
профессор Института психологии
и психоневрологии Северного
государственного медицинского
университета

Адрес: 163000, г. Архангельск,
пр. Троицкий д. 51,
тел. (8182) 20-92-84

Статья поступила 30.09.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Обучение в школе, особенно детей младшего школьного возраста, требует определенного уровня физиологического и психологического развития ребенка, обеспечивающего его безболезненную адаптацию к режиму и возможность усвоения учебных программ. В этих условиях решающим показателем, определяющим результативность обучения, служит не паспортный возраст, а степень функциональной готовности ребенка к требованиям школы [1].

В условиях ограниченности адаптивных резервов, свойственной растущему организму, жизнедеятельность осуществляется в режиме неустойчивой адаптации. Она проявляется у детей ухудшением работоспособности, повышенной утомляемостью и сниженной устойчивостью к неблагоприятным воздействиям. «Цена» учебной деятельности — это общая сумма всех физиологических и психических затрат организма, обеспечивающих должный уровень освоения знаний, умений и навыков [2].

Психологическая адаптация понимается как целостная, многомерная и самоуправляемая функциональная система, направленная на поддержание устойчивого взаимодействия индивида с окружающей средой и отношение к самому себе [3].

В период обучения в школе организм детей способен реагировать как на неблагоприятные, ухудшающие здоровье факторы, так и на благоприятные, оздоров-

N.V. Polyashova¹, A.G. Solov'yov², I.A. Novikova¹¹ M.V. Lomonosov Pomor State University, Arkhangelsk² North State medical University, Arkhangelsk

Psychological peculiarities of younger schoolchildren in different health groups

104 SCHOOLCHILDREN, STUDYING IN 1–4 FORMS OF ARKHANGELSK SCHOOL WERE EXAMINED FOR THE PURPOSE OF ESTIMATION OF PSYCHOLOGICAL PECULIARITIES OF YOUNGER CHILDREN IN DIFFERENT HEALTH GROUPS. DIFFERENTIATION BETWEEN HEALTH GROUPS AND PSYCHOLOGICAL METHODS (KETTELL'S MULTIPLE-FACTOR PERSONALITY QUESTIONNAIRE, METHOD «HOUSE. TREE. HUMAN», AND INDEX OF PSYCHOLOGICAL WELLBEING) WERE USED. YOUNGER SCHOOLCHILDREN, RELATIVE TO I HEALTH GROUP HAD SUCH QUALITIES AS OPENNESS, BENEVOLENCE, COMMUTABILITY, OBEDIENCE, PLIABILITY, HONESTY, OBSERVANCE. CHILDREN FROM II HEALTH GROUP HAD DISTINCT FORMING OF INTELLECTUAL FUNCTIONS, INDEPENDENCE, FORCEFULNESS, COMPOSURE, THEY WERE OPTIMISTS. SCHOOLCHILDREN FROM III AND IV HEALTH GROUPS HAD DISTINCT DISORDERS OF PSYCHOLOGICAL ADAPTATION, APPARENT IN DIFFICULTIES OF INTERPERSONAL COMMUNICATION, INCREASED UNEASINESS, AND SENSE OF INFERIORITY, HOSTILITY AND PROPENSITY TO CONFLICTS, WHAT WAS RELATED WITH THEIR FUNCTIONAL DISORDERS.

KEY WORDS: PSYCHOLOGICAL PECULIARITIES, HEALTH GROUPS, YOUNGER SCHOOLCHILDREN.

ливающие. Здоровьесберегающие подходы — система мер по охране и укреплению здоровья школьников, учитывающая важнейшие характеристики образовательной среды и условия жизни ребенка, воздействующие на его здоровье, включающая взаимосвязь и взаимодействие всех факторов образования, направленная на сохранение здоровья школьников на всех этапах его обучения и развития [4].

Актуальность изучения показателей психологической адаптации младших школьников определяется необходимостью разработки здоровьесберегающих подходов к созданию условий для оптимального обучения, воспитания и развития детей на начальных этапах обучения.

Целью настоящего исследования было выявление психологических особенностей младших школьников в зависимости от группы здоровья.

В исследование включено 104 учащихся 1–4-го классов общеобразовательного учреждения «начальная школа — детский сад № 77» Архангельска: 29 детей учились в 1-м, 24 — во 2-м, 26 — в 3-м и 25 — в 4-м классе; девочек было 43%, мальчиков — 57%.

Нами проведена выкопировка групп здоровья учащихся на основе анализа индивидуальных медицинских карт. Группу здоровья определял педиатр с учетом осмотра специалистов. При исследовании состояния здоровья ребенка в качестве основополагающих учитывали следующие критерии: наличие или отсутствие отклонений в раннем онтогенезе; уровень физического развития и степень его гармоничности; уровень нервно-психического развития; общую резистентность организма; функциональное состояние органов и систем; наличие или отсутствие хронических болезней или врожденных пороков развития. Комплексная оценка с определением группы здоровья проводилась по совокупности перечисленных критериев.

Для исследования личностных особенностей младших школьников использовался многофакторный личностный опросник Кеттелла [5]. Опросник содержит 12 шкал, оценивающих: А — холодность–доброжелательность, В — высокая–низкая степень развития интеллекта, С — эмоциональная неустойчивость–стабильность, D — уравновешенность–возбудимость, E — покорность–независимость, F — озабоченность–беспечность, G — низкая–высокая добросовестность, H — робость–смелость, I — твердость–мягкосердечность, O — самоуверенность–подавленность, Q3 — низкий–высокий самоконтроль, Q4 — ослабленность–напряженность. Результаты оценивались в стэжах — от 1 до 10. В ходе исследования строился «профиль» личности, при интерпретации которого учитывались степень выраженности каждого фактора, особенности их взаимодействия, а также нормативные данные. Кроме того, для изучения психологических характеристик использовалась методика «Дом. Дерево. Человек», определяющая степень выраженности таких свойств личности ребенка, как незащищенность, тревожность, недоверие к себе, чувство неполноценности, враждебность, конфликтность, трудности общения, депрессивность [6].

На основе анализа данных медицинских карт и школьных журналов оценивали показатель социально-психологического здоровья — индекс психического благополучия (ИПБ), рассчитываемый по формуле:

$$\text{ИПБ} = 1 - (O - B) \div (N \times n \times K),$$

где O — общее количество пропусков; B — количество пропусков по болезни; N — количество недель; n — количество часов в неделю по учебному плану; K — число учащихся в классе [7].

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft,

США). При сравнении различий количественных переменных, представленных в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего, в разных группах здоровья нами использовался *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для анализа различий качественных переменных использовался критерий Пирсона χ^2 . Статистически значимый результат сравнения переменных определялся при $p < 0,05$.

В I группу здоровья (не болеющие или редко болеющие) был включен каждый 6-й ребенок, принявший участие в исследовании; во II группу (с незначительными нарушениями в соматическом состоянии) — 64% учащихся; к III группе (с хроническими заболеваниями в стадии ремиссии) — каждый 6-й и к IV группе (с хроническими заболеваниями в стадии обострения) — только 2% школьников. Анализ распределения детей по группам здоровья с учетом уровня (класса) обучения представлен на рис. 1. Показано, что в 1-м и 2-м классах подавляющее число детей были отнесены к I и II группам здоровья, тогда как среди школьников 3-го и 4-го классов доля таких детей была существенно ниже. Более того, от 24 до 31% детей 3–4 классов были отнесены к III–IV группам здоровья.

Сравнительный анализ распределения учащихся младших классов по группам здоровья в динамике обучения (см. таблицу) выявил, что наблюдалась парадоксальная ситуация. Число детей, поступающих в первый класс, и имеющих I и II группы здоровья последние два года было примерно одинаковым. Во втором классе на 2-м году обучения увеличилось число детей, имеющих I группу здоровья. В 3 классе при поступлении в школу 27% детей имели III и IV группы здоровья, однако в динамике обучения к 3-му году обучения появились дети с I группой здоровья (12%), но в то же время 2 ребенка по сравнению со 2 годом обучения стали иметь III группу здоровья. В 4-м классе за все годы обучения динамики в состоянии здоровья детей не отмечалось. В целом в динамике обучения у 94% младших школьников состояние оставалось стабильным, у 4% — улучшилось, а у 2% — ухудшилось.

По многофакторному личностному опроснику Р. Кеттелла у учащихся младших классов были обнаружены следующие психологические особенности (рис. 2): недоверчивость, чрезмерная обидчивость, замкнутость, робость, неуверен-

Рис. 1. Распределение учащихся начальных классов по группам здоровья

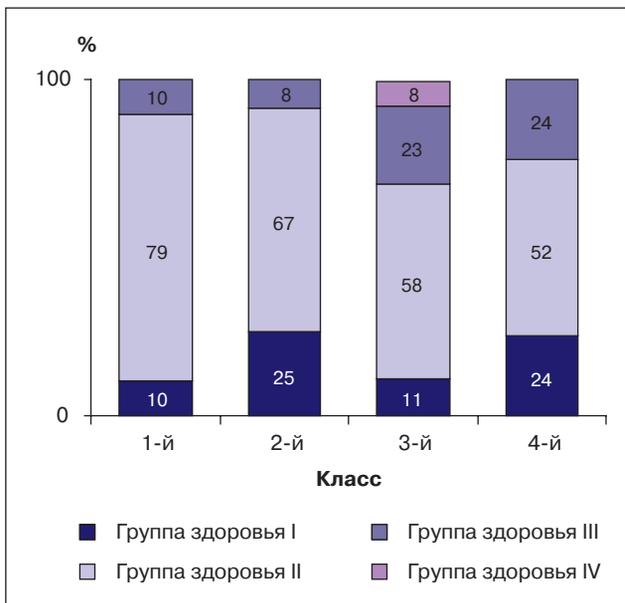
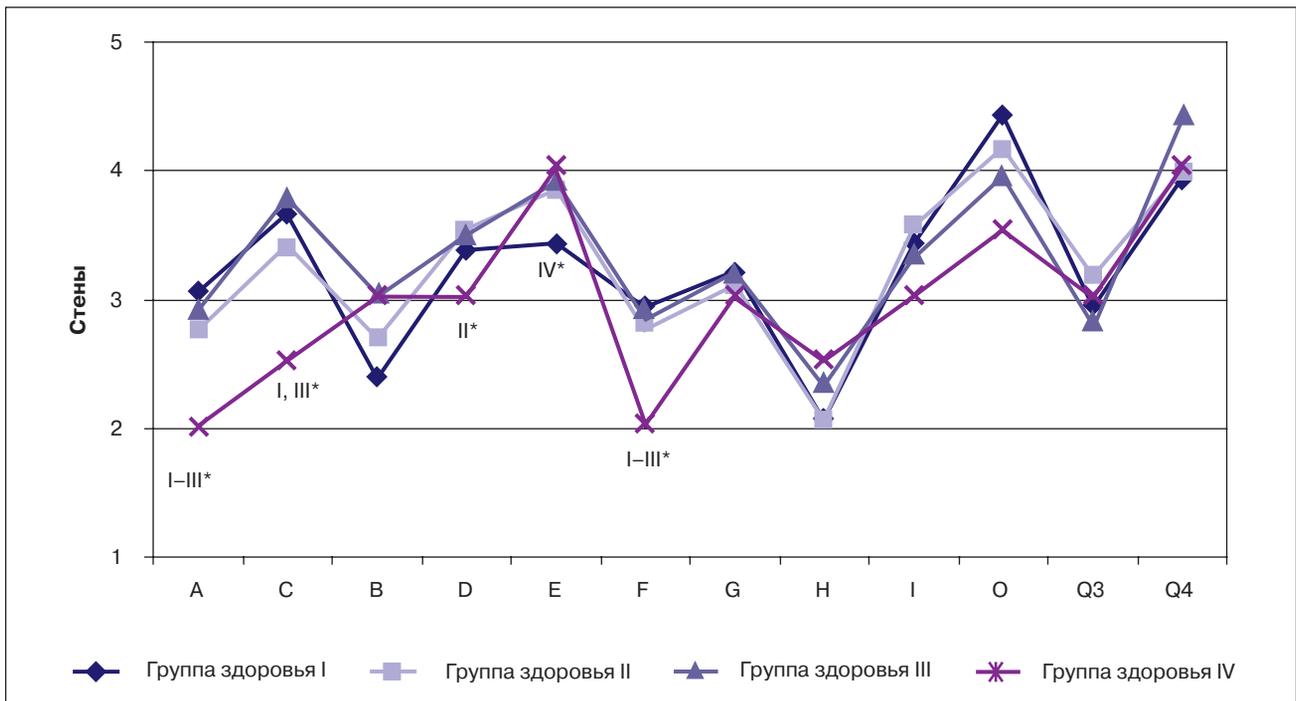


Таблица. Распределение учащихся начальных классов по группам здоровья в динамике обучения

Группа здоровья	Год обучения										
	1-й класс, абс. (%)		2-й класс, абс. (%)		3-й класс, абс. (%)			4-й класс, абс. (%)			
	1-й	2-й	1-й	2-й	1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й	4-й
I	3 (10)	5 (21)	6 (25)	–	–	3 (12)	6 (24)	6 (24)	6 (24)	6 (24)	6 (24)
II	23 (79)	17 (71)	16 (67)	19 (73)	20 (77)	15 (58)	13 (52)	13 (52)	13 (52)	13 (52)	13 (52)
III	3 (10)	2 (8)	2 (8)	5 (19)	4 (15)	6 (23)	6 (24)	6 (24)	6 (24)	6 (24)	6 (24)
IV	–	–	–	2 (8)	2 (8)	2 (8)	–	–	–	–	–

Рис. 2. Психологические особенности детей разных групп здоровья по многофакторному опроснику Р. Кеттелла



Примечание.

* — статистически значимое ($p < 0,05$) различие при сравнении с показателем у детей I, II, III или IV группы здоровья.

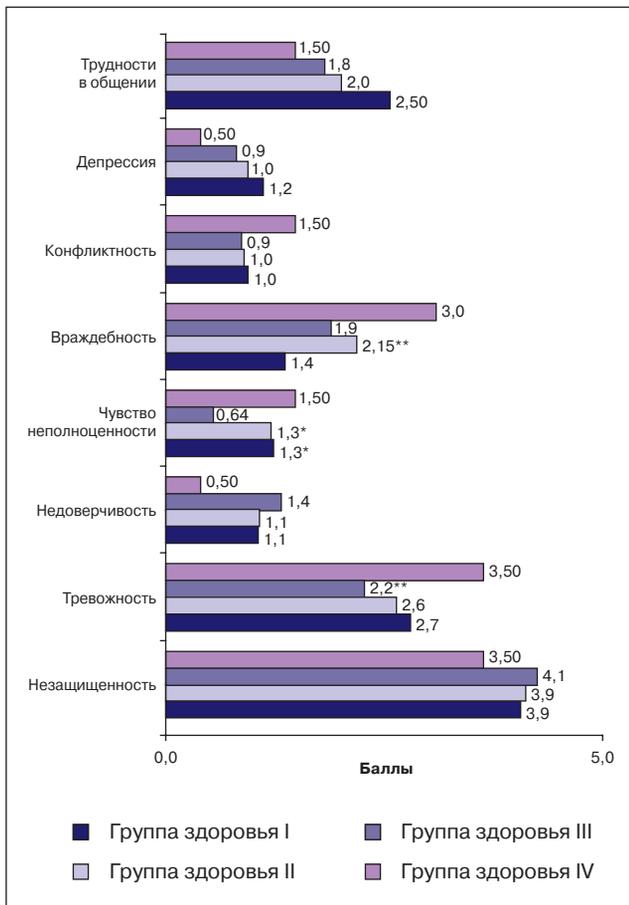
ность в себе, легкая ранимость, неустойчивость настроения, плохой контроль эмоций, трудность в приспособлении к новым условиям, серьезность, осторожность. Данные особенности были свойственны 2/3 учащихся.

Младших школьников I группы (практически здоровые дети) отличали открытость, эмоциональная устойчивость, мягкосердечность, напряженность, смелость, доброжелательность, общительность, низкая сформированность интеллектуальных функций, преобладание конкретных форм мышления, большая послушность, уступчивость, добросовестность, исполнительность, робость, чувствительность к угрозе, зависимость от других, озабоченность. Для учащихся II группы здоровья были характерны более выраженная сформированность интеллектуальных функций, независимость, напористость, оптимистичность, эмоциональная устойчивость, напряженность, подавленность, уверенность в себе и независимость. Для детей III группы здоровья были свойственны большая уверенность в себе, социальная смелость, решительность, высокий уровень сформированности интеллектуальных функций, независимость и напряженность.

Младших школьников IV группы здоровья отличали большая замкнутость, обособленность, неуверенность в себе, легкая ранимость, неустойчивость, холодность, более развитые интеллектуальные функции, неторопливость, сдержанность, флегматичность, независимость, благоразумие, рассудительность, реалистичность, практичность, самоуверенность, оптимистичность. При сравнении с психологическими характеристиками детей разных групп здоровья было показано, что учащиеся IV группы здоровья были более замкнутыми, скрытными, эмоционально холодными по сравнению со школьниками I–III группы ($p < 0,001$); они были легко расстраиваемыми и тревожными, у них чаще, чем при I и III ($p < 0,05$) группах, выявлялись невротические симптомы. Дети IV группы здоровья были более флегматичными, чем в II группе ($p < 0,01$), а также более самоуверенными, независимыми и конфликтными, чем в I группе здоровья ($p < 0,05$), более пессимистичны, молчаливы, чем в I ($p < 0,01$), II ($p < 0,001$) и III ($p < 0,01$) группах.

Анализ рисунков «Дом. Дерево. Человек» показал признаки того, что в целом младшие школьники чувствовали себя незащищенными, были тревожными, испытывали трудности в

Рис. 3. Личностные особенности детей разных групп здоровья, оцененные по методике «Дом. Дерево. Человек»



Примечание.

* — статистически значимое ($p < 0,05$) различие при сравнении с показателем у детей III группы здоровья;

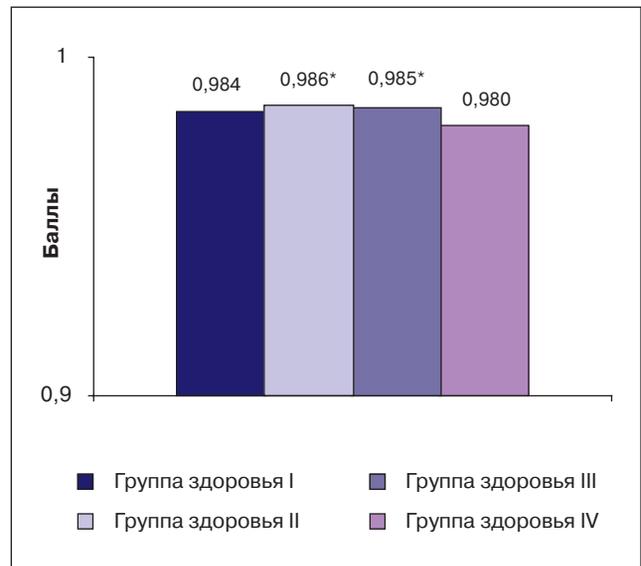
** — $p < 0,05$ по сравнению с показателем у детей IV группы здоровья.

общении (рис. 3). Выявлено, что дети IV группы здоровья чувствовали себя более защищенными, но в то же время были более тревожными, более доверчивыми, испытывали чувство неполноценности, а также отличались большей враждебностью и конфликтностью. Ученики I группы здоровья в отличие от остальных обладали меньшей враждебностью и тревожностью. Учащиеся IV группы здоровья были более тревожными, чем дети III группы ($p < 0,05$). Ученики I группы здоровья в сравнении со II были более доброжелательны ($p < 0,05$), а в сравнении с III группой чувствовали себя более неполноценными ($p < 0,05$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вайнер Э.Н., Воынская Е.В. Валеология. — М.: Флинта: Наука, 2002. — С. 312.
2. Организация и оценка здоровьесберегающей деятельности образовательных учреждений / Под ред. М.М. Безруких, В.Д. Сонькина. — М.: Московский городской фонд поддержки школьного книгоиздания, 2004. — С. 380.
3. Психологический словарь / Под ред. В.П. Зинченко, Б.Г. Мещерякова. — М.: Педагогика-Пресс, 2001. — С. 440.
4. Смирнов Н.К. Здоровьесберегающие образовательные технологии и психология здоровья в школе. — М.: АРКТИ, 2006. — С. 320.

Рис. 4. Показатель индекса психического благополучия у учеников младших классов разных групп здоровья



Примечание.

* — статистически значимое ($p < 0,05$) различие при сравнении с показателем у детей IV группы здоровья.

На основе анализа данных классных журналов за весь период обучения детей подсчитывали индекс психического благополучия (рис. 4). Самым высоким этот показатель был у учащихся со II группой здоровья, самым низким — у детей с IV группой, у которых были хронические заболевания в стадии обострения. Индекс психического благополучия у учеников IV группы был достоверно более низким, чем у детей II ($p < 0,01$) и III ($p < 0,05$) групп здоровья. Таким образом, можно заключить, что младших школьников I группы здоровья отличают открытость, доброжелательность, общительность, послушание, уступчивость, добросовестность, исполнительность, II группы здоровья — более выраженная сформированность интеллектуальных функций, независимость, напористость, спокойствие, оптимистичность. Младшие школьники III и IV групп здоровья имеют выраженные нарушения в психологической адаптации, которые проявлялись трудностями межличностного общения, повышенной тревожностью, чувством неполноценности, враждебностью и конфликтностью, что связано с имевшимися функциональными отклонениями. Указанные изменения диктуют необходимость осуществления здоровьесберегающих подходов, предполагающих формирование у каждого ребенка культуры здоровья, воспитание потребности вести здоровый образ жизни, что, в свою очередь, способствует улучшению психологической адаптации.

А.Г. Тимофеева, И.В. Винярская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Исследование качества жизни у детей с хроническими заболеваниями

В СТАТЬЕ ОБСУЖДАЕТСЯ АКТУАЛЬНОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ: ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ РАЗНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ, ОТДАЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

Контактная информация:

Винярская Ирина Валерьевна,
кандидат медицинских наук,
заведующая лабораторией проблем
медицинского обеспечения и качества
жизни детского населения Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-07-24
Статья поступила 25.09.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

28

Исследование качества жизни (КЖ) в клинической медицине — уникальный подход, во многом изменивший традиционный взгляд на проблему болезни и состояние больного [1]. Стандарты обследования, опирающиеся на широкий спектр лабораторных и инструментальных показателей, отражают лишь биологическую составляющую болезни, но не дают полного представления о состоянии пациента, его отношении к своему заболеванию, степени его дезадаптации. Оценка КЖ, основанная на субъективном мнении пациента, может существенно дополнить клиническую картину, обеспечить индивидуальный подход к больному, мониторинг лечения.

Одним из направлений изучения КЖ в педиатрии является оценка влияния хронического заболевания на ребенка. Сравнение параметров качества жизни здоровых и больных детей позволяет определить общие закономерности нарушения качества жизни при развитии хронического заболевания, особенности этого показателя при определенных нозологических формах, влияние тяжести и длительности болезни на качество жизни.

В педиатрии предпринято много работ с целью сравнения КЖ здоровых и больных детей. Всеми авторами установлено достоверно более высокое качество жизни здоровых детей, чем имеющих хронические заболевания, независимо от нозологии. Это приводит исследователей к выводу о необходимости проведения профилактических мероприятий среди детского населения.

Наибольшее число исследований посвящено изучению КЖ детей при различных хронических заболеваниях. Спектр описываемых нозологий очень широк: онкология, ЛОР-болезни, аллергология, неврология, травматология, нефрология, дерматология, гастроэнтерология, стоматология, психиатрия, пульмонология, эндокринология, кардиология, ревматология, инфекционные болезни и др. Результаты, полученные в ходе этих исследований, несут новую и весьма ценную информацию для педиатров о влиянии хронического заболевания на благополучие ребенка.

Одним из примеров такого влияния служат результаты исследования А. McKenna и соавт. [2]. Авторами проведено изучение параметров качества жизни детей с различными стадиями хронических заболеваний почек: с хронической почечной недостаточностью, с терминальной стадией хронических заболеваний почек, находящихся на гемодиализе, больных после трансплантации почки. Показатели КЖ больных оказались ниже, чем здоровых детей, что закономерно. При этом оказалось неожиданным, что качество жизни детей после трансплантации почки было снижено более значительно, чем детей, находящихся на гемодиализе. Кроме того, у второй группы пациентов уровень эмоционального функционирования был близок к значениям здоровых детей. Подобные результаты получены I. Vasilieva, которая изучала качество жизни российских пациентов, находящихся на гемодиализе [3]. У таких больных КЖ оказалось ниже, чем у здоровых, в основном, по компоненту физического функционирования, при этом эмоциональное нарушалось в меньшей степени.

В ряде клинических исследований была установлена взаимосвязь параметров качества жизни и клинико-лабораторных данных. Так, группа ученых пришла к выводу, что уровень КЖ коррелирует с показателями функции почек при хронических болезнях почек — качество жизни, особенно его физический аспект, снижалось по мере ухудшения функции почек [4].

Существуют нозологические особенности нарушения качества жизни: при некоторых заболеваниях, например, болезнях почек, в большей степени страдает физическое функционирование, в то время как при других, например, аллергических, — психосоци-

A.G. Timofeyeva, I.V. Vinyarskaya

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

**Quality of life of children
with chronic diseases**

AN URGENCY OF STUDYING OF QUALITY OF LIFE IN CLINICAL PEDIATRICS IS DESCRIBED IN THIS ARTICLE. SOME RESULTS OF TRIALS, STUDYING QUALITY OF LIFE OF CHILDREN WITH CHRONIC DISEASES WAS PRESENTED. THESE RESULTS INCLUDE INFORMATION OF INFLUENCE OF CHRONIC DISEASE, PECULIARITIES OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH DIFFERENT NOSOLOGIC FORMS, LONG-TERM DISORDERS OF QUALITY OF LIFE.

KEY WORDS: CHILDREN, QUALITY OF LIFE, CHRONIC DISEASES.

ВАРИАНТОВ МНОГО ...

альное здоровье [4, 5]. Эти знания необходимы для оптимизации лечебной и реабилитационной тактики при конкретной патологии. Кроме того, степень снижения показателя КЖ при разных заболеваниях также оказалась неодинаковой. Были получены интересные и подчас неожиданные результаты. Так, КЖ у детей с таким широко распространенным в последние годы состоянием, как синдром дефицита внимания с гиперактивностью оказалось хуже, чем при бронхиальной астме, хотя последняя имеет более серьезный прогноз для здоровья и жизни [6].

В Швеции было проведено изучение КЖ детей при таких хронических заболеваниях, как бронхиальная астма, сахарный диабет, ювенильный ревматоидный артрит и задержка роста. В результате сравнения самое низкое качество жизни установлено у детей с ювенильным ревматоидным артритом, а самое высокое — при задержке роста [7].

Параметры КЖ больных детским церебральным параличом по степени снижения оказались сравнимы с таковыми у детей, страдающих онкологическими заболеваниями [8].

Результаты оценки КЖ больных, выживших после онкологических заболеваний и находящихся в ремиссии, показали, что оно все равно остается ниже, чем у здоровых детей, как по аспектам физического, так и психосоциального функционирования. Наиболее низкие цифры отмечены у детей, подвергшихся лучевой терапии [9].

КЖ может быть использовано для выявления отдаленных последствий хронических заболеваний. Так, было установлено снижение параметров КЖ у подростков, родившихся с экстремально низкой массой тела, по сравнению со сверстниками, родившимися с нормальной массой [10].

В Нидерландах было проведено исследование КЖ молодежи 18–30 лет, которые имели в детстве серьезные хронические заболевания, приводящие к снижению этого показателя в более старшем возрасте, особенно выраженному в случае онкологических заболеваний и болезней почек [11].

Таким образом, важность измерения качества жизни в клинической педиатрии не вызывает сомнений. Оценка качества жизни позволит врачу более полно представить клиническую картину не только при разных заболеваниях, но и у конкретного больного, позволит индивидуализировать программы лечения детей с различными хроническими заболеваниями. В фазе ремиссии хронического заболевания качество жизни может стать одним из основных критериев оценки состояния больного ребенка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — М: ОЛМА медиатрупп, 2007. — С. 315.
2. McKenna A.M., Keating L.E., Vigneux A. et al. Quality of life in children with chronic kidney disease — patient and caregiver assessments // *Nephrol. Dialysis Transplant.* — 2006. — V. 21, № 7. — P. 1899–1905.
3. Vasilieva I.A. Quality of life in chronic hemodialysis patients in Russia // *Hemodial. Int.* — 2006. — V. 10, № 3. — P. 274–278.
4. Fadrowski J., Cole S.R., Hwang W. et al. Changes in physical and psychosocial functioning among adolescents with chronic kidney disease // *Pediatr. Nephrol.* — 2006. — V. 21, № 3. — P. 394–399.
5. Marklund B., Ahlstedt S., Nordstrom G. Health-related quality of life in food hypersensitive schoolchildren and their families: parents' perceptions // *Health Qual. Life Outcomes.* — 2006. — V. 10, № 4. — P. 48.
6. Escobar R., Soutullo C.A., Hervas A. et al. Worse quality of life for children with newly diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder, compared with asthmatic and healthy children // *Pediatrics.* — 2005. — V. 116, № 3. — P. 364–369.
7. Norrby U., Nordholm L., Andersson-Gare B. Health-related quality of life in children diagnosed with asthma, diabetes, juvenile chronic arthritis or short stature // *Acta Paediatr.* — 2006. — V. 95, № 4. — P. 450–456.
8. Varni J.W., Burwinkle T.M., Sherman S.A. et al. Health-related quality of life of children and adolescents with cerebral palsy: hearing the voices of the children // *Dev. Med. Child Neurol.* — 2005. — V. 47, № 9. — P. 592–597.
9. Maunsell E., Pogany L., Barrera M. et al. Quality of life among long-term adolescent and adult survivors of childhood cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — V. 24, № 16. — P. 2527–2535.
10. Indredavik M.S., Vik T., Heyerdahl S. et al. Low-birthweight adolescents: quality of life and parent-child relations // *Acta Paediatr.* — 2005. — V. 94, № 9. — P. 1295–1302.
11. Stam H., Hartman E.E., Deurloo J.A. et al. Young adult patients with a history of pediatric disease: impact on course of life and transition into adulthood // *J. Adolesc. Health.* — 2006. — V. 39, № 1. — P. 4–13.



КОД к здоровому иммунитету ОДИН

ИМУНОРИКС



**SOLVAY
PHARMA**

119334, г. Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-6911. Факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solvay-pharma.ru
<http://www.solvay-pharma.ru>

«Произведено компанией Полихим С.А., Люксембург.
Эксклюзивные права на маркетинг и распространение в странах СНГ
принадлежат компании Солвей Фарма.»

Р.В. Денисова, Е.И. Алексеева, В.Ю. Альбицкий, И.В. Винярская, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, А.М. Алексеева, В.В. Черников

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Динамика качества жизни на фоне лечения инфликсимабом детей 2–4 лет, страдающих ювенильным ревматоидным артритом

ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ (ЮРА) — ЭТО ХРОНИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, КОТОРОЕ ПРИВОДИТ К РАННЕЙ ИНВАЛИДИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ. ПРИМЕНЕНИЕ НОВЫХ ДОРОГОСТОЯЩИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЮРА, А ИМЕННО БИОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ, ПОЗВОЛЯЕТ ДОБИТЬСЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И УЛУЧШАЕТ ЕГО ПРОГНОЗ. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЯВЛЯЕТСЯ ОДНИМ ИЗ ВАЖНЕЙШИХ КРИТЕРИЕВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ. ПРОВОДИЛАСЬ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 2–4 ЛЕТ С ЮРА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБОМ. БЫЛО ОБСЛЕДОВАНО 43 РЕБЕНКА В ВОЗРАСТЕ ОТ 2 ДО 4 ЛЕТ, СТРАДАЮЩИХ РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ЮРА. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРОВОДИЛАСЬ ПО ОПРОСНИКУ PEDSQL GENERIC CORE SCALE, PEDSQL RHEUMATOLOGY MODULE. ИНДЕКС ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ФН) ОЦЕНИВАЛСЯ ПО ОПРОСНИКУ CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ). УЖЕ К 6 НЕД ТЕРАПИИ ИНФЛИКСИМАБОМ ПОЛУЧЕНО СТАТИСТИЧЕСКИ ДОСТОВЕРНОЕ ПОВЫШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И СНИЖЕНИЕ ИНДЕКСА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ЧЕРЕЗ 6, 12 И 24 МЕС ЛЕЧЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБОМ ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ЮРА СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМО НЕ ОТЛИЧАЛИСЬ ОТ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ ЭТОЙ ЖЕ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, ЛЕЧЕНИЕ ИНФЛИКСИМАБОМ ДОСТОВЕРНО ПОВЫШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 2–4 ЛЕТ С ЮРА И ИХ СЕМЕЙ, СНИЖАЕТ НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ БОЛЕЗНИ НА ЖИЗНЬ РЕБЕНКА И РОДИТЕЛЕЙ, УЛУЧШАЕТ ФИЗИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ И ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ, ПОЗВОЛЯЕТ БОЛЬНЫМ ДЕТЯМ БОЛЬШЕ ОБЩАТЬСЯ СО СВЕРСТНИКАМИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ИНФЛИКСИМАБ.

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая ревматологическим
отделением Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-14-94
Статья поступила 01.10.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — это системное хроническое заболевание, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет. Данное заболевание характеризуется преимущественным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности. В основе возникновения и, как правило, прогрессирующего течения ЮРА лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые проявляются определенной клинической картиной, снижением качества жизни и нередко тяжелой инвалидизацией [1]. Тяжелая, обычно пожизненная инвалидность у 50% детей с этим заболеванием наступает в течение первых 10 лет болезни [2]. Учитыв-

R.V. Denisova, Ye. I. Alekseeva, V.Yu. Al'bitskiy,
I.V. Vinyarskaya, S.I. Valieva, T.M. Bzarova,
A.M. Alekseeva, V.V. Chernikov

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

**Quality of life in children
with juvenile rheumatoid
arthritis treated
with infliximab**

JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS (JRA) IS CHRONIC DISEASE, LEADING TO EARLY INCAPACITATING INJURY IN PATIENTS. TREATMENT OF JRA WITH NEW EXPENSIVE BIOLOGICAL AGENTS ALLOWS OBTAINING LONG-TERM REMISSION OF DISEASE AND IMPROVING ITS PROGNOSIS. ESTIMATION OF QUALITY OF LIFE IS ONE OF THE MAIN EFFECTIVENESS CRITERIA OF TREATMENT. A QUALITY OF LIFE IN CHILDREN WHO WERE 2–4 YEARS OLD TREATED WITH INFILIXIMAB WAS ESTIMATED. 43 PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF JRA WERE EXAMINED. A QUALITY OF LIFE WAS ESTIMATED WITH THE HELP OF QUESTIONNAIRE PEDSQL GENERIC CORE SCALE, PEDSQL RHEUMATOLOGY MODULE. INDEX OF FUNCTIONAL DISABILITY WAS ESTIMATED BY CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ). SIGNIFICANT INCREASE OF QUALITY OF LIFE RATES AND DECREASE OF INDEX OF FUNCTIONAL DISABILITY WAS REGISTERED IN 6 WEEKS OF THERAPY WITH INFILIXIMAB. THE RATES OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH JRA TREATED WITH INFILIXIMAB WERE SIGNIFICANTLY EQUAL TO THAT IN HEALTHY CHILDREN IN THE SAME AGE IN 6, 12 AND 24 MONTHS OF TREATMENT. THUS, TREATMENT WITH INFILIXIMAB SIGNIFICANTLY INCREASES QUALITY OF LIFE IN CHILDREN IN 2–4 YEARS OLD WITH JRA AND THEIR FAMILIES, DECREASES NEGATIVE INFLUENCE OF DISEASE ON CHILD'S LIVING, IMPROVES PHYSICAL ACTIVITY AND EMOTIONAL STATE OF PATIENTS, AND ALLOWS IMPROVING CONTACT BETWEEN PATIENTS AND HEALTHY CHILDREN IN THE SAME AGE.

KEY WORDS: CHILDREN, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, QUALITY OF LIFE, INFILIXIMAB.

вая, что средний возраст начала юношеского артрита более чем у половины заболевших детей составляет 4–5 лет, к 14–15 годам ребенок становится глубоким инвалидом [2]. ЮРА приводит к резкому ограничению возможности передвижения и самообслуживания, физической, психической, социальной дезадаптации детей. Изменяется процесс межличностного взаимодействия больного ребенка с окружающими, так как он часто не может посещать детские коллективы, полноценно общаться со сверстниками [2, 3]. Постоянное эмоциональное напряжение приводит к социально-психологической дезадаптации, что значительно снижает качество жизни больных с ЮРА [4]. Многие дети не посещают образовательные учреждения и вынуждены заниматься на дому, в связи с чем усложняется возможность получения знаний, снижается уровень образования детей, что в последующем затрудняет их социализацию и трудоустройство и, в конечном счете, отражается на будущих трудовых ресурсах и интеллектуальном потенциале страны [2].

В научных исследованиях в разных областях медицины в последние годы большое значение отводится изучению качества жизни больных, страдающих хронической патологией. Учитывая высокую социальную значимость ревматических болезней, особую важность эта проблема приобретает в детской ревматологии. Исследования качества жизни позволяют получить информацию о влиянии заболевания на различные составляющие жизни ребенка и представление об индивидуальной реакции ребенка на болезнь. По литературным данным, показатели физического функционирования, психоэмоционального состояния детей с ЮРА достоверно ниже по сравнению со здоровыми детьми, а у детей-инвалидов получены более низкие значения по большинству параметров качества жизни: физическому, психическому, эмоциональному и социальному функционированию [5, 6]. Исследование сотрудников детского отделения Института ревматологии позволило установить различие между здоровыми детьми и больными, страдающими различными вариантами ЮРА (системный, полиартикулярный, олигоартикулярный, распространенный и персистирующий), которые имели более низкое физическое и психосоциальное благополучие по сравнению со здоровыми [7]. Другие исследователи показали отрицательную взаимосвязь между уровнем боли и показателями физического, эмоционального и социального функционирования. По данным авторов, родители указывали на более низкие показатели качества жизни, чем больные дети [8].

Изучение качества жизни также необходимо для оценки эффективности новых методов лечения, что позволяет доказать преимущество нового препарата. Так, угроза инвалидизации больных ЮРА определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии, основанных на современных медицинских технологиях. Успехи в генной инженерии позволили синтезировать моноклональные антитела против фактора некроза опухоли (ФНО) α , который является центральным звеном патологического процесса при ревматоидном артрите [9, 10]. Высокая специфичность антител исключает возможность их неспецифических влияний на другие иммунологические механизмы функционирования иммунной системы. Эти свойства дают возможность существенно снизить риск развития генерализованной иммуносупрессии, которая характерна для других противовоспалительных лекарственных средств. Одним из первых биологических агентов, который широко используют в ревматологической практике у взрослых больных, является инфликсимаб, где слог «маб» означает антитело, а слог «икс» отражает его химерность. Инфликсимаб представляет собой химерные IgG1 моноклональные антитела, которые на 75% состоят из человеческого и на 25% — из мышинного белка. Инфликсимаб соединяется с растворимым и связанным с мембранами ФНО α . Эффективность инфликсимаба была доказана в многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [11–15]. Данные об эффективности инфликсимаба при ювенильных артритах не многочисленны [16–34].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния терапии инфликсимабом на качество жизни детей, больных различными вариантами ЮРА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 43 ребенка с ЮРА в возрасте от 2 до 4 лет (33 девочки, 10 мальчиков) и их родители. Средний возраст детей на момент начала исследования составил $2,5 \pm 0,5$ года.

Диагноз ЮРА устанавливался на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов. В исследование были включены 6 (14%) детей с системным вариантом течения заболевания, 16 (37%) — с полиартикулярным, 21 (49%) — с олигоартикулярным вариантом ЮРА (см. табл.).

Оценка активности болезни и эффективности терапии проводилась на основании определения числа суставов с

Таблица. Больные ЮРА, лечившиеся инфликсимабом

Показатели	Период наблюдения, нед									
	0	6	14	22	30	38	46	54	62–86	94
Число детей, абс.	43	42	34	28	27	26	23	21	19	17
Вариант ЮРА, абс.:										
• олигоартикулярный	21	20	18	15	15	13	11	10	10	10
• полиартикулярный	16	16	15	13	12	12	11	10	8	6
• системный	6	6	2	1	1	1	1	1	1	1
Причины отмены, абс.:										
• аллергическая реакция		1	1							
• вторичная неэффективность			5	2	1	1	1	2		

экссудацией, болезненных и активных суставов (с экссудацией, болью и/или скованностью), суставов с нарушением функции, болевого индекса Ричи.

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

Оценка индекса функциональной недостаточности (ФН) проводилась с помощью родительской версии специального опросника CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire). Данный опросник является специфическим инструментом, с помощью которого можно оценить функциональную способность, уровень боли и общее состояние здоровья детей с ЮРА. На каждый вопрос предлагается 4 варианта ответов (без затруднений, умеренные затруднения, серьезные трудности, не может выполнить). Вопросы сгруппированы в 8 субшкал: «одевание», «подъем», «еда», «прогулка» (ходьба), «гигиена», «дотягивание» (чтобы достать что-либо), «сила сжатия», «активность», по 2–3 вопроса в каждой. Минимальное значение функционального индекса — 0, максимальное — 3. Чем меньше значение, тем лучше функциональная способность пациента. С помощью 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) родители оценивали уровень боли (0 — оценивали как отсутствие боли, 10 — максимальная боль) и общее состояние здоровья ребенка (0 — состояние здоровья ребенка очень хорошее, 10 — состояние здоровья ребенка очень плохое).

Оценка качества жизни проводилась с помощью родительских версий общего опросника Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scale и специального опросника Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Rheumatology Module. PedsQL Generic Core Scale является адаптированным общим опросником и состоит из 23 вопросов, которые объединены в следующие шкалы:

- физическое функционирование (ФФ) — 8 вопросов (оценивается подвижность, ходьба, бег, болевой синдром);
- эмоциональное функционирование (ЭФ) — 5 вопросов (оценивается сон, беспокойство, настроение, чувство страха, грусти);
- социальное функционирование (СФ) — 5 вопросов (оценивается взаимодействие с другими детьми);
- жизнь в детском саду — 5 вопросов (оценивается ролевое функционирование (РФ), в детском коллективе, частота пропусков детского сада/яслей в связи с болезнью или необходимостью посетить врача).

Для оценки ответов используется 5-балльная шкала Ликерта, в инструкции спрашивается, как много трудностей по данному вопросу испытывали дети в течение последнего месяца. Количество баллов при ответе варьирует от 0 до 4 (0 = никогда, 1 = почти никогда, 2 = иногда, 3 = часто, 4 = почти всегда). Если пропущено более 50% вопросов шкалы, то суммарный балл по данной шкале не рассчитывается.

В процессе шкалирования данных могут быть получены следующие суммарные баллы: суммарный балл физического компонента качества жизни (включает шкалу ФФ), суммарный балл психосоциального функционирования

(включает шкалы ЭФ, СФ и РФ) и суммарный балл по всем шкалам опросника.

Общее количество баллов после процедуры перекодирования (перевод необработанных данных в баллы качества жизни) рассчитывается по 100-балльной шкале, чем выше итоговая величина, тем лучше качество жизни ребенка.

PedsQL Rheumatology Module является специальным опросником для оценки качества жизни детей с ревматическими болезнями. Родительская версия опросника для оценки качества жизни детей в возрасте от 2 до 4 лет состоит из 14 вопросов, которые объединены в следующие шкалы:

- «боль/утренняя скованность» — 4 вопроса (оценивается интенсивность и частота болевого синдрома, утренняя скованность, нарушения сна, связанные с болью в суставах/мышцах);
- «ежедневные действия» — 5 вопросов (оценивается повседневная деятельность: затруднения при еде вилкой/ложкой, при открывании водопроводного крана, дверных ручек, при рисовании);
- «лечение» — 5 вопросов (оценивается переносимость лекарственных препаратов, немедикаментозных методов лечения, беспокойство, связанное с взятием анализов крови, с уколами, инъекциями, визитами к врачу).

Формат, оценка ответов и процедура перекодирования идентична опроснику PedsQL Generic Core Scale.

До начала исследования все больные получали лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, 35 (81%) пациентов получали метотрексат, 2 (5%) ребенка — сульфасалазин, 8 (19%) — комбинированную терапию метотрексатом в сочетании с циклоспорином, двое из них получали метилпреднизолон перорально.

Несмотря на активную противоревматическую терапию, у всех больных перед началом исследования сохранялся активный суставной синдром. У всех детей выявлялись функциональные нарушения суставов. Лишь у 4 (9%) пациентов объем движений в суставах не был ограничен (ФК I). У 26 (61%) больных функциональная способность суставов была ограничена, но не сопровождалась ограничением способности к самообслуживанию (ФК II), у 12 (28%) — была снижена способность к самообслуживанию (ФК III), у 1 (2%) — функциональная способность суставов соответствовала ФК IV. У 3 (7%) пациентов активность болезни соответствовала I степени, у 25 (58%) — II степени и у 15 (35%) — III степени.

Минимальные и умеренные функциональные нарушения (индекс ФН < 1,5) были выявлены у 33 детей (77%), выраженные (индекс ФН > 1,5) — у 10 (23%). Более высокие значения ФН были получены по разделам «ходьба», «подъем», «общая двигательная активность», что объясняется частым поражением суставов нижних конечностей при данном заболевании. Показатели уровня боли и состояния здоровья составили $7,3 \pm 1,4$ и $7,9 \pm 1,1$ соответственно.

До назначения инфликсимаба у всех пациентов был зарегистрирован низкий уровень качества жизни. Суммарный балл качества жизни по опроснику PedsQL Generic Core Scale составил $32,1 \pm 15,5$; балл физической активности — $32,9 \pm 18,7$; эмоциональной активности — $29,5 \pm 15,6$, социальной активности — $33,8 \pm 16,1$. В данном исследовании не удалось оценить ролевое функционирование, так как в связи с тяжестью заболевания дети не посещали детские дошкольные учреждения.

По данным опросника PedsQL Rheumatology Module, у детей был выражен болевой синдром: средний балл по

шкале боли и утренней скованности составил $24,6 \pm 15,2$. Выявлены затруднения в повседневной деятельности — средний балл по данной шкале составил $52,9 \pm 24,9$. Кроме того, отмечено болезненное отношение маленьких пациентов к медицинским манипуляциям — суммарная оценка составила $27,8 \pm 16,5$ балла.

Основанием для назначения биологического препарата блокатора ФНО α инфликсимаба стала неэффективность проводимой терапии, рецидивирование и прогрессирование суставного синдрома, высокие лабораторные показатели активности болезни, нарастание функциональной недостаточности суставов, ранний возраст, необходимость эффективного терапевтического воздействия для предотвращения инвалидизации пациентов. Препарат назначался с согласия этического и формулярного комитетов НЦЗД РАМН, Ученого совета НЦЗД РАМН и при наличии информированного согласия родителей пациентов. Инфликсимаб вводился внутривенно в условиях ревматологического стационара по следующей схеме: 0, 2, 6-я недели и далее каждые 8 нед. Эффект терапии оценивался через 6 нед от начала лечения и далее перед каждым последующим введением. Срок наблюдения составил 2 года (14 введений). Полный курс инфликсимаба получили только 17 детей. Данные по количеству пациентов на каждое введение и о причинах прекращения лечения препаратом представлены в таблице.

Группа сравнения включала 43 ребенка с 1 группой здоровья в возрасте от 2 до 4 лет (17 мальчиков, 26 девочек) и их родителей. Средний возраст детей на момент исследования составил $3,1 \pm 0,8$ года. Оценка качества жизни данной группы проводилась только по общему опроснику PedsQL Generic Core Scale. Были получены следующие результаты: суммарный балл качества жизни составил $79,1 \pm 13,0$ баллов, по шкале ФФ — $86,0 \pm 12,6$; ЭФ — $77,4 \pm 15,2$; СФ — $79,9 \pm 16,3$ балла.

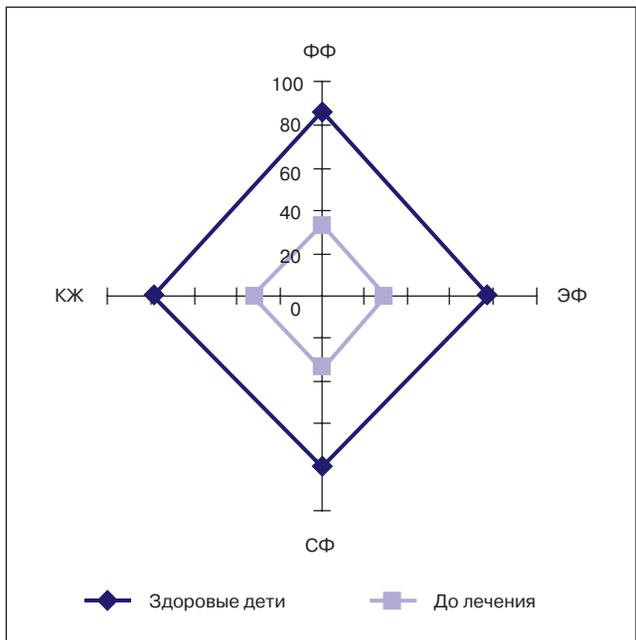
Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). До проведения статистического анализа оценивался характер распределения каждого показателя с помощью критерия Шапиро–Уилкса. В связи с тем, что абсолютное большинство показателей имели распределение, отличное от нормального, при статистическом анализе использовались методы непараметрической статистики. Достоверность различий количественных показателей между двумя независимыми группами оценивалась по критерию Манна–Уитни, между двумя зависимыми группами — по Уилкоксоу. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала терапии инфликсимабом качество жизни детей с ЮРА по всем шкалам опросника PedsQL Generic Core Scale было значительно ниже по сравнению с группой сравнения (рис. 1). Как видно из рисунка, профиль качества жизни больных детей испытывает значительную компрессию и деформацию по сравнению с профилем здоровых детей. Статистически значимые различия выявлены по всем шкалам опросника ($p < 0,001$).

На 6 нед терапии в исследовании участвовало 42 пациента, т.к. одному пациенту (мальчику с олигоартикулярным вариантом ЮРА) инфликсимаб был отменен в связи с тяжелой анафилактической реакцией во время второго введения. Уже к 6 нед терапии достоверно снизилась активность заболевания, уменьшилось число суставов с экссудацией и болезненных суставов.

Рис. 1. Профиль качества жизни здоровых детей и детей с ЮРА до лечения инфликсимабом



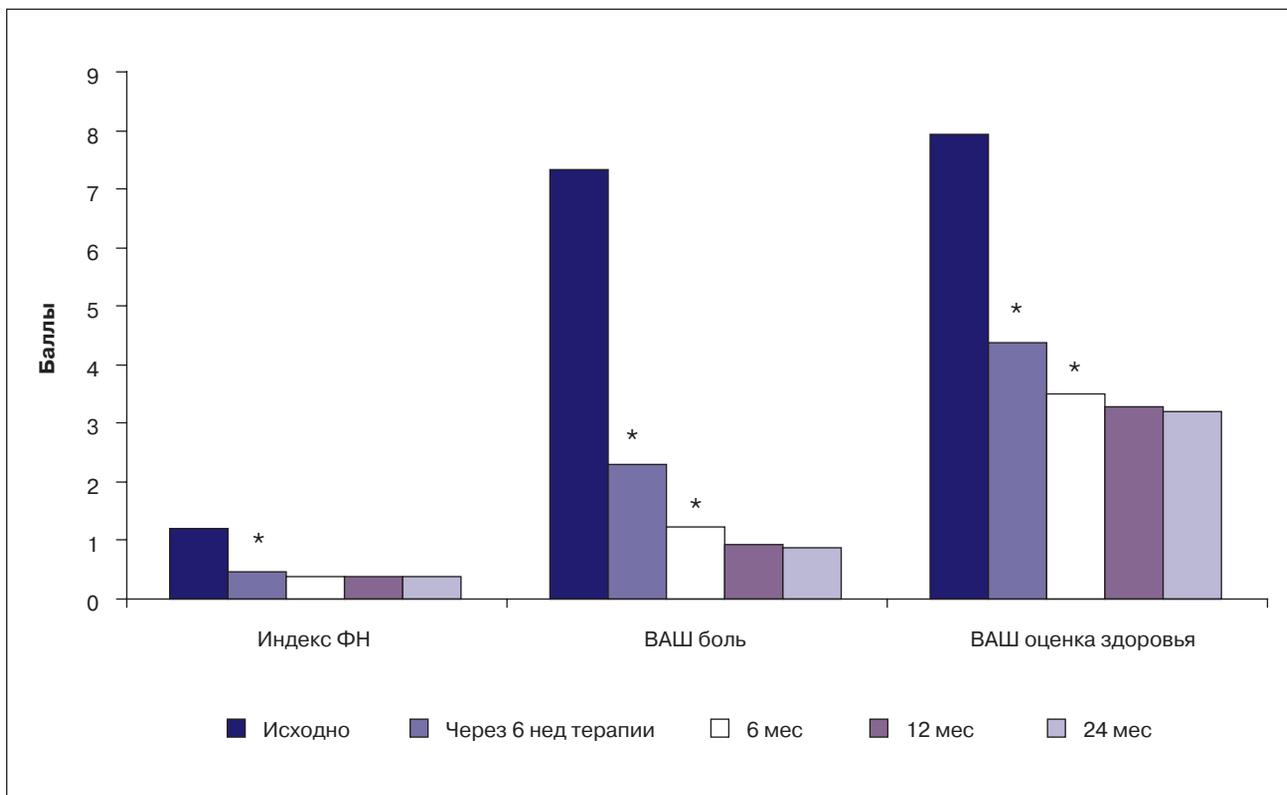
Примечание.

Здесь и далее: КЖ — качество жизни; ФФ — физическое функционирование; ЭФ — эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование.

По данным опросника SFAQ, выявлено статистически значимое улучшение функциональной способности повседневной жизненной активности пациентов по всем 8 субшкалам и достоверное снижение индекса функциональной недостаточности (рис. 2). На фоне терапии инфликсимабом дети вновь стали себя обслуживать: одеваться, умываться, чистить зубы, причесываться, самостоятельно принимать пищу, подниматься по лестнице, играть, бегать, доставать необходимые вещи, рисовать и писать без посторонней помощи и дополнительных приспособлений. Также выявлено достоверное снижение уровня боли по ВАШ с $7,3 \pm 1,4$ до $2,3 \pm 1,6$ ($p < 0,001$). К 3-му введению инфликсимаба все родители дали более высокую оценку общего состояния здоровья своих детей — $4,4 \pm 1,5$ ($p < 0,001$). Через 6 мес терапии инфликсимабом получена статистически значимая разница оценки боли и состояния здоровья по ВАШ по сравнению с 3-м введением препарата (рис. 2).

Оценка качества жизни через 6 нед терапии инфликсимабом показала двукратное ($p < 0,001$) увеличение суммарного балла качества жизни по общему опроснику PedsQL Generic Core Scale (рис. 3). Максимальное значение ($76,4 \pm 12,5$) было зарегистрировано по шкале ФФ. Родители отметили более высокую физическую активность своих детей: многие заново научились ходить, некоторые сделали свои первые шаги, дети меньше стали жаловаться на боль, отсутствие сил, лучше переносили купание, редко отказывались от занятий лечебной физкультурой и чаще стали участвовать в уборке своих игрушек. Более низкие значения уровня качества жизни $64,2 \pm 11,7$ и $64,2 \pm 16,6$ получены по шкалам эмоционального и социального функционирования. Однако на фоне терапии инфликсимабом данный показатель увеличился в 2 раза ($p < 0,001$). Таким образом, лечение позволило повысить

Рис. 2. Динамика показателей качества жизни (опросник CHAQ) у детей, больных ЮРА, лечившихся инфликсимабом

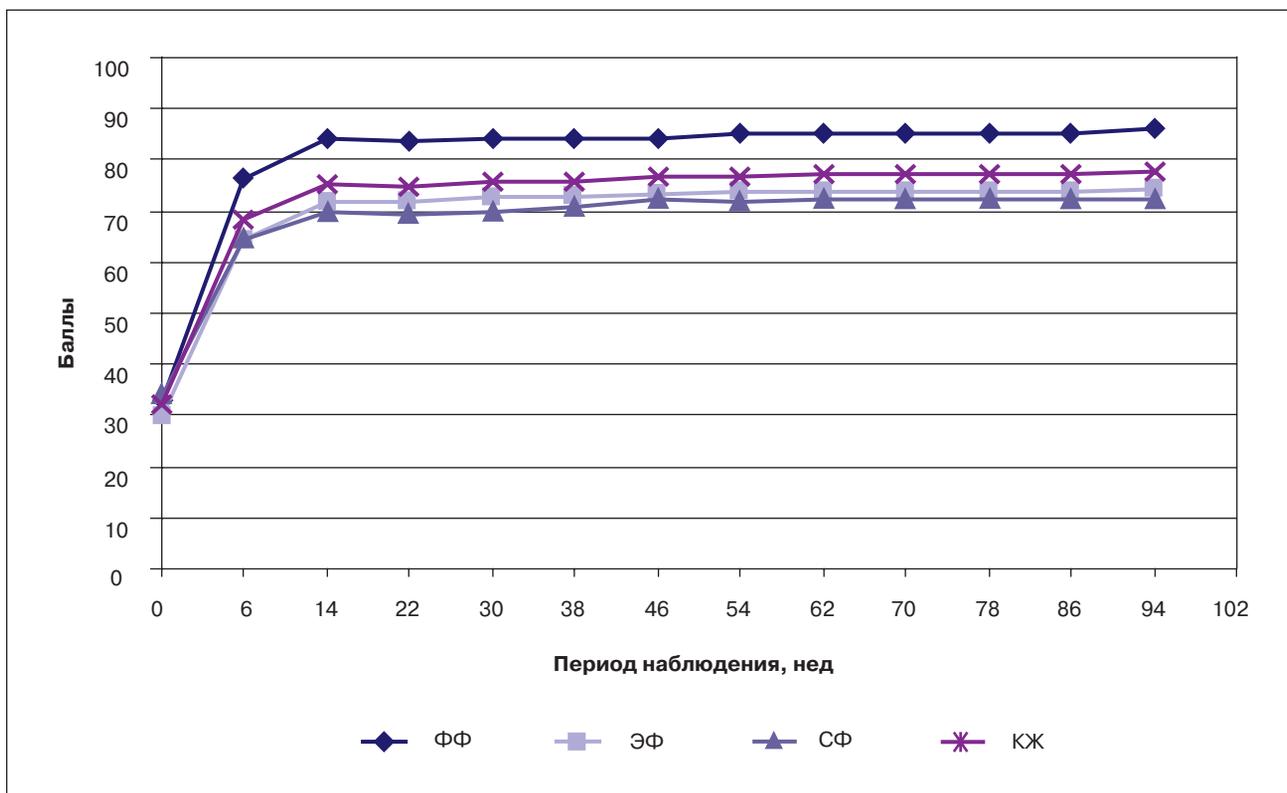


Примечание.

ФН — функциональная недостаточность; ВАШ — визуальная аналоговая шкала;

* — статистически значимое ($p < 0,001$) отличие по сравнению с предыдущим показателем.

Рис. 3. Динамика качества жизни по опроснику PedsQL Generic Core Scale



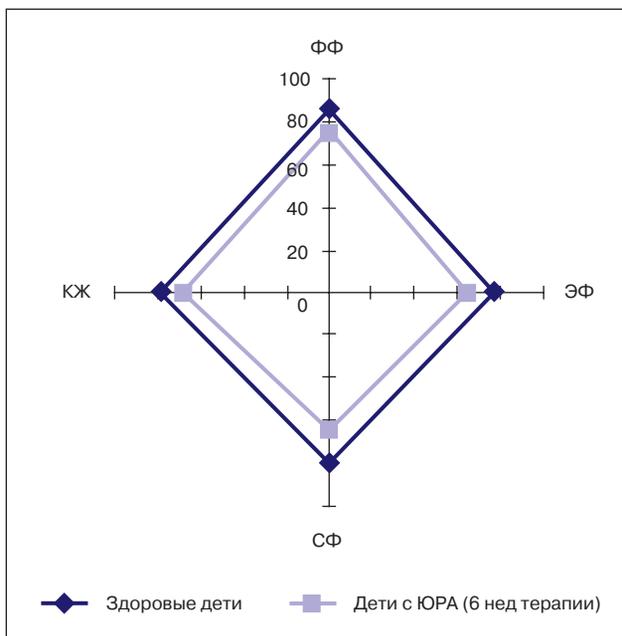
эмоциональный фон. По мнению родителей, дети реже испытывали такие чувства, как страх, грусть, злость, беспокойство. Многие отметили нормализацию сна. Такое же статистически значимое повышение качества жизни зарегистрировано по шкале СФ ($p < 0,001$). Двукратный прирост величины баллов на фоне терапии инфликсимабом объясняется повышением физических возможностей детей, благодаря которым у них появилось желание и возможность больше общаться друг с другом, играть со сверстниками, чувствовать себя наравне с ними.

Несмотря на значительное повышение качества жизни детей с ЮРА на фоне лечения инфликсимабом, различия с группой сравнения по всем шкалам опросника PedsQL Generic Core Scale сохранились к 6 нед терапии ($p < 0,001$) (рис. 4).

По данным опросника PedsQL Rheumatology Module, к 6-й нед терапии инфликсимабом также получено статистически значимое повышение качества жизни по всем шкалам: «боль», «ежедневные действия», «лечение» (рис. 5). Более чем в 3 раза выявлено повышение балла по шкале «боль» (с $24,6 \pm 15,2$ до $81,3 \pm 14,5$), что свидетельствует о значительном снижении частоты и интенсивности миалгий и артралгий как в период сна, так и бодрствования, уменьшении времени утренней скованности на фоне лечения инфликсимабом.

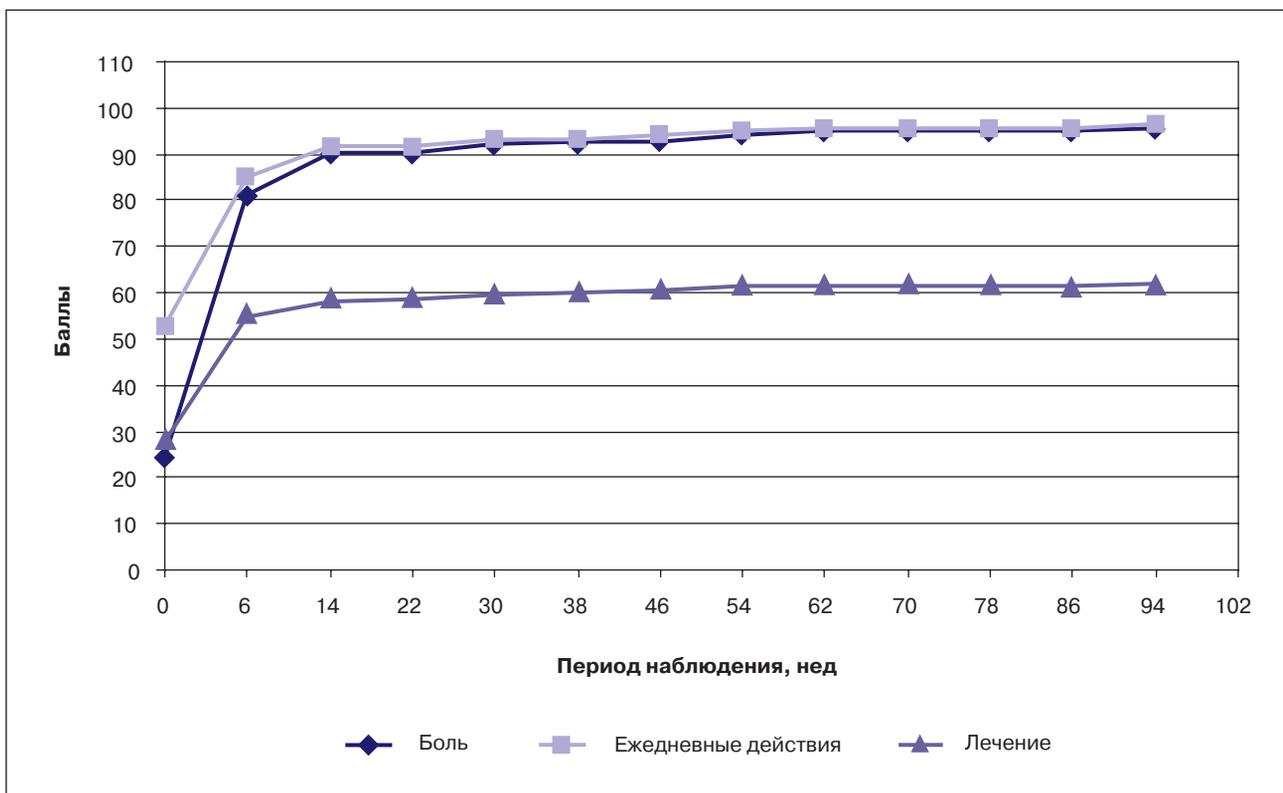
По шкале «ежедневные действия» зарегистрировано максимальное значение балла качества жизни $84,9 \pm 12,9$, однако до лечения инфликсимабом данный показатель был также самым высоким $52,9 \pm 24,9$ ($p < 0,001$). По-видимому, это обусловлено тем, что вопросы данной шкалы направлены на выявление затруднений при выполнении ежедневных действий, связанных с поражением суставов

Рис. 4. Профиль качества жизни здоровых детей и детей с ЮРА на 6 нед терапии инфликсимабом



верхних конечностей: открывание водопроводных кранов, поворачивание дверных ручек, использование вилки и/или ножа при приеме пищи, рисование мелком/фломастером. В данной группе у детей чаще были поражены суставы нижних конечностей.

Рис. 5. Динамика качества жизни по опроснику PedsQL Rheumatology Module



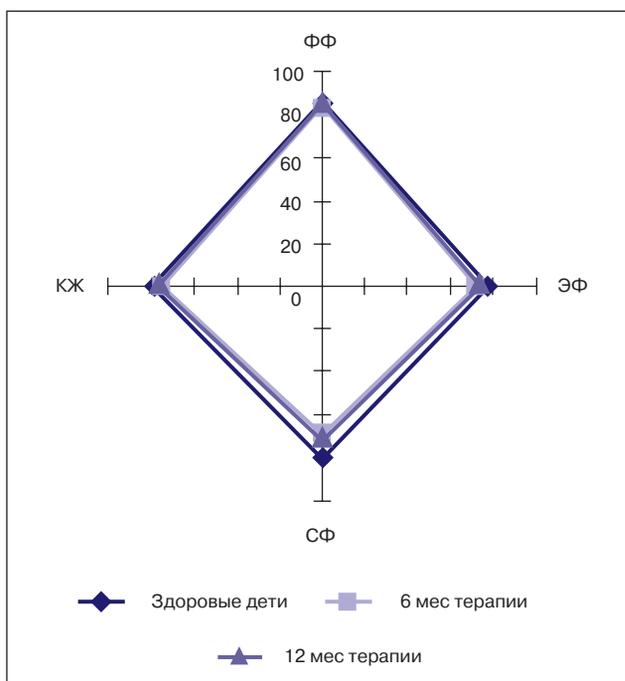
К 6-й нед терапии инфликсимабом, несмотря на достоверное увеличение качества жизни по шкале «лечение» ($p < 0,001$), было отмечено наименьшее значение данного показателя — $54,5 \pm 17,1$ балла. Такие результаты легко объяснимы, если принять во внимание возраст пациентов ($2,5 \pm 0,5$ года) и характер вопросов данного раздела опросника. Шкала «лечение» характеризует отношение детей к медицинским манипуляциям (инъекциям лекарственных средств, взятию анализов крови), беспокойство, связанное с очередным визитом к врачу, реакцию на проводимое лечение (прием лекарственных средств и немедикаментозные методы лечения). Но, несмотря на инвазивный метод лечения инфликсимабом (внутривенное введение), у детей достоверно уменьшился страх перед очередным обследованием, медицинскими манипуляциями, визитом к врачу.

Динамика показателей качества жизни больных детей в разные сроки лечения инфликсимабом представлена на рис. 3 и 5. После значительного улучшения к 6 нед терапии в дальнейшем наблюдалось постепенное повышение и стабилизация показателей качества жизни как по данным общего, так и специального опросников.

Представленные на рис. 6 профили качества жизни детей с ЮРА через 6, 12 и 24 мес после начала терапии инфликсимабом по сравнению с контрольной группой наглядно демонстрирует существенное улучшение состояния больных. Через 6 мес практически все показатели сходны с соответствующими показателями здоровых детей. Выявлено статистически значимое различие по шкале СФ ($p < 0,01$). Однако уже через 12 и 24 мес достоверных различий между здоровыми и больными детьми по всем шкалам по опроснику PedsQL Generic Core Scale получено не было.

Таким образом, в результате проведенного исследования было показано, что ЮРА приводит к значительному снижению всех составляющих компонентов качества жизни, а именно — физического, эмоционального и социального функционирования ребенка и его семьи. Терапия инфликсимабом достоверно снижает активность ЮРА. Уже к 6-й нед лечения купируются воспалительные изменения в суставах, снижаются лабораторные показатели активности болезни; на фоне терапии инфликсимабом улучшается

Рис. 6. Профиль качества жизни здоровых детей и детей с ЮРА через 6 и 12 мес терапии инфликсимабом



функциональная активность суставов, восстанавливается способность к самообслуживанию, уменьшается индекс функциональной недостаточности; к 3-му введению инфликсимаба статистически значимо повышается качество жизни детей и их семей. У большинства детей с ЮРА на фоне лечения инфликсимабом качество жизни постепенно повышается и стабилизируется, а к году терапии не отличается от качества жизни здоровых детей. Применение данного препарата в детской ревматологической практике повышает физическую, психическую, социальную адаптацию пациентов, позволяет изменить прогноз такого тяжелого заболевания, как ЮРА, остановить хроническое, неуклонно прогрессирующее течение и предотвратить тяжелую инвалидизацию в таком раннем возрасте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. — М.: Веди, 2007.
- Алексеева Е.И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей. Качество жизни. — М.: Медицина. 2008. — С. 14–17.
- Яковлева Л.В. Психологические особенности личности детей с ювенильным ревматоидным артритом // РПЖ. — 1998. — № 6. — С. 20–21.
- Huygen A.C., Kuis W., Sinnema G. Psychological, behavioral and social adjustment in children and adolescents with juvenile chronic arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2000. — V. 59, № 4. — P. 276–282.
- Selvaag A.M., Flat B., Lien G. et al. Measuring health in early juvenile idiopathic arthritis: determinants and responsiveness of the child health questionnaire // J. Rheumatol. — 2003. — V. 30, № 7. — P. 1602–1610.
- Людкевич О.М., Бабинова И.В., Макарова В.И. Изучение качества жизни детей с ювенильным хроническим артритом. Тезисы науч.-практич. конфер. «Новое в ревматологии». — Тюмень, 2006. — С. 35.
- Людкевич О.М., Бабинова И.В., Макарова В.И. Изучение качества жизни ребенка в практике педиатра-ревматолога // Экология человека. — 2006. — № 4. — С. 23–27.
- Кузьмина Н.Н., Никишина И.П., Шайков А.В. и др. Российский адаптированный вариант опросников для оценки качества жизни и состояния здоровья детей с ювенильными хроническими артритами // Научно-практическая ревматология. — 2002. — № 2. — С. 40–47.
- Sawyer M.G., Whitham J.N., Robertson D.M. et al. The relationship between health — related quality of life, pain and coping strategies in juvenile idiopathic arthritis // Rheumatology. — 2004. — V. 43, № 3. — P. 325–330.

ЭФФЕКТ, ПРЕВОСХОДЯЩИЙ ОЖИДАНИЯ



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

 Шеринг-Плау

За дополнительной информацией обращайтесь
в Представительство Шеринг-Плау Централ Ист АГ
119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00
Факс: (495) 916-70-94

 Ремикейд[®]
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ

10. Feldman M., Brennan F., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // *Annu. Rev. Immunol.* — 1996. — № 14. — P. 397–440.
11. Dinarello C.A., Moldawer L.L. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. 2-nd ed, 2000 // Amgen. Inc. — P. 282.
12. Lipsky P.E., Desiree M.D., van der Heijde et al. Infliximab and Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // *The New England Journal of Medicine.* — 2000. — № 343. — P. 1594–1601.
13. Elliot M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis // *Lancet.* — 1994. — № 344. — P. 1105–1110.
14. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Therapeutic efficacy of multiplay intravenous infusion of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1998. — № 41. — P. 1552–1563.
15. Лукина Г.В. Антицитокиновая терапия ревматоидного артрита: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2004.
16. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R. et al. Randomized trial of infliximab (IFX) plus methotrexate (MTX) for the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis (JRA) [poster]. European League Against Rheumatism, June 8–11, 2005. Vienna, Austria. Poster SAT0325.
17. Vougiouka O., Rizou S., Grafakou O. Infliximab and etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. The Athens experience [abstract] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — 60:ii17–ii52. Abstract P176.
18. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — № 62. — P. 245–247.
19. Scarazatti M., Beltramelli M., Dell'Era L. et al. Infliximab in juvenile idiopathic arthritis [abstract] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — 60:ii17–ii52. Abstract P180.
20. Vinje O., Obiora E., Forre O. Juvenile chronic polyarthritis treated with infliximab [abstract] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — 59:713–49. Abstract 11.25.
21. Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M. et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-TNF- α monoclonal antibody (infliximab) in persistently active refractory juvenile idiopathic arthritis. Results of an open label prospective study // *Arthritis Rheum.* — 2005. — V. 52, № 2. — P. 548–553.
22. Chaturvedi V.P. Pilot study of chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha anti-body (infliximab) with methotrexate in polyarticular juvenile idiopathic arthritis [abstract]. American College of Rheumatology 66th Annual Scientific Meeting, October 24–25, 2002. New Orleans, LA. Abstract LB12.
23. Honkanen V.E., Tynjala P., Vahasalo P. et al. Infliximab in juvenile arthritis: 1-year follow-up [abstract]. American College of Rheumatology 66th Annual Scientific Meeting, October 24–25, 2002. New Orleans, LA. Abstract 1272.
24. Honkanen V., Lappi M., Koskinen L. et al. Infliximab treatment in the refractory chronic uveitis of juvenile idiopathic arthritis (JIA) [abstract]. American College of Rheumatology 65th Annual Scientific Meeting, November 11–16, 2001. San Francisco, CA. Abstract 1438.
25. Masatlioglu S., Gogus F., Cevirgen D. et al. Infliximab in the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2002. — № 46. — S481.
26. Crandall W.V., Mackner L.M. Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: frequency, outcome and predictive model // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — № 17. — P. 75–84.
27. Elliot M.J., Woo P., Charles P. et al. Suppression of fever and the acute-phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α (cA2) // *Br. J. Rheumatol.* — 1997. — № 36. — P. 589–593.
28. Billiau A.D., Cornillie F., Wouters C. Infliximab for systemic onset juvenile idiopathic arthritis: experience in 3 children // *J. Rheumatol.* — 2002. — № 29. — P. 1111–1114.
29. Kimura Y., Imundo L.F., Li S.C. High dose infliximab in the treatment of resistant systemic juvenile rheumatoid arthritis [abstract]. American College of Rheumatology 65th Annual Scientific Meeting, November 11–16, 2001. San Francisco, CA. Abstract 1316.
30. Foeldvari I., Kruger E., Schneider T. Acute, non-obstructive, sterile cholecystitis associated with etanercept and infliximab for the treatment of juvenile polyarticular rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — № 62. — P. 908–909.
31. Tutar E., Ekici F., Nacar N. et al. Delayed maculopapular, urticarial rash due to infliximab in two children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis // *Rheumatol.* — 2004. — № 43. — P. 674–675.
32. Armbrust W., Kamphuis S.S., Wolfs T.W. et al. Tuberculosis in a nine-year-old girl treated with infliximab for systemic juvenile idiopathic arthritis // *Rheumatol.* — 2004. — № 43. — P. 527–529.
33. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Афонина Е.Ю. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — № 2. — С. 20–30.
34. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R. et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2007. — № 56. — P. 3096–3106.

Т.И. Бурцева¹, С.В. Нотова¹, Н.В. Малышева¹, Ж.Ю. Горелова², А.В. Скальный¹, О.И. Бурлуцкая¹

¹ Оренбургский государственный университет

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Гигиеническая оценка питания школьников Оренбургской области (в рамках экспериментального проекта по организации питания)

В СТАТЬЕ ПРОАНАЛИЗИРОВАНЫ ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ШКОЛЬНИКОВ 2–3-ГО КЛАССОВ. ВЫЯВЛЕНЫ ПОНИЖЕННОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ ЦЕННЫХ ПРОДУКТОВ, ДИСБАЛАНС ПОСТУПЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, А ТАКЖЕ НЕДОСТАТОЧНОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ ТАКИХ МИКРОНУТРИЕНТОВ, КАК ЙОД, ЦИНК, ВИТАМИНЫ D, C, B₁, ФОЛАТ. ПРИ СРАВНЕНИИ ПИТАНИЯ УЧАЩИХСЯ ГОРОДА И СЕЛА УСТАНОВЛЕНЫ ДОСТОВЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ПОТРЕБЛЕНИИ БОЛЬШИНСТВА НУТРИЕНТОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ШКОЛЬНИКИ, ПИТАНИЕ, МАКРОНУТРИЕНТЫ, МИКРОНУТРИЕНТЫ.

Контактная информация:

Бурцева Татьяна Ивановна,
кандидат биологических наук,
старший преподаватель кафедры
нутрициологии и биоэлементологии
Оренбургского государственного
университета

Адрес: 460018, Оренбург,
пр. Победы, д. 13,
тел. (3532) 77-70-33

Статья поступила 09.09.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Во многих исследованиях показано, что гармоничное физическое развитие невозможно без полноценного питания [1–3]. Это стало основанием для старта в ряде регионов РФ в рамках приоритетного национального проекта «Образование» экспериментального проекта по совершенствованию организации питания учащихся, обучающихся в государственных общеобразовательных учреждениях и муниципальных образовательных учреждениях. Участником этого проекта является и Оренбургская область. Указанное направление национального проекта посвящено комплексной модернизации системы питания в школах. Одна из задач проекта — разработка меню школьных завтраков с тем, чтобы они смогли восполнить недостаток потребления биологически ценных нутриентов. Для этого (по данным анкетирования родителей) были оценены индивидуальные рационы питания учащихся без учета школьных завтраков. Анкета включала вопросы о 3-дневных рационах питания школьников. Для анализа среднесуточного рациона питания использовали программу «АСПОН — питание» (утверждена ФЦГСЭН РФ в 1996 г.), позволяющую проводить анализ по 52 основным нутриентам (в том числе по витаминам, микро- и макроэлементам), входящим в состав продуктов питания. В исследовании приняли участие 84 школьника из Оренбурга ($n = 37$) и Сакмарского района ($n = 47$) Оренбургской области.

**T.I. Burtseva¹, S.V. Notova¹, N.V. Malysheva¹,
Zh.Yu. Gorelova², A.V. Skal'nyy¹, O.I. Burlutskaya¹**

¹ Orenburg State University

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

Hygienic estimation of nutrition of schoolchildren in Orenburg region (in the context of experimental project of nutrition organization)

HYGIENIC PECULIARITIES OF NUTRITION OF SCHOOLCHILDREN IN 2–3 FORMS WERE ANALYZED IN THIS ARTICLE. DECREASED CONSUMPTION OF BIOLOGICALLY VALUABLE FOOD STAFFS, MISBALANCED RECEIPT OF BASIC NUTRIENTS AND INSUFFICIENT USE OF SOME MICRONUTRIENTS (IODINE, ZINC, VITAMINS D, C AND B₁, FOLAT) WERE DISCOVERED. COMPARISON BETWEEN NUTRITION OF SCHOOLCHILDREN IN CITY AND IN VILLAGE SHOWED THAT THERE'S A SIGNIFICANT DIFFERENCES BETWEEN USING OF MOST OF NUTRIENTS.

KEY WORDS: SCHOOLCHILDREN, NUTRITION, MACRONUTRIENTS, MICRONUTRIENTS.

На рис. 1 представлено процентное соотношение продуктового набора, входящего в рационы питания школьников, и норм потребления СанПиН 2.4.5.2409-08 [4]. Анализ показал повышенное потребление мясных продуктов в 1,3 раза, колбасных изделий — в 5,2 раза, каш — в 2 раза, кондитерских изделий — в 1,5 раза по сравнению с рекомендуемыми нормами. В то же время потребление таких продуктов питания, как молоко, творог, кисломолочные продукты, рыба, яйца, было понижено в 2 раза и более. Выявлено также снижение потребления свежих фруктов, овощей и соков. Полученные результаты свидетельствуют о неполноценности питания школьников, что предполагает дисбаланс поступления макро- и микронутриентов, поскольку ни один продукт не содержит полного спектра нутриентов, необходимых для нормальной жизнедеятельности организма ребенка [1]. В связи с этим стала ясной необходимость изучения нутриентного состава пищевых рационов обследованных школьников.

Анализ полученных данных позволил установить достоверные ($p < 0,05$) различия в калорийности и потреблении основных нутриентов питания школьниками города и села при характерном для обеих групп повышенном потреблении жиров. У детей в сельской местности потребление всех макронутриентов, а значит и калорийность пищи, были более высокими.

Несмотря на повышенное потребление школьниками жиров, среднесуточная калорийность рационов их питания была сниженной (1863–2300 ккал) за счет недостаточного потребления углеводов (234 г — в городе, 293 г — на селе). Потребление белков сельскими детьми соответствовало нормальному уровню обеспеченности, а городскими детьми — понижено в среднем на 12%.

На рис. 2 показано содержание основных нутриентов в питании школьников (согласно индивидуальным дневни-

кам питания без учета школьных завтраков) в сравнении с рекомендуемыми нормами потребления для возрастной группы 7–11 лет [4].

Результаты гигиенической оценки обеспеченности обследованных витаминами представлены в табл. 1. При анализе содержания витаминов в рационе питания достоверных различий не выявлено. Однако обеспеченность сельских школьников всеми изучавшимися витаминами была выше. Как видно из представленных данных, содержание жирорастворимых витаминов А и Е превышало установленные нормы потребления в среднем на 100–300%, а водорастворимых витаминов группы В и С — приближалось к нормальному диапазону.

Вместе с тем, несмотря на высокие, в среднем, уровни содержания в рационе витаминов А и Е, пониженное их потребление отмечено у каждого десятого и каждого пятого городского ребенка соответственно (табл. 2). Выявлен значительный дефицит потребления с пищей таких жизненно необходимых витаминов, как витамины группы В, витамина С и D и фолата. Их содержание в рационе было снижено у большинства (43–95%) городских и сельских школьников, хотя у детей, проживающих в сельской местности, дефицит витаминов в рационе был несколько меньше.

Сравнительный анализ макро- и микроэлементного состава рационов питания обследованных позволил установить, что поступление кальция составило в среднем 800 мг/сут, это на 28% ниже рекомендуемой нормы (рис. 3). Установленный дефицит связан, в первую очередь, с низким потреблением учащимися молочных продуктов (молоко, творог, сыры, кисломолочные продукты). Подчеркнем, что недостаток кальция в водно-пищевых рационах установлен у 92% городских и 33% — сельских школьников.

Рис. 1. Продуктовый набор рационов питания школьников по сравнению с нормами потребления СанПиН 2.4.5.2409-08 (приняты за 100%)

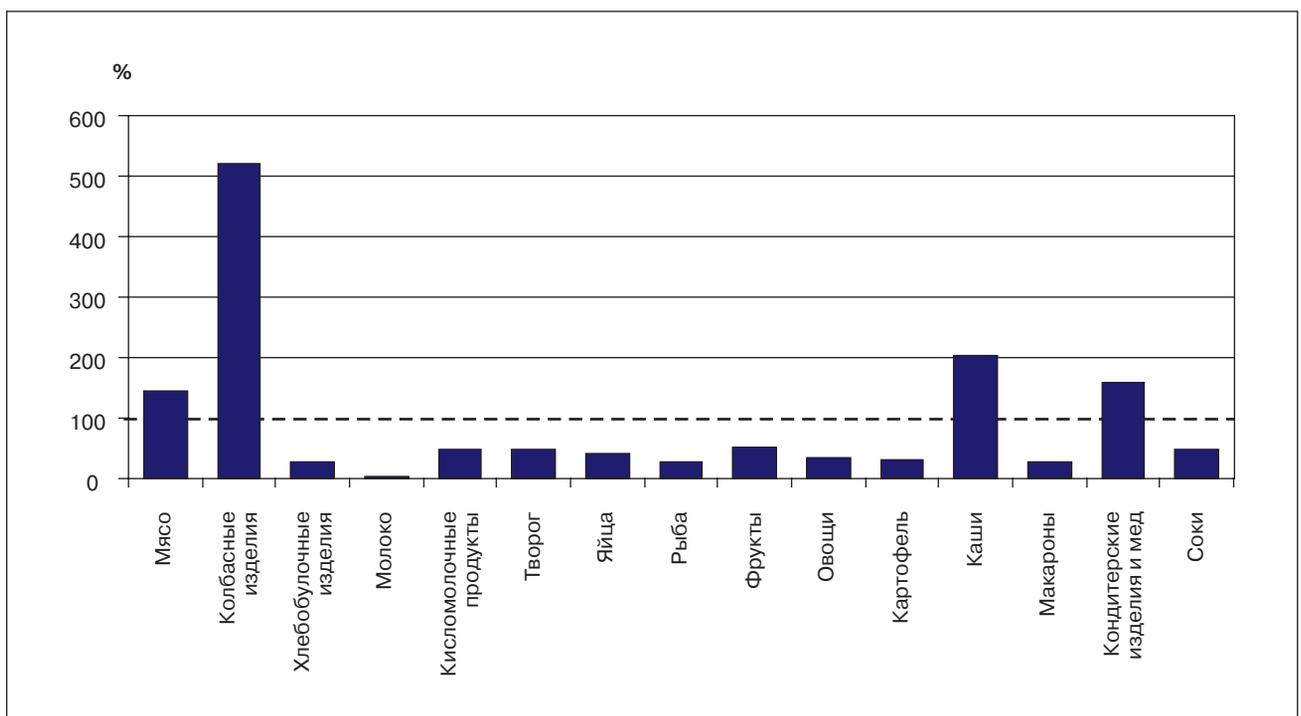
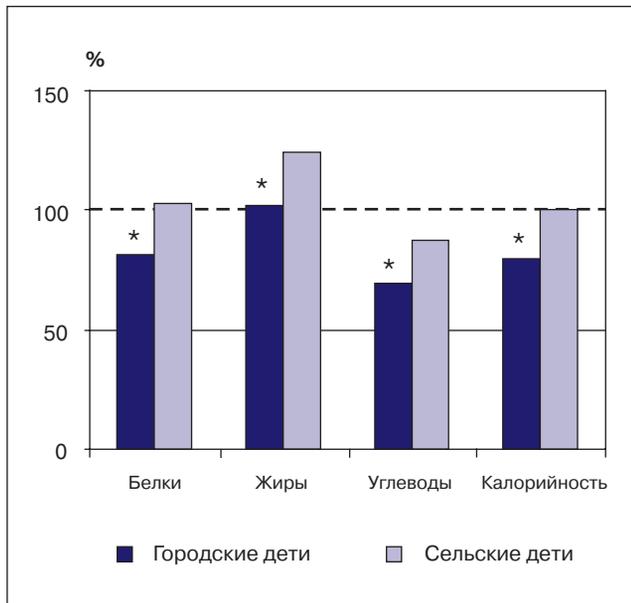


Рис. 2. Среднесуточное содержание основных нутриентов и калорийность в рационах питания школьников по сравнению с нормами потребления СанПин 2.4.5.2409-08 (принята за 100%)



Примечание.

* — Статистически значимое ($p < 0,05$) отличие по сравнению с показателем в группе сельских детей.

Наряду с этим определенную роль в формировании дефицита кальция в организме может играть и повышенное (в среднем на 11–35% по сравнению с СанПиН 2.4.5.2409-08) поступление с пищей магния (в среднем 279–339 мг/сут), являющегося антагонистом кальция [5]. Оценка содержания фосфора в рационах питания учащихся показала недостаточный его уровень: у городских школьников оно составляло в среднем 67% от рекомендуемого уровня потребления, у сельских — 81%.

Наиболее значимым при анализе физиологической полноценности водно-пищевых рационов было выявление пониженного потребления эссенциальных микроэлементов по сравнению с рекомендуемыми нормами, что согласуется с результатами, полученными при изучении обеспеченности рационов питания населения РФ биогенными элементами [4, 6]. Так, содержание йода в рационах детей обеих групп было снижено в среднем в 1,5 раза, а цинка у городских школьников — в 1,2 раза. Следует отметить, что сельские школьники больше потребляли всех макро- и микроэлементов (за исключением йода), причем различия были достоверными ($p < 0,05$). Пониженный уровень потребления йода как городскими, так и сельскими школьниками согласуется с ранее полученными данными [7].

Недостаточно сбалансированный по основным витаминам рацион младших школьников может неблагоприятно сказаться на их физическом развитии, успеваемости и здоровье [2]. Вместе с тем известно, что недостаток в

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ РЕКОМЕНДУЕТ

Диковит®

Витамины и минералы
для успеха Вашего ребенка.



1 год+ → 4 года+ → 5 лет+ → 7 лет+ →

Препарат отпускается в аптеках без рецепта врача.

Рег. уд. МЗ РФ
 Диковит таблетки – рег.уд.№ П № 013559/01 от 05.09.07 Диковит Д – рег. уд № П №013771/01 от 07.12.2007
 Диковит сироп – рег.уд.№ П № 013559/02 от 31.08.07 Диковит форте – рег. уд. № П №013746/01 от 26.11.2007
 Диковит плюс – БАД – Отпускается в аптеках без рецепта врача.
 Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.25.3.У.811.8.04 от 02.08.2004 г.»



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

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

Таблица 1. Среднесуточный витаминный состав рационов питания школьников 2–3-х классов (согласно индивидуальным дневникам питания без учета школьных завтраков)

Витамин	Норма потребления*	Городские дети	Сельские дети
A, мг	0,7	1,8 ± 0,1	2,1 ± 0,2
B ₁ , мг	1,2	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1
B ₂ , мг	1,4	1,3 ± 0,1	1,6 ± 0,1
C, мг	60	51 ± 3,5	56 ± 6,1
E, мг	10	12 ± 0,6	15 ± 1,3
D, мкг	2,5**	1,5 ± 0,1	2 ± 0,3
Фолат, мкг	200**	113 ± 6	139 ± 10

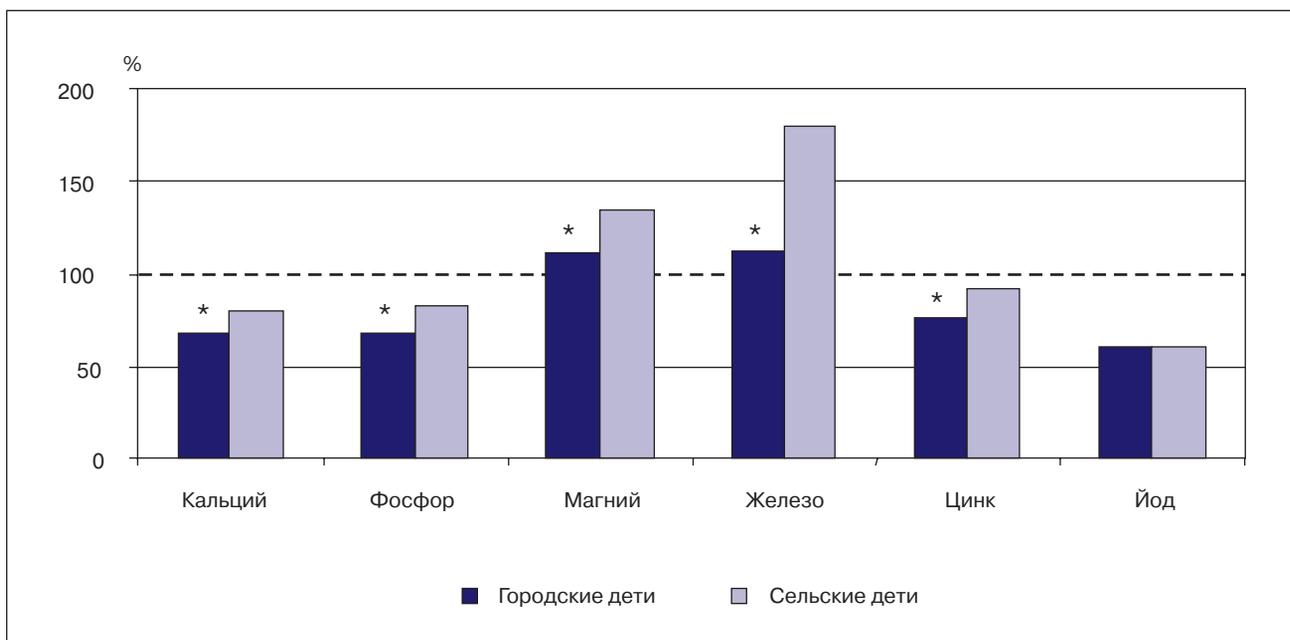
Примечание.

* — нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР (утверждены МЗ СССР в 1991 г., приказ № 57-86-91) [4]; ** — СанПин 2.4.5.2409-08.

Таблица 2. Распределение учащихся с отклонениями от нормального содержания витаминов в рационе (в % от числа обследованных в группе)

Витамины	Городские дети, %			Сельские дети, %		
	ниже нормы	норма	выше нормы	ниже нормы	норма	выше нормы
A	8,5	42,5	49	0	40	60
B ₁	83	12,8	4,2	66,7	33,3	0
B ₂	42,6	44,7	12,7	18,5	33	48
C	66	27,7	6,3	60	27	13
E	21	17	62	0	37	63
Фолат	95,7	4,3	0	77	23	0
D	83	8,5	8,5	70	7,4	22,6

Рис. 3. Среднесуточное содержание основных макро- и микроэлементов в рационах питания школьников по сравнению с нормами СанПин 2.4.5.2409-08 (принята за 100%)



Примечание.

* — Статистически значимое ($p < 0,05$) отличие по сравнению с показателем в группе сельских детей.

витаминах бывает трудно компенсировать даже при оптимальной организации школьного питания. Это может быть связано с тем, что недостаток витаминов у детей этой возрастной группы является результатом увеличения потребности в микронутриентах. Причиной тому являются повышенные физические, умственные и психоэмоциональные нагрузки, связанные с «новым» обстоятельством — обучением в школе. В подобных условиях для коррекции витаминной недостаточности ведущие отечественные специалисты в области нутрициологии рекомендуют использовать поливитаминные препараты и витаминно-минеральные комплексы. С учетом полученных в настоящем исследовании данных адекватным средством для коррекции витаминной недостаточности является поливитаминный препарат «Пиковит Форте» (КРКА, Словения). Препарат включает в оптимальной дозе витамины В₁ и В₂, содержание которых в рационе, по данным проведенного исследования, было снижено у 83 и 43% городских детей и 67 и 19% сельских детей.

Кроме того, в поливитаминном препарате содержатся и другие витамины группы В, в частности В₆ и В₁₂ сочетанный эффект позволит предупреждать развитие переутомления, плохой концентрации внимания, повышать устойчивость к физическим нагрузкам, повышать аппетит при его отсутствии. Для восполнения суточной потребности в витаминах ребенку достаточно принять одну таблетку «Пиковит Форте».

Таким образом, в результате изучения макро- и микроэлементного состава пищевых рационов у значительного числа учащихся 2–3-х классов городских и сельских школ был выявлен выраженный дефицит поступления в организм основных витаминов и минералов. Установлено, что дефицит микронутриентов в рационе у младших школьников, проживающих в городе, отмечается с большей частотой, чем в группе сельских детей. Это наблюдение позволяет говорить о необходимости дифференцированного подхода к организации питания детей и важности дополнительного применения поливитаминных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Янушевич О.О. Общая нутрициология: Учебное пособие. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — С. 392.
2. Нотова С.В., Бурцева Т.И., Горелова Ж.Ю. и др. Особенности питания, элементного статуса организма учащихся и их успеваемость // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 5. — С. 70–73.
3. Gibson R. Principal of nutritional assessment. — New York: Oxford University Press, 1990. — P. 691.
4. Санитарно-эпидемиологические требования к организации питания обучающихся в общеобразовательных учреждениях,

учреждениях начального и среднего профессионального образования. — СанПин 2.4.5.2409-08.

5. Панченко Л.Ф., Маев И.В., Гуревич К.Г. Клиническая биохимия микроэлементов. — М.: ВУНМЦ, 2004. — С. 368.
6. Тутельян В.А. Справочник по диетологии / Под ред. М.А. Самсонова. — М.: Медицина, 2002. — С. 274.
7. Нотова С.В., Губайдуллина С.Г., Чадова Л.А. К пониманию связи минерального статуса студентов и успеваемости // Вестник Оренбург. гос. ун-та. — 2005. — Т. 40, № 2. — С. 53–55.



Реализация концепции

«непрерывного наблюдения за младенцем»:

TCM4 - Транскутанная многоканальная система для измерения $trpO_2$ и $trpCO_2$ у новорожденных.

▶ **Снижает летальность новорожденных на 20-30%**

▶ **Обеспечивает мгновенное и непрерывное получение информации**

▶ **Снижает количество проб крови младенца, для определения pO_2 и pCO_2**

Г.М. Филиппова, И.В. Иванов, О.Е. Ефименко, С.М. Манченко

Городская больница № 12, Барнаул

Применение диосмектита в комплексной терапии острых вирусно-бактериальных кишечных инфекций у детей

ПРОАНАЛИЗИРОВАНО КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОКИ) У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 6 МЕС ДО 5 ЛЕТ. ПОКАЗАНО, ЧТО ДОБАВЛЕНИЕ В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ ДЕТЕЙ С ОКИ ($N = 70$) ДИОСМЕКТИТА (НЕОСМЕКТИН) В ВИДЕ СУСПЕНЗИИ СОКРАЩАЛО ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ КИШЕЧНОГО СИНДРОМА И БЫСТРЕЕ УСТРАНЯЛО ИНТОКСИКАЦИЮ, ЧЕМ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ ТОЛЬКО БАЗИСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ($N = 55$). ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ ДИОСМЕКТИТА БЫЛ НАИБОЛЕЕ ВЫРАЖЕН У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 1 ГОДА И НЕ ЗАВИСЕЛ ОТ СРОКОВ ЕГО НАЗНАЧЕНИЯ (ОТ НАЧАЛА ЗАБОЛЕВАНИЯ). ПОДТВЕРЖДЕННАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИОСМЕКТИТА ПОЗВОЛЯЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ЕГО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОКИ ВИРУСНОЙ И БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПРИРОДЫ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ОСТРАЯ КИШЕЧНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ДИОСМЕКТИТ, ЛЕЧЕНИЕ.

44

Контактная информация:

Филиппова Галина Михайловна,
врач высшей категории,
заведующая детским инфекционным
отделением Городской больницы № 12
Адрес: 656050, Барнаул,
ул. Малахова, д. 53а,
тел. (3852) 40-18-16
Статья поступила 12.08.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

В последнее десятилетие инфекционная заболеваемость не имеет тенденции к снижению. Заболеваемость детей раннего возраста в первую очередь характеризуется значительной частотой сочетанных вирусно-бактериальных инфекций, а, следовательно, и высоким риском развития тяжелых форм и неблагоприятных исходов болезни. Это требует совершенствования методов этиотропной и патогенетической терапии. Перспективным направлением современной патогенетической терапии подобных инфекций у детей является использование препаратов, обладающих комплексным воздействием на кишечную стенку [1, 2].

Одним из отечественных препаратов подобного действия является диосмектит (Неосмектин) — противодиарейный препарат природного происхождения, оказывающий защитное действие на слизистую оболочку желудка и кишечника и обладающий выраженными адсорбирующими свойствами.

Диосмектит характеризуется высоким уровнем текучести своих компонентов и благодаря этому — отличной обволакивающей способностью. Являясь стабилизатором слизистого барьера, он образует поливалентные связи с гликопротеинами слизи, защищая, таким образом, слизистую оболочку пищеварительного тракта от отрицательного действия избытка H^+ -ионов, соляной кислоты, желчных солей, микроорганизмов, их токсинов и других раздражителей. Сорбционные свойства диосмектита объясняются его дискоидно-кри-

G.M. Filippova, I.V. Ivanov, O.Ye. Yefimenko,
S.M. Manchenko

City Hospital № 12, Barnaul

Diosmectit in complex therapy of acute viral and bacterial enteric infections in children

CLINICAL COURSE OF ACUTE ENTERIC INFECTION (AEI) IN PATIENTS FROM 6 MONTHS TO 5 YEARS WAS ANALYZED. ADDITION OF DIOSMECTIT (NEOSMECTIN) IN SUSPENSION TO THE COMPLEX THERAPY OF AEI IN CHILDREN ($N = 70$) REDUCED DURATION OF INTESTINAL SYNDROME AND ELIMINATED INTOXICATION FASTER THEN IN GROUP OF CHILDREN, TREATED WITH ONLY BASIC THERAPY ($N = 55$). EFFECTIVENESS OF DIOSMECTIT WAS STRONGLY PRONOUNCED IN CHILDREN UPWARDS 1 YEAR OLD AND DID NOT DEPEND ON PERIOD OF ITS PRESCRIPTION (FROM THE ONSET OF DISEASE). CONFIRMED LABORATORY EFFECTIVENESS OF DIOSMECTIT ALLOWS USING IT IN TREATMENT OF PATIENTS WITH VIRAL AND BACTERIAL AEI.

KEY WORDS: CHILDREN, ACUTE ENTERIC INFECTION, DIOSMECTIT, TREATMENT.

таллической структурой, притом что эффект «набухания» препарата выражен в незначительной степени.

В терапевтических дозах препарат не влияет на моторику кишечника, не всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и выводится из организма в неизменном виде. Диосмектит может применяться при беременности и кормлении грудью. В случае лекарственного взаимодействия возможно уменьшение скорости и (или) степени всасывания других веществ из ЖКТ (при необходимости совместного назначения интервал между приемами должен составлять 1–2 ч). Противопоказаниями к применению диосмектита являются индивидуальная гиперчувствительность и кишечная непроходимость. Побочное действие препарата в отдельных случаях проявляется запорами (как правило, функция кишечника восстанавливается при уменьшении дозы препарата). О передозировке диосмектита не сообщалось.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния препарата диосмектит в сочетании с базисной терапией на течение острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей и сроки пребывания детей в стационаре.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 2008 г. на базе детского инфекционного отделения Городской больницы № 12 Барнаула. Проанализировано клиническое течение ОКИ у 125 детей в возрасте от 6 мес до 5 лет. В основной (1-й группе; $n = 70$), в комплексном лечении вирусно-бактериальной инфекции (дезинтоксикационная терапия, назначение ферментов, пробиотиков, в части случаев антибактериальных препаратов — налидиксовой кислоты, сульфагуанидина, амикацина, цефотаксима) дети получали диосмектит (Неосмектин, Фармстандарт, Россия) в виде суспензии. Для приготовления суспензии использовали порошок диосмектита в термосвариваемых пакетиках, содержащих по 3,76 г сухого вещества лекарства. Содержимое пакетика растворяли в 50 мл жидкости и принимали внутрь: дети в возрасте до 1 года — 3 г в сутки (1 пакетик), 1–2 лет — 6 г в сутки (2 пакетика), старше 2 лет — 6–9 г в сутки (2–3 пакетика). Суточную дозу делили на 3 приема. Дети ($n = 55$), получавшие рекомендованное базисное лечение без применения диосмектита, составили группу сравнения (2-я группа).

Обследование проводили с использованием общеклинических (клинический анализ крови, мочи, копрограмма), биохимических (электролиты сыворотки, общий белок), бактериологических (бактериологическое исследование фекальных масс), иммунологических (иммуноферментный анализ на наличие антигена ротавируса в фекалиях) методов исследования. Результаты терапии оценивали на основании клинико-лабораторных признаков заболевания. Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка. Сравнение количественных переменных проводилось с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Качественные переменные представлены в виде частот. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дети 1-й группы получали диосмектит наряду с базисной терапией в течение 5–7 дней. Длительность применения зависела от динамики симптомов заболевания. Возраст-

ной состав группы был следующим: до 1 года — 34 (48%) ребенка, от 1 до 3 лет — 30 (43%), старше 3 лет — 6 (9%) детей. Из числа обследованных мальчиков было 41 (59%). Все дети заболели остро. В 1-е и на 2-е сутки заболевания госпитализировано по 23 (33%) пациента соответственно, в более поздние сроки — 24 (34%) ребенка. При поступлении жалобы на повышение температуры тела предъявляли 58 (83%) детей, рвота отмечалась в 51 (73%) случае, частый жидкий стул — у 48 (69%), боли в животе — у 13 (19%) детей.

Причиной ОКИ у 17 детей 1-й группы был ротавирус, у 9 — ассоциация ротавируса с условно-патогенными возбудителями (клебсиелла, стафилококк, протей, энтеробактерии), у 2 — сальмонелла, у 19 — условно-патогенные возбудители (изолированно или в ассоциациях). При оценке роли условно-патогенных возбудителей в возникновении кишечной инфекции учитывали (как и в группе сравнения) массивность выделения из фекалий, отсутствие до обследования указаний на какую-либо антибактериальную терапию в предшествующий месяц, исчезновение микрофлоры в результате лечения при контрольном обследовании перед выпиской. В остальных случаях ($n = 23$) этиологию заболевания установить не удалось, и диагноз ОКИ выставляли по совокупности эпидемиологических данных с учетом имеющихся признаков заболевания.

Из преморбидного статуса известно, что 28 детей наблюдаются по поводу перинатальной патологии ЦНС, 12 детей болели острыми респираторными инфекциями (ОРИ) 4–5 раз за год, у 5 — регистрировались проявления аллергического диатеза.

У 16 (23%) детей заболевание, ставшее причиной госпитализации, протекало в легкой форме, у 52 (74%) — в среднетяжелой, у 2 (3%) — в тяжелой. У 47 детей кишечная инфекция сочеталась с другой патологией: с ОРИ — у 19, трахеобронхитом — у 2, пневмонией — у 2, анемией — у 24 больных. Клиника кишечной инфекции у детей этой группы характеризовалась острым началом, интоксикацией, подъемом температуры тела в среднем до $38,1 \pm 0,8^\circ\text{C}$ и синдромом гастроэнтерита: жидкий стул от 2–3 до 14–15 раз (в среднем $4,5 \pm 0,4$ раза), рвота от 1–2 до 15 раз (в среднем 5,1 раза).

В общем анализе мочи у 37 детей 1-й группы выявлено повышенное содержание кетоновых тел. При копрологическом исследовании обнаружены признаки недостаточности пищеварения в тонкой кишке (у 44 детей), бродильной диспепсии (у 7), энтероколита (у 19). В анализе крови лейкоцитоз был отмечен у 23 детей — $(13,0 \pm 0,7) \times 10^9/\text{л}$. При этом в формуле лейкоцитов периферической крови преобладал нейтрофиллез (у 29 детей, в среднем $56,9 \pm 1,8\%$), реже встречался лимфоцитоз.

Во 2-й группе (55 обследованных) в возрасте до 1 года — было 28 (51%), от 1 года до 3 лет — 19 (36%), старше 3 лет — 7 (13%). В этой группе мальчиков было 29 (53%). В 1-й день болезни было госпитализировано 17 детей (31%), на 2-й — 20 (36%), на 3-й день и позже — 18 (33%). При поступлении отмечались жалобы на повышение температуры тела у 47 (85%) детей, на рвоту — у 37 (67%), на частый жидкий стул — у 35 (64%), боли в животе — у 7 (13%). Причина ОКИ установлена у 38 детей: у 10 из них возбудителем болезни явился ротавирус, у 5 — ассоциация ротавируса с условно-патогенными возбудителями, у 4 — сальмонелла, у 19 — выделены условно-патогенные возбудители (изолированно или в ассоциациях). В 17 остальных случаях этиологию заболевания установить не уда-

лось, и диагноз ОКИ выставляли по совокупности эпидемиологических данных с учетом имеющихся признаков заболевания.

Из преморбидного статуса известно, что 16 детей наблюдаются по поводу перинатальной патологии ЦНС, 6 детей болели ОРИ 3–5 раз за год, у 12 — регистрировались проявления аллергического диатеза.

В легкой форме заболевание протекало в 13 (24%) случаях, в среднетяжелой — у 38 (69%) больных, в тяжелой — у 4 (7%). У 35 детей наряду с кишечной инфекцией регистрировались: ОРИ — у 19, трахеобронхит — у 2, пневмония — у 2, анемия — у 21. Клиническими симптомами кишечной инфекции при госпитализации были: повышение температуры тела до $38,5 \pm 0,1^\circ\text{C}$, жидкий стул — в среднем — $5,2 \pm 0,6$ эпизодов в сутки (от 4 до 20), рвота — $3,7 \pm 0,5$ раза в сутки (от 2 до 15).

В анализе крови общее число лейкоцитов было повышенным у 21 ребенка, составляя в среднем $12,0 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$. У 26 детей в лейкоцитарной формуле крови преобладал нейтрофилез (в среднем $57,0 \pm 2,4\%$). У 3 больных развился токсикоз с эксикозом I степени. При копрологическом исследовании признаки недостаточности пищеварения в тонкой кишке были обнаружены — у 37, броодильной диспепсии — у 7 и энтероколита — у 11 детей. Средняя продолжительность интоксикационного синдрома в стационаре составила $2,4 \pm 0,3$ дня, длительность

температурной реакции — $2,3 \pm 0,3$ дня, рвоты — $2,2 \pm 0,5$, для жидкого стула — $3,8 \pm 0,4$ дня, при его кратности — $4,6 \pm 0,6$ (максимально — до 18) раз в сутки. Частота клинических проявлений ОКИ у детей в сравниваемых группах не различалась (табл. 1).

Средний курс лечения детей в обеих группах оказался примерно одинаковым: в основной — $6,6 \pm 0,2$ дня, в контрольной — $6,8 \pm 0,3$ дня. В таблице 2 представлена динамика основных клинических показателей в сравниваемых группах.

Положительное влияние диосмектита на течение ОКИ в значительной степени зависело от возраста детей (табл. 3). Достоверные различия отмечены в группах среди детей в возрасте старше 1 года по срокам нормализации температуры, стула, исчезновения рвоты и интоксикации: в 1-й группе эти показатели нормализовались раньше, чем в группе сравнения. У детей в возрасте до 1 года достоверных различий не выявлено.

Сравнение клинических показателей ОКИ в зависимости от сроков госпитализации детей продемонстрировало достоверную разницу в рассматриваемых группах у всех пациентов независимо от срока поступления в стационар (как при госпитализации в 1-й день от начала заболевания, так и позже; табл. 4). Эти данные указывают на эффективность диосмектита независимо от времени его включения в комплексное лечение детей с ОКИ.

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических проявлений ОКИ у детей 1-й и 2-й групп при госпитализации

Признак и его градации	1-я группа	2-я группа
Температура, °C > 37°C, %	$38,1 \pm 0,8$ 61	$38,5 \pm 0,1$ 63
Рвота, раз в сутки частота, %	$4,1 \pm 0,7$ 73	$2,3 \pm 0,6$ 67
Жидкий стул, раз в сутки частота, %	$4,5 \pm 0,4$ 77	$3,7 \pm 0,5$ 76
Копрологический синдром, % • недостаточность пищеварения в тонкой кишке • броодильная диспепсия • энтероколит	63 7 27	67 12 20
Клинический анализ крови • лейкоциты крови, тыс. кл. в мм ³ • лейкоцитоз, % • нейтрофилы, % • нейтрофилез, %	$13,0 \pm 0,7$ 33 $56,9 \pm 1,8$ 42	$12,0 \pm 0,4$ 38 $57 \pm 2,4$ 47

Таблица 2. Продолжительность основных клинических проявлений ОКИ

Признак	Продолжительность, дни		p
	1-я группа	2-я группа	
Высокая температура	$1,9 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2$	—
Рвота	$1,9 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,3$	—
Жидкий стул	$2,8 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,2$	—
Снижение аппетита	$1,5 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2$	< 0,001

Таблица 3. Продолжительность основных клинических проявлений ОКИ у детей разных возрастных групп

Признак	Продолжительность, дни		p
	1-я группа	2-я группа	
Высокая температура до 1 года 1–3 года старше 3 лет	2,0 ± 0,2 2,0 ± 0,3 1,4 ± 0,2	2,4 ± 0,4 2,9 ± 0,3 1,9 ± 0,2	– < 0,01 < 0,05
Рвота до 1 года 1–3 года старше 3 лет	1,1 ± 0,1 1,8 ± 0,3 1,5 ± 0,4	1,6 ± 0,1 2,2 ± 0,2 2,3 ± 0,3	< 0,001 – < 0,01
Жидкий стул до 1 года 1–3 года старше 3 лет	3,0 ± 0,2 2,8 ± 0,4 1,8 ± 0,4	3,3 ± 0,6 3,6 ± 0,1 3,0 ± 0,5	– < 0,01 < 0,001
Снижение аппетита до 1 года 1–3 года старше 3 лет	2,2 ± 0,2 1,9 ± 0,5 1,7 ± 0,4	2,3 ± 0,4 3,4 ± 0,4 3,0 ± 0,4	– < 0,001 < 0,01

При этом препарат не влиял на выраженность признака (кратность стула, рвота) независимо от возраста и срока госпитализации ребенка, а только сокращал его длительность.

Мы также проследили лечебный эффект диосмектита при применении у больных в случае развития гемоколита — это новое показание к использованию энтеросорбентов в комплексном лечении ОКИ.



Когда ребенку показана эффективная энтеросорбция...

...на помощь придет

НЕОСМЕКТИН

новое поколение адсорбентов

- Ⓞ содержит смектит диоктаэдрический (североамериканский источник смектитной глины)
- Ⓞ обладает комплексным действием:
 - селективно адсорбирует токсины бактерий, вирусы, желчные соли, кишечные газы;
 - нейтрализует избыток кислотности;
 - оказывает гастропротекторное действие
- Ⓞ эффективен в лечении широкого спектра заболеваний (диарея инфекционного и неинфекционного происхождения, колиты, гастриты, атопический дерматит, пищевая аллергия)
- Ⓞ доказанная безопасность
- Ⓞ применяется у детей с 0 лет



Таблица 4. Продолжительность основных клинических проявлений ОКИ у детей в зависимости от сроков госпитализации

Признак	Продолжительность, дни		p
	1-я группа	2-я группа	
Высокая температура госпитализация в 1-е сутки на 2-е сутки в 3-е сутки и позже	1,1 ± 0,1	1,9 ± 0,2	< 0,01
	1,8 ± 0,2	2,5 ± 0,3	< 0,01
	1,6 ± 0,3	3,3 ± 0,9	< 0,001
Рвота госпитализация в 1-е сутки на 2-е сутки	1,1 ± 0,1	1,9 ± 0,3	< 0,05
	1,0 ± 0,4	2,1 ± 0,2	< 0,001
Жидкий стул госпитализация в 1-е сутки на 2-е сутки в 3-е сутки и позже	1,9 ± 0,3	2,9 ± 0,3	< 0,001
	2,9 ± 0,3	3,3 ± 0,2	< 0,05
	3,6 ± 0,4	4,8 ± 0,7	< 0,001
Снижение аппетита госпитализация в 1-е сутки на 2-е сутки в 3-е сутки и позже	1,8 ± 0,3	2,7 ± 0,3	< 0,001
	2,0 ± 0,3	2,6 ± 0,2	< 0,05
	2,4 ± 0,2	3,2 ± 0,3	< 0,05

Таблица 5. Продолжительность основных клинических проявлений ОКИ у детей с развившимся гемоколитом

Признак	Продолжительность, дни		p
	1-я группа	2-я группа	
Высокая температура	1,8 ± 0,2	2,6 ± 0,3	< 0,05
Рвота	1,2 ± 0,4	1,9 ± 0,2	< 0,05
Снижение аппетита	2,2 ± 0,4	2,9 ± 0,3	–
Жидкий стул	2,1 ± 0,5	3,3 ± 0,3	< 0,001
Симптомы гемоколита	1,2 ± 0,3	1,9 ± 0,2	< 0,05

Как видно из таблицы 5, диосмектит не только оказывает достоверное положительное влияние на продолжительность температуры, рвоты, интоксикации, жидкого стула у детей с ОКИ при развитии гемоколита, но и сокращает длительность последнего.

В целом анализ результатов клиничко-лабораторных исследований 70 детей с ОКИ позволяет заключить, что лечение их в условиях стационара диосмектитом в течение 5–7 дней

существенно влияло на клиническое течение заболеваний: сокращало продолжительность кишечного синдрома, быстрее устраняло интоксикацию. Более выраженный эффект отмечался у детей в возрасте старше 1 года. Лечебный эффект препарата не зависел от сроков его назначения (от начала заболевания). Подтвержденная лабораторная эффективность диосмектита позволяет использовать его для лечения больных ОКИ вирусной и бактериальной природы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабаян М.Л. Применение Смекты в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // РМЖ. Детская гастроэнтерология и нутрициология. — 2004. — Т. 12, № 16. — С. 972–976.

2. Учайкин В.Ф., Новокшонов А.А., Соколова Н.В. Место и значение энтеросорбции в этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 2. — С. 44–50.

С.Н. Орлова, А.И. Рывкин

Ивановская государственная медицинская академия

Рибомунил в коррекции дисбиоза слизистых оболочек верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта у детей с рецидивирующими стенозирующими ларинготрахеитами

ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА РИБОМУНИЛ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У 43 ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ СТЕНОЗИРУЮЩИМИ ЛАРИНГОТРАХЕИТАМИ НА ФОНЕ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ИМЕЮЩИХ ДИСБИОЗ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК НОСО- И РОТОГЛОТКИ, А ТАКЖЕ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА II СТЕПЕНИ. ПОКАЗАНО, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ РИБОМУНИЛА ПОЗВОЛЯЕТ ВОССТАНОВИТЬ НАРУШЕННЫЙ МИКРОБИОЦЕНОЗ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК НЕ ТОЛЬКО ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, НО И ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА, СНИЗИТЬ ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕГО IgE, УРОВНЯ ОКСИДА АЗОТА У ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ, УКАЗЫВАЮЩИХ НА ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ УМЕНЬШЕНИЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО ИНФЕКЦИОННО-АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ, И СПОСОБСТВУЕТ ПРЕКРАЩЕНИЮ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДИСБИОЗ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК, РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ СТЕНОЗИРУЮЩИЙ ЛАРИНГОТРАХЕИТ, РИБОМУНИЛ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Орлова Светлана Николаевна,
доктор медицинских наук,
заведующая кафедрой инфекционных
болезней, эпидемиологии и военной
эпидемиологии лечебного факультета
Ивановской государственной
медицинской академии
Адрес: 153012, Иваново,
пр. Ф. Энгельса, д. 8,
тел. (4932) 38-43-44
Статья поступила 23.06.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Острые респираторные инфекции — одна из важнейших проблем детского возраста. Они являются причиной более 90% обращений за амбулаторной педиатрической помощью в осенне-зимний период [1]. В последние годы отмечается рост числа острых респираторных инфекций, сопровождающихся обструкцией верхних дыхательных путей [2–4].

Рядом авторов было показано, что острый стенозирующий ларинготрахеит (СЛТ) чаще возникает у детей с atopическими формами патологии в анамнезе, а повторный и рецидивирующий — ассоциируются с аллергией и гиперреактивностью дыхательных путей [1–3].

Имеющиеся в настоящее время данные об этиологии СЛТ позволяют считать, что факторами риска заболевания в первую очередь являются вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы и респираторно-синцитиальные вирусы, инициирующие каскад воспалительных реакций. Инфекционные агенты, длительно персистируя в организме, формируют аллергическое воспаление верхних дыха-

S.N. Orlova, A.I. Ryvkin

Ivanovo State Medical Academy

Ribomunyl in correction of dysbiosis of mucous tunics of upper airways and gastrointestinal tract in children with recurrent stenosing laryngotracheitis

RESULTS OF EVALUATION OF CLINICAL EFFECTIVENESS OF RIBOMUNYL IN COMPLEX OF MEDICAL AND REHABILITATIVE MEASURES IN 43 CHILDREN WITH RECURRENT STENOSING LARYNGOTRACHEITIS ON THE BASIS OF RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS, AND WITH II DEGREE OF DYSPHOSIS OF MUCOUS TUNICS OF NASOPHARYNX, FAUCES AND BOWEL ARE PRESENTED. RIBOMUNYL ALLOWS RECOVERING OF DISTURBED MICROBIOCENOSIS OF MUCOUS TUNICS NOT ONLY IN UPPER AIRWAYS, BUT IN BOWELS, AND DECREASING RATE OF COMMON IGE AND NITRIC OXIDE, WHAT INDICATES TO REDUCTION OF PERSISTING INFECTIOUS-ALLERGIC INFLAMMATION. TREATMENT WITH RIBOMUNYL LEADS TO TERMINATION OF RECURRENCE OF DISEASE.

KEY WORDS: DYSPHOSIS OF MUCOUS TUNICS, RECURRENT STENOSING LARYNGOTRACHEITIS, RIBOMUNYL, CHILDREN.

тельных путей, связанную с этим гиперреактивность бронхов и развитие иммунопатологических состояний с преобладанием Th2-иммунного ответа [4–7].

Считается, что бактерии-комменсалы, которые колонизируют желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), являются ответственными за индукцию аллергии или толерантности. По-видимому, микробная стимуляция обеспечивает контрольные регуляторные сигналы, необходимые для того, чтобы преодолеть превалирование Th2 клеток лимфоидной ткани слизистой оболочки и предотвратить аллергическое заболевание. В настоящее время признается, что нарушение состава кишечной микрофлоры, особенно в периоде первоначальной микробной колонизации, может являться фактором, запускающим каскад реакций, ведущих к формированию аллергических реакций и заболеваний в детском возрасте [8]. В свою очередь, развитие аллергического процесса приводит к более выраженным нарушениям биоценоза. Так, аллергическая реакция слизистой оболочки пищеварительного тракта, возникающая как реакция гиперчувствительности к пище, изменяет среду обитания кишечных микроорганизмов, приводя к нарушению тонких иммуногенных взаимодействий, что, в свою очередь, отражается на составе кишечного биоценоза [9].

Исследования, проведенные нами ранее, показали, что у детей, страдающих рецидивирующим СЛТ, формируются нарушения микробиоценоза слизистых оболочек респираторного и пищеварительного трактов, ведущие к развитию хронического вирусно-бактериального воспалительного процесса слизистых оболочек [10]. Все это способствует сенсibilизации организма, приводит к нарушению функции внешнего дыхания и в конечном итоге предопределяет персистирующее течение заболевания. Независимо от того, являются ли нарушения в составе микробиоценоза первичным пусковым механизмом или возникают на фоне аллергического заболевания, наличие дисбиотических сдвигов кишечной микрофлоры неизбежно отражается на состоянии макроорганизма и, по-видимому, может влиять на течение аллергического процесса [9].

У пациентов, страдающих рецидивирующим СЛТ, нарушения в составе микрофлоры как верхних дыхательных путей, так и кишечника, играют важную патогенетическую роль, влияя на тяжесть и клинические проявления основного заболевания [10]. Это обуславливает необходимость использования в лечении данных пациентов антибактериальных препаратов, которые способны вызвать еще более значительные дисбиотические нарушения.

С этой целью перспективным в лечении и реабилитации пациентов, страдающих рецидивирующими СЛТ, представляется применение вакцин, содержащих лизаты наиболее частых возбудителей, составляющих основу дисбиотических нарушений слизистых оболочек ЖКТ. Рибомунил (Pierre Fabre Medicament), являясь рибосомально-протеогликановым комплексом из наиболее распространенных возбудителей инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей, относится к стимуляторам специфического и неспецифического иммунитета. Входящие в его состав рибосомы содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий — *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* — и при попадании в организм вызывают образование специфических антител к этим возбудителям. Мембранные протеогликаны стимулируют факторы неспецифического иммунитета, что проявляется в усилении фагоцитарной активности макрофагов и полинуклеарных лейкоцитов, повышении активности механизмов неспецифической резистентности. Препарат стимулирует функцию Т и В лимфоцитов, продукцию сывороточных и секреторных иммуноглобулинов класса IgA, интерлейкина 1, а также интерферона α [11].

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности препарата рибомунил в лечении дисбиотических нарушений слизистых оболочек ЖКТ у детей, страдающих рецидивирующим СЛТ, возникшим на фоне острых респираторных заболеваний.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 43 ребенка в возрасте от 3 до 12 лет с рецидивирующим СЛТ. Исследование было открытым рандомизированным сравнительным. Лечение-реабилитационные мероприятия проводились на базе больницы восстановительного лечения № 3 г. Иванова в 2002–2004 гг.

Клинический диагноз СЛТ устанавливался в соответствии с классификацией, предложенной В.Ф. Учайкиным в 1999 г. [12]. Рецидивирующее течение заболевания устанавливалось при наличии в анамнезе 3 и более эпизодов СЛТ, возникшего на фоне острых вирусных инфекций (ОРИ).

С соблюдением принципа рандомизации были сформированы 2 группы:

1-я (контрольная) группа (27 детей) — пациенты со II степенью дисбиоза слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Все дети получали базисную терапию, включавшую гипоаллергенную диету, орошение слизистых оболочек верхних дыхательных путей минеральной водой 4 раза в сутки, массаж биологически активных точек на лице ежедневно 3 раза в день и массаж грудной клетки.

2-я (основная) группа (16 детей) — пациенты со II степенью дисбиоза, которым в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий дополнительно включался рибомунил. Разовая доза рибомунилы составляла 3 таблетки (начинали с 1/3 разовой дозы — 250 мкг) 1 раз в день утром натощак. В первый месяц лечения ребенок получал препарат ежедневно в первые 4 дня каждой недели в течение 3 нед. В последующие 5 мес — в первые 4 дня каждого месяца (всего 8 курсов).

Эффективность лечения контролировалась дважды: перед началом и после его окончания — спустя 6 и 12 мес. Сроки ремиссии оценивались в баллах. За 0 баллов был взят период отсутствия клинических проявлений заболевания в течение 6 мес, 1 балл — от 6 мес до 1 года, 2 балла — от 1 года до 3 лет, 3 балла — более 3 лет.

Эффективность проводимого лечения контролировалась комплексом клиничко-лабораторных исследований. Определяли состав микрофлоры респираторного тракта и толстого кишечника до лечения и после него. Оценка микробного «пейзажа» проводилась общепринятыми методами бактериологического исследования, которое включало посевы отделяемого носоглотки и испражнений у детей на питательные среды с последующей идентификацией выделенной чистой культуры микроорганизмов. Учитывался не только качественный микробиологический состав, но и его количественное содержание с учетом существующих норм, рассчитанных в КОЕ/тампон, по методике, изложенной в приказе № 535 от 22.04.85 г. [13]. В соответствии с методическими рекомендациями были приняты следующие нормативы: *S. aureus* — 10^1 – 10^2 ; *S. haemolyticus* — 10^3 – 10^4 ; *Enterococcus* — 10^1 – 10^2 ; *E.coli* — 10^1 – 10^2 ; *Candida sp.* — 10^3 ; *Klebsiella* — 10^1 – 10^2 ; *Streptococcus* — 10^3 – 10^4 ; *S. saprophyticus* — 10^1 . Регистрировались только те колонии микроорганизмов, количественное содержание которых было выше указанных, что является диагностическим и подтверждает этиологическую значимость и патогенность изолятов. При анализе состава микрофлоры толстой кишки определяли количество колониеобразующих единиц в 1 г исследуемого материала и выражали в Ig КОЕ/г. Для оценки степени имеющихся дисбиотических нарушений приняты критерии, предложенные Т.И. Гаращенко и соавт. и О.И. Ефи-

мович и соавт. (2005). Согласно этим критериям высеив ассоциаций патогенных грамположительных микробов или золотистого стафилококка в монокультуре на фоне умеренного снижения нормальной микрофлоры характеризует развитие дисбиоза I степени; при определении патогенных грамположительных микроорганизмов в ассоциации с патогенными грамотрицательными на фоне снижения нормальной микрофлоры — свидетельствует о формировании дисбиоза II степени. Дисбиоз III степени характеризуется обнаружением патогенной монокультуры при резком снижении количества или полном отсутствии представителей нормальной флоры, дисбиоз IV степени — регистрируется при наличии ассоциаций патогенных видов бактерий с дрожжеподобными грибами [14, 15].

Уровень нитрит-анионов (NO_2^-) в цельной крови и эритроцитах определяли после предварительного осаждения белков сульфатом цинка с использованием реакции диазотирования сульфаниловой кислоты (с последующим соединением соли диазония) с α -нафтиламином и образованием азокрасителя красного цвета. Интенсивность окраски, пропорциональную концентрации нитрит-анионов, измеряли на спектрофотометре при длине волны ≈ 540 нм.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью статистических программ, интегрированных в Microsoft Excel 2003. Различия количественных переменных, представленных в виде среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка, оценивали с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Изменение количественных переменных, зафиксированное в конце исследования, оценивалось с помощью t -критерия Стьюдента для зависимых групп. Качественные переменные представлены в виде частоты события, выраженной в процентах к общему числу наблюдений. Их сравнение проводилось с помощью критерия Пирсона χ^2 . Различия переменных считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исходных клинико-демографических характеристик детей, включенных в исследование, показал, что пациенты были сопоставимы по возрасту (средний возраст 6 ± 1 и 5 ± 1 год у детей 1-й и 2-й групп соответственно), полу (девочек 45 и 50% соответственно), количеству эпизодов СЛТ в анамнезе ($5,2 \pm 0,4$ и $5,6 \pm 0,6$ соответственно), возрасту возникновения первого приступа СЛТ на фоне ОРИ (24 ± 2 и 26 ± 3 мес). К началу исследования катамнез заболевания в группах также достоверно не различался, составив 85 ± 6 и 100 ± 8 мес соответственно. Указания на кожные проявления атопии имелись у 48 и 63% детей указанных групп.

Проведенный анализ результатов исследования показал, что как в дебюте ОРИ, сопровождавшейся симптоматикой СЛТ, так и в периоде реконвалесценции заболевания имеются стойкие нарушения микробиоценоза слизистых оболочек носо- и ротоглотки, толстого кишечника, характеризующие развитие дисбиоза II степени. При изучении состава микрофлоры носо- и ротоглотки из патогенных микроорганизмов наиболее часто выделялся золотистый стафилококк (в 56% случаев у детей 1 группы и 63% — у пациентов 2 группы), β -гемолитический стрептококк (52 и 88% соответственно), реже — пневмококк (22 и 13%), клебсиелла (22 и 31%), энтеробактерии (11 и 13%), отмечалось снижение общего количества нормальной флоры у всех обследованных пациентов.

Изменения микробиоценоза кишечника в обеих группах также были сопоставимы и характеризовались резким снижением общего количества кишечной палочки (более чем в 10 раз), приобретением эндогенной кишечной палочкой способности продуцировать гемолизин и снижением



Мембранные протеогликаны + рибосомы

РАЗОРВАТЬ ПОРОЧНЫЙ КРУГ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ЧБД
- ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ
- ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ПЕРОРАЛЬНАЯ ВАКЦИНА:

- Максимальная степень очистки и наименьшая токсичность
- Вырабатывает длительную иммунную память
- Не вызывает активизации аллергических заболеваний
- Может применяться в острой стадии заболевания в сочетании с антибиотиками

КОРРЕКТОР НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА:

- Не требует исходного определения иммунного статуса
- Увеличивает сопротивляемость организма респираторным вирусным и бактериальным инфекциям
- Облегчает течение болезни и ускоряет выздоровление

Форма выпуска

Таблетки, в упаковке 4 шт. (по одной разовой дозе) и 12 шт. (по 1/3 разовой дозы)

Рег. удостоверение №011369/01 от 10.06.2005

Пакетики для приготовления питьевого раствора, в упаковке 4 шт.

Рег. удостоверение №011369/02 от 10.06.2005



Пьер Фабр
Медикамент

ЗАО "А/О Пьер Фабр"

119048 Москва Усачева 33 стр 1.

Тел.: (495) 745 26 50; Факс.: (495) 745 26 54

ее ферментативной активности. Кроме того, было обнаружено снижение количества бифидобактерий (не более чем на 2 lg), высевались золотистый стафилококк (у 22% детей 1 группы и 25% — 2 группы), клебсиеллы (15 и 19% соответственно), протей (11 и 13%).

При сопоставлении характера выявленных изменений микрофлоры различных биотопов организма определена устойчивая взаимосвязь между составом микрофлоры носо- и ротоглотки и микрофлоры толстого кишечника, проявляющаяся выделением однотипных патогенных бактерий одновременно как из верхних отделов ЖКТ, так и из толстого кишечника. Использование в лечении детей с ОРИ и явлениями СЛТ антибактериальных препаратов приводило к временной санации только слизистых оболочек ротоглотки, но не носоглотки и не толстого кишечника, с последующим (в течение 2–5 мес) выделением той же самой патогенной флоры, т.е. восстановлением имеющегося ранее дисбиоза.

Проведенное исследование показало, что у детей контрольной группы спустя 6 и 12 мес по окончании лечения показатели, характеризующие состояние микробиоценозов различных локализаций, оставались патологически стабильными и характеризовались сохранением дисбиотических изменений II степени.

У детей основной группы, которым дополнительно к базовой терапии назначался рибомунил, спустя 6 мес отмеча-

лись положительные изменения в составе микрофлоры слизистой оболочки верхних дыхательных путей и толстого кишечника, проявляющиеся как количественно, так и качественно — в виде уменьшения частоты высева золотистого стафилококка, клебсиеллы, b-гемолитического стрептококка, протей, значительным ростом нормальной микрофлоры (табл. 1, 2).

Проведенные нами ранее исследования по изучению концентрации нитрит-анионов у детей, страдающих рецидивирующим СЛТ, показали статистически значимое увеличение уровня NO_2^- по сравнению с группой здоровых детей во все периоды инфекционного процесса. Степень повышения уровня NO_2^- определяется периодом заболевания и сопряжена с дисбиотическими нарушениями слизистых оболочек носо- и ротоглотки [16]. Образование эндогенного оксида азота у детей происходит преимущественно в верхних дыхательных путях. Повышение его синтеза способствует снижению активности пограничных воспалительных клеток, гибели патогенных микроорганизмов, улучшению микроциркуляции в очаге повреждения.

У пациентов контрольной группы некоторое снижение уровня нитрит-анионов (NO_2^-) наблюдалось спустя 6 мес, далее он оставался стабильно повышенным на протяжении еще 6 мес, значительно (в 4 раза) превышая аналогичные показатели у здоровых детей и указывая на сохраняющийся воспалительный процесс (табл. 3).

Таблица 1. Изменение состояния микробиоценоза носо- и ротоглотки у детей с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом в результате лечения

Показатели	Базисная терапия (контрольная группа), %			Базисная терапия + рибомунил (основная группа), %		
	до лечения	через 6 мес	через 12 мес	до лечения	через 6 мес	через 12 мес
Сниженное количество нормальной микрофлоры	100	81	85	100	38	6
Наличие <i>S. pneumoniae</i>	22	15	15	13	6	–
Наличие <i>S. pyogenes</i>	52	56	48	88	19	–
Наличие <i>M. catarrhalis</i>	19	15	19	25	13	–
Наличие <i>S. aureus</i>	56	52	44	63	13	–
Наличие <i>Klebsiella</i> spp.	22	19	19	31	6	–
Наличие <i>E. coli</i>	11	7	7	13	–	–

Таблица 2. Изменение состояния микробиоценоза толстого кишечника у детей с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом в результате лечения

Показатели	Базисная терапия (контрольная группа), %			Базисная терапия + рибомунил (основная группа), %		
	до лечения	через 6 мес	через 12 мес	до лечения	через 6 мес	через 12 мес
Общее количество <i>E. coli</i> , сниженное/повышенное	74/7	70/7	67/11	81/13	38/6	6/–
Наличие гемолизин-продуцирующей <i>E. coli</i>	78	74	78	89	63	19
Нормальное количество бифидобактерий	33	26	33	25	50	88
Наличие <i>S. aureus</i>	22	15	11	25	13	–
Наличие <i>Klebsiella</i> spp.	15	15	15	19	6	–
Наличие <i>Proteus</i> spp.	11	7	11	13	6	–

Исследования уровня нитрит-анионов в цельной крови и эритроцитах у пациентов основной группы, в лечении которых использован рибомунил, показало его достоверное снижение уже спустя 6 мес и полную его нормализацию через 12 мес лечения.

Аналогичные изменения в сравниваемых группах наблюдались и в отношении уровня общего сывороточного уровня иммуноглобулина Е (табл. 4).

Показателем, отражающим эффективность проведенного комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, является продолжительность достигнутой ремиссии. Самые длительные сроки достигнутой ремиссии отмечены у детей, получавших рибомунил, в среднем — 44 мес или $3,6 \pm 0,2$ балла. У детей, получавших базисную программу терапии, срок достигнутой ремиссии в среднем составил 9,5 мес или $1,6 \pm 0,3$ балла.

Настоящее исследование показало, что у детей основной группы, получавших дополнительно к базовому комплексу лечебно-реабилитационных мероприятий рибомунил, по окончании курса терапии значительно (по сравнению с контрольной группой) улучшились показатели состава микрофлоры слизистых оболочек носо- и ротоглотки, толстого кишечника, что сопровождалось нормализацией в крови уровня нитрит-анионов и общего иммуноглобулина Е, указывающих на значительное уменьшение персистирующего инфекционно-аллергического воспаления и способствующих прекращению рецидивирования основного заболевания. Нами не отмечено каких-либо побочных эффектов или нежелательных явлений, связанных с применением препарата рибомунил.

Таким образом, исследование показало, что препарат рибомунил является высокоэффективным средством в лечении детей, страдающих рецидивирующим СЛТ, развившимся на фоне ОРВИ. Изменения состава микрофлоры носо- и ротоглотки, толстого кишечника, характеризующие развитие дисбиоза II степени, высокие сывороточные уровни общего иммуноглобулина Е у детей с рецидивирующим СЛТ являются показателями к назначению при проведении лечебно-реабилитационных мероприятий рибосомально-протеогликанового комплекса. Это позволяет успешно контролировать течение рецидивирующего СЛТ, способствуя длительной (более 3-х лет) ремиссии заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гепле Н.А., Пахомова О.А., Ключкина Н.С. К вопросу о становлении atopического фенотипа. В кн: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Выпуск 2. — М.: Иваново, 2002. — С. 96–98.
- Мизерницкий Ю.Л. Современные подходы к лечению респираторных инфекций у детей. В кн: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Выпуск 3. — М., 2003. — С. 28–33.
- Кладова О.В., Замахина Е.В., Учайкин В.Ф. Иммунокорректирующая терапия при ОРЗ // Практика педиатра. — 2006. — № 12. — С. 8–12.
- Карпов В.В., Лукашевич М.Г., Сафроненко Л.А. Новые подходы к диагностике и лечению острых и рецидивирующих обструкций дыхательных путей у детей раннего возраста. Материалы 8-го Съезда педиатров России. — М., 1998. — С. 338.
- Учайкин В.Ф., Савенкова М.С., Карасева Е.И. и др. Круп у детей как проявление респираторного аллергоза. Материалы VIII Съезда педиатров России. — М., 1998. — С. 163.
- Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Верткин А.Л. Круп // Лечащий врач. — 2003. — № 3. — С. 61–65.
- Кладова О.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф. и др. Эффективное лечение синдрома крупа с помощью иммуномодулятора «Гепон» // Русский медицинский журнал. — 2001. — № 3. — С. 1–4.
- Ogden N.S., Bielory L. Probiotics: a complementary approach in the treatment and prevention of pediatrics atopical disease // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. — 2005. — № 5. — P. 179–184.
- Макарова С.Г., Боровик Т.Э. Дисбиоз кишечника у детей с пищевой аллергией: патогенетические аспекты и современные

Таблица 3. Изменение уровня нитрит-анионов (NO_2^-) в цельной крови и эритроцитах у детей с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом в результате лечения

Сроки обследования	Группы	NO_2^- , ммоль/л	
		Цельная кровь	Эритроциты
До лечения	1-я	$0,058 \pm 0,003$	$0,23 \pm 0,002$
	2-я	$0,055 \pm 0,003$	$0,24 \pm 0,003$
Через 6 мес	1-я	$0,047 \pm 0,003$	$0,22 \pm 0,002$
	2-я	$0,028 \pm 0,002^*$	$0,20 \pm 0,003^*$
Через 12 мес	1-я	$0,045 \pm 0,002$	$0,22 \pm 0,002$
	2-я	$0,014 \pm 0,002^*$	$0,19 \pm 0,003^*$

Примечание.

Здесь и в табл. 4:

1-я (контрольная) группа — дети, получавшие только базисное лечение;

2-я (основная) группа — дети с добавлением к базисной терапии препарата рибомунил;

* — статистически значимое ($p < 0,001$) отличие по сравнению с показателем до начала лечения.

Таблица 4. Изменения уровня общего IgE у детей с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом в результате лечения

Сроки обследования	Группы	Уровень общего IgE, мг/мл
До лечения	1-я	$190,7 \pm 26,0$
	2-я	$186,0 \pm 10,4$
Через 6 мес	1-я	$161,0 \pm 15,0$
	2-я	$126,0 \pm 23,4^*$
Через 12 мес	1-я	$152,0 \pm 14,3$
	2-я	$61,4 \pm 18,1^*$

методы коррекции // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 82–91.

10. Орлова С.Н., Рывкин А.И., Побединская Н.С. Состояние респираторной системы у детей со стенозирующими ларинготрахеитами // Российский педиатрический журнал. — 2006. — № 6. — С. 52–55.

11. Опыт применения Рибомунила в Российской педиатрической практике: Пособие для педиатров. — М., 2002. — С. 167.

12. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. — С. 774.

13. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». — М., 1989.

14. Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В. и др. Профилактическое применение имудона у часто и длительно болеющих школьников. Воспалительные заболевания слизистой оболочки глотки, полости рта и пародонта. Сб. науч. трудов. — М., 2005. — С. 34–38.

15. Ефимович О.И., Рабинович И.М., Рабинович О.Ф. и др. Применение имудона в комплексной терапии дисбактериозов полости рта. Воспалительные заболевания слизистой оболочки глотки, полости рта и пародонта. Сб. науч. трудов. — М., 2005. — С. 27–29.

16. Орлова С.Н. Клинико-функциональный анализ формирования рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита у детей (патогенетические механизмы, диагностика, коррекция): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Иваново, 2006. — С. 40.

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Перспективы применения адалимумаба в терапии ювенильного ревматоидного артрита

ОБЗОР ПОСВЯЩЕН ПРИМЕНЕНИЮ ОДНОГО ИЗ ИНГИБИТОРОВ ФНО α — АДАЛИМУМАБА — ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ. ПРИВЕДЕНЫ ДАННЫЕ ОТДЕЛЬНЫХ ОТКРЫТЫХ, А ТАКЖЕ МНОГОЦЕНТРОВЫХ ДВОЙНЫХ СЛЕПЫХ ПЛАЦЕБОКОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АДАЛИМУМАБА. АНАЛИЗ МНОГОЧИСЛЕННЫХ ОПУБЛИКОВАННЫХ МАТЕРИАЛОВ ПОКАЗАЛ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АДАЛИМУМАБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА, РЕВМАТОИДНОГО УВЕИТА У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, УВЕИТ, ЛЕЧЕНИЕ, АДАЛИМУМАБ.

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая ревматологическим
отделением Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-14-94
Статья поступила 02.10.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

54

Ревматоидный артрит (РА) — является самым частым из аутоиммунных заболеваний человека, его распространенность составляет около 0,5–1% всего населения земного шара.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — является наиболее частым заболеванием среди ревматических болезней в педиатрической практике.

В основе патогенеза РА и ЮРА лежат генетически детерминированные аутоиммунные процессы. Огромную роль в развитии патологического воспалительного процесса играют цитокины [1]. Особое место в иммунопатогенезе занимает фактор некроза опухолей альфа (ФНО) α [2]. ФНО α представляет собой негликозилированный белок, секреторная часть которого состоит из 157 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 17 кД. Ген ФНО α представлен одной копией на 6-й хромосоме человека внутри главного комплекса гистосовместимости [3]. ФНО α обладает цитотоксическими, иммуномодулирующими и провоспалительными свойствами, подавляющее большинство из которых могут иметь фундаментальное значение в развитии клинических проявлений и патогенезе поражений суставов при РА и ЮРА (табл.) [4]. Таким образом, блокирование эффектов ФНО α является эффективным методом аниревматической терапии. На сегодняшний день существует 3 основных блокатора ФНО α : инфликсимаб — химерное (75% человеческого белка и 25% мышиноного) моноклональное антитело, этанерцепт — комбинированный белок, состоящий из человеческого растворимого рецептора р75 ФНО α , соединенного с Fc-фрагментом человеческого IgG1, и адалимумаб — человеческое моноклональное антитело.

Адалимумаб представляет собой IgG1 рекомбинантные человеческие моноклональные антитела, которые состоят из 1330 аминокислот. Препарат получен путем рекомбинантной ДНК-технологии и соединяется с р55 и р75 рецепторами растворимого и связанного с мембранами ФНО α . Адалимумаб может вызывать активацию комплемента, что приводит к лизису клеток, на поверхности которых находится ФНО α . Препарат не связывается и не блокирует

Ye.I. Alekseeva, T.M. Bzarova, S.I. Valieva,
R.V. Denisova

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

**Prospect in treatment
of juvenile rheumatoid
arthritis with adalimumab**

THIS REVIEW IS DEDICATED TO TREATMENT OF RHEUMATOID DISEASES IN ADULTS AND CHILDREN WITH ONE OF TNF α -BLOCKERS ADALIMUMAB. THE DATA FROM SINGLE, OPEN-LABELED, AND MULTICENTER DOUBLE-BLINDED PLACEBO-CONTROLLED STUDIES OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ADALIMUMAB IS PRESENTED. ANALYSIS OF MANY PUBLISHED INFORMATION SHOWED HIGH ACTIVITY AND SAFETY OF ADALIMUMAB FOR TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS, ANKYLOSING SPONDYLITIS, RHEUMATOID UVEITIS IN ADULTS AND CHILDREN.

KEY WORDS: CHILDREN, RHEUMATOID ARTHRITIS, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, UVEITIS, TREATMENT, ADALIMUMAB.

Таблица. Биологические эффекты ФНО α

Объекты	Эффект
Клетки сосудистого эндотелия	<ul style="list-style-type: none"> • Усиление экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин) посредством активации NF-κB • Стимуляция ангиогенеза • Нарушение антикоагулянтной активности (стимуляция синтеза тканевого фактора, подавление синтеза тромбомодулина)
Лимфоциты	Развитие лимфоидной ткани, модификация CD44 и способности связываться с лигандом
Дендритные клетки	Способствует созреванию клеток и их миграции из нелимфоидных тканей во вторичные лимфоидные органы
Нейтрофилы	Активация
Тромбоциты	Активация
Фибробласты	Пролиферация
Синовиоциты	Пролиферация
Провоспалительные цитокины	Индуктирует синтез ИЛ 1, ИЛ 6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора
Провоспалительные хемокины	Индуктирует синтез RANTES, ИЛ 8, MIP-1 α , MCP-1
Другие провоспалительные медиаторы	Индуктирует синтез ПГЕ ₂ посредством активации ЦОГ-2, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, оксида азота и реактивных форм кислорода
Металлопротеиназы	Индуктирует синтез коллагеназы, желатиназы, стромелизина
Другие эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • Усиливает боль • Индуктирует кахексию • Индуктирует лихорадку • Мобилизует кальций из костей • Модулирует апоптоз

лимфотоксин (ФНО β), влияет на уровень молекул адгезии, участвующих в лейкоцитарной миграции (ELAM-1, VSAM-1 и ICAM-1). Адалимумаб вводится подкожно один раз в 2 недели, период его полураспада также составляет 2 недели.

В результате лечения антителами к ФНО α у пациентов с РА снижается сывороточная концентрация С-реактивного белка, интерлейкина (ИЛ) 6 и СОЭ. Также зарегистрировано снижение в сыворотке крови уровня металлопротеиназ (MMP-1 и MMP-3), которые способствуют разрушению хрящевой ткани.

Адалимумаб отличается от других ингибиторов ФНО α . Во-первых, представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела, что обуславливает низкую иммуногенность и снижение частоты аллергических реакций. Во-вторых, единственный зарегистрированный в России препарат для использования в амбулаторных условиях. Метод и режим дозирования удобны для большинства пациентов. В отличие от этанерцепта адалимумаб блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО α . В результате происходит лизис клеток, содержащих ФНО α на своих мембранах.

Адалимумаб разрешен к применению в США (FDA, декабрь 2002) и странах Западной Европы (ЕМЕА, сентябрь 2003), а в начале 2007 г. зарегистрирован в России. В настоящее время адалимумаб разрешен к применению в 67 странах мира. Основное показание для назначения адалимумаба — тяжелый и умеренно тяжелый РА. Препарат также применяется для лечения анкилозирующего спондилита, псориаза, псориатического артрита и ЮРА. Контролируемые клинические испытания показали, что адалимумаб при еженедельном подкожном введении эффективен и безопасен у взрослых пациентов с ревматоид-

ным и псориатическим артритом [6–9]. Длительные исследования продемонстрировали продолжительную эффективность адалимумаба при лечении РА. Безопасность адалимумаба была сравнима с другими анти-ФНО препаратами (инфликсимаб, этанерцепт) [7, 10, 11].

Первые результаты об эффективности комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом были представлены в 2006 г. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании PREMIER сравнивалась эффективность комбинации адалимумаба с метотрексатом с монотерапией адалимумабом и метотрексатом [12]. В исследование было включено 799 пациентов с ранним агрессивным РА (продолжительность болезни составила менее 3-х лет), ранее не получавших метотрексат. Больные еженедельно получали метотрексат и/или подкожно адалимумаб в дозе 40 мг. Результаты исследования показали, что к концу 1-го года лечения 50% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) было зарегистрировано у 62% пациентов, получавших комбинированную терапию, у 46 и 41% больных, получавших монотерапию метотрексатом и адалимумабом соответственно. По данным рентгенологического обследования к концу 1-го и 2-го года лечения в группе больных, получавших комбинацию адалимумаба с метотрексатом, зарегистрировано более медленное прогрессирование костно-хрящевой деструкции (индекс Шарпа составил 1,3 и 1,9 соответственно) по сравнению с пациентами, лечившимися метотрексатом (индекс Шарпа — 5,7 и 10,4 через 1 и 2 года соответственно) и адалимумабом (индекс Шарпа — 3,0 и 5,5 через 1 и 2 года соответственно). К концу 2-го года терапии у 49% пациентов, получавших адалимумаб в сочетании с метотрексатом, развилась ремиссия заболевания.

Таким образом, в популяции пациентов с ранним агрессивным РА комбинированная терапия адалимумабом и метотрексатом была более эффективной, чем монотерапия этими препаратами.

Результаты большого открытого многоцентрового исследования (ReAct) эффективности адалимумаба в сочетании с различными иммунодепрессантами были опубликованы в 2007 г. [13]. В исследование было включено 6610 пациентов с РА, которые получали монотерапию адалимумабом в дозе 40 мг/нед подкожно и комбинацию биологического агента с болезньюмодифицирующими препаратами в течение 12 нед. Серьезные инфекционные осложнения были зарегистрированы у 3,1% пациентов (включая активный туберкулез), демиелинизирующие заболевания — у 0,06%, системная красная волчанка — у 0,03%. К 12 нед терапии у 69% пациентов зарегистрировано 20% улучшение, у 42% больных — 50% улучшение и у 18,4% — 70% улучшение по критериям АКР. По критериям Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism) у 33% больных был зарегистрирован хороший, а у 83% — удовлетворительный ответ.

Представляет интерес изучение эффективности и безопасности адалимумаба у пациентов, ранее получавших другие анти-ФНО препараты. Так, из 899 пациентов с РА, лечившихся ранее инфликсимабом и/или этанерцептом, у 56,7% зарегистрировано 20% улучшение, у 32,2% больных — 50% улучшение и у 12,5% — 70% улучшение по критериям АКР. По критериям Европейской лиги против ревматизма у 20,3% больных был зарегистрирован хороший, а у 73,8% — удовлетворительный ответ [14]. Результаты данных исследований свидетельствует об отсутствии существенной разницы в эффективности и частоте возникновения побочных эффектов между пациентами, кто ранее не получал анти-ФНО препараты, и теми, кто лечился инфликсимабом или этанерцептом [14–19].

Адалимумаб с успехом применяется для лечения анкилозирующего спондилита [20]. В исследование было включено 46 пациентов. Во время первой фазы (двойное слепое рандомизированное исследование, 12 нед) проводилось сравнение эффективности адалимумаба с плацебо. Из 46 пациентов 22 получали адалимумаб, а 24 — плацебо. Полученные результаты показали 40% улучшение по критериям ASAS (Международная рабочая группа по изучению анкилозирующего спондилита) у 54,5% пациентов, получавших адалимумаб, и у 12,5% — плацебо ($p = 0,004$). Во время второй открытой 52-недельной фазы уже все пациенты получали адалимумаб, и хороший эффект терапии сохранялся на протяжении всего времени наблюдения.

Проводилась также оценка влияния адалимумаба на минеральную плотность костной ткани у пациентов с РА [21]. Все 50 пациентов были с активным РА (DAS 28 — индекс активности болезни $> 3,2$) и получали адалимумаб 40 мг/2 нед, постоянную дозу метотрексата и некоторые — низкую дозу преднизолона (10 мг/сут). Через год терапии минеральная плотность костной ткани поясничных позвонков и шейки бедренной кости практически не изменилась: +0,3% и +0,3% соответственно. В то же время у пациентов, получавших преднизолон, прирост составил +2,5% по сравнению с теми, кто не получал (-0,7%; $p = 0,015$). Полученные результаты показывают, что адалимумаб позволяет остановить потерю минеральной плотности костной ткани.

Опубликованы также результаты открытого пилотного исследования эффективности адалимумаба у пациентов с РА, ранее получавших инфликсимаб [22]. Из 41 больного к 16 нед терапии у 46% было зарегистрировано 20% улуч-

шение по критериям АКР, у 28% — 50% улучшение; у 61% — средний ответ по критериям EULAR и у 17% — хороший ответ. Стоит отметить, что не было получено достоверной зависимости между концентрацией антител к инфликсимабу и эффективностью адалимумаба. Таким образом, адалимумаб оказался эффективным и хорошо переносимым препаратом у пациентов с РА.

Представляет особый интерес исследование, посвященное влиянию адалимумаба на качество жизни пациентов с РА [23]. Это было открытое рандомизированное исследование, где оценивалось влияние комбинированной терапии адалимумабом в сочетании с метотрексатом и монотерапии метотрексатом на качество жизни пациентов с РА. В исследовании участвовало 525 пациентов, оценка качества жизни проводилась по опроснику SF-36. Суммарная оценка физического здоровья на 52-й неделе лечения в группе комбинированной терапии статистически значимо не отличалась от популяционной нормы (47,5 и 48,3 балла; $p = 0,25$), в то время как у пациентов, получавших монотерапию метотрексатом, оценка физического здоровья была ниже (44,2 и 48,3 балла; $p < 0,001$). Через 2 года лечения высокая оценка качества жизни у пациентов, получавших адалимумаб в сочетании с метотрексатом, сохранялась.

В настоящее время опубликованы первые данные применения адалимумаба в России [24]. В исследование было включено 24 пациента с активным РА (DAS28 $> 5,1$), средняя продолжительность болезни составила 6,4 года. Все больные получали адалимумаб 40 мг/2 нед амбулаторно. К 24 нед лечения хороший эффект по критериям EULAR наблюдался у 8 (33,4%) больных, удовлетворительный — у 14 (58,3%), не удалось получить эффекта у 2 (8,3%) больных. Эффект терапии не зависел от возраста, предшествовавшей терапии, наличия сопутствующей патологии, наблюдался у больных с различной продолжительностью ревматоидного артрита. За время наблюдения в данной группе больных серьезных нежелательных явлений, случаев туберкулезной инфекции не зафиксировано.

Первые результаты лечения адалимумабом в детской ревматологической практике были представлены D. Lovell и соавт. в 2004 г. Было проведено многоцентровое открытое исследование, в которое вошло 177 больных ЮРА в возрасте от 4 до 17 лет. Эффект оценивался у 155 пациентов, прошедших 16-недельный курс лечения адалимумабом. Все дети были с полиартикулярным суставным синдромом, число припухших суставов превышало 5, число суставов с нарушением функции — 3. Критерием включения в исследование явилась неэффективность монотерапии метотрексатом или развитие толерантности к проводимой терапии. Всем детям проводились подкожные инъекции адалимумаба в дозе 24 мг/м² поверхности тела еженедельно; 52% больных продолжали получать метотрексат. Оценка эффективности лечения проводилась через 2, 4, 8, 12 и 16 недель от начала терапии. Критериями эффективности служили: число опухших и болезненных суставов, число суставов с нарушением функции, качество жизни (оценивалось по опроснику качества жизни у детей Childhood Health Assessment Questionnaire), сывороточный уровень С-реактивного белка. Результаты исследования показали, что уже ко 2-й неделе лечения 30% улучшение по педиатрическим критериям АКР было зарегистрировано у 67% больных, к 4-й неделе — в 77% случаев. Через 16 нед от начала терапии 30% улучшение по педиатрическим критериям АКР было достигнуто у 88% детей, получавших монотерапию адалимумабом, и у 95% пациентов, лечившихся адалимумабом в сочетании с метотрексатом; 70% улучшение было зарегистрировано у 70% больных,

включенных в исследование. Адалимумаб хорошо переносился детьми, не было зарегистрировано тяжелых побочных эффектов.

Позже теми же авторами были представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого 48-недельного исследования, в котором оценивались эффективность и безопасность лечения адалимумабом [25]. В данное исследование вошли дети с ювенильным ревматоидным артритом, участвовавшие в открытом испытании и у которых было достигнуто 30% улучшение по педиатрическим критериям АКР.

Во время слепой фазы исследования больные были рандомизированы на две группы. Больные первой группы получали терапию адалимумабом в дозе 24 мг/м² поверхности тела еженедельно, а больные второй группы — плацебо. Далее пациенты наблюдались в течение 32 нед с целью мониторинга течения дальнейшего патологического процесса. Критериями обострения болезни служили: ухудшение более чем на 30% по 3-м из 6-ти педиатрических критериев АКР, наличие не менее чем 2-х активных суставов, улучшение более чем на 30% лишь по 1-му из 6-ти критериев. Пациентам с обострением болезни было разрешено начать прием маркированного препарата адалимумаб открыто. Рандомизация проводилась по принципу наличия или отсутствия сопутствующего лечения метотрексатом. Оценка эффективности и безопасности проводимой терапии осуществлялась через определенные интервалы. Результаты исследования показали, что к концу 16-недельного периода открытой начальной фазы исследования показатели ответа по педиатрическим критериям АКР были следующими: у 83% больных было зарегистрировано 30% улучшение, у 74% — 50% улучшение и у 52% — 70% улучшение. Во вторую двойную слепую фазу исследования были включены 133 пациента, 65% из них получали метотрексат в качестве сопутствующей терапии. В итоге 96% больных, включенных в двойную слепую стадию исследования, закончили 32-недельное лечение, 4% прекратили лечение по различным причинам (1 больной — из-за нарушения ведения протокола исследования, 1 — отозвал согласие на проведение исследования, 3 — по другим причинам). Обострение заболевания развилось у значительно меньшего числа пациентов, лечившихся адалимумабом, по сравнению с больными, получавшими плацебо, что отмечалось как у пациентов, не получавших метотрексат (43,3% против 71,4%), так и у больных, его принимавших (36,8% против 64,9%). У пациентов, лечившихся адалимумабом, соответствие педиатрическим критериям АКР 30/50/70 на 48 нед (окончание двойной слепой фазы) было статистически значимо выше, чем соответствие этим же критериям у больных, получавших плацебо. Дети, у которых развилось обострение заболевания в двойную слепую фазу, были расценены как не отвечающие на терапию. Однако даже у них была отмечена положительная динамика на фоне лечения адалимумабом по педиатрическим критериям АКР: 30% улучшение было зарегистрировано у 73% больных, 50% улучшение — у 61%, 70% улучшение — у 24% детей. Это, вероятно, связано с очень строгими критериями обострения. Адалимумаб в основном хорошо переносился пациентами с ЮРА. Наиболее частым побочным эффектом лечения были инфекции (в основном ОРИ). У четырех больных, получавших адалимумаб, и у двоих — плацебо, отмечались серьезные побочные эффекты на протяжении слепой фазы исследования. О случаях туберкулеза и оппортунистических инфекциях не сообщалось.

Таким образом, независимо от сопутствующей терапии метотрексатом лечение адалимумабом давало быстрое и

существенное улучшение состояния у детей с активным ЮРА, сохраняющееся в течение 1 года. Несмотря на строгие критерии обострения заболевания, у пациентов, лечившихся адалимумабом, было существенно меньше обострений (по сравнению с больными, получавшими плацебо), у них отмечался положительный ответ на терапию, согласно педиатрическим критериям АКР, даже когда периодически возникали обострения ревматоидного процесса.

При ЮРА нередко развивается поражение глаз, проявляющееся увеитом. Необходимо отметить, что именно ревматоидный увеит составляет 15% всех случаев увеита в детском возрасте [26–28]. В биологических жидкостях пациентов с увеитом определяются повышенные уровни ФНО α . Полагают, что это ключевой медиатор воспаления при увеитах. При экспериментальном аутоиммунном увеите ингибирование ФНО α блокатором его рецептора (p55) купировало воспаление. Однако в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании эффективности этанерцепта для лечения ювенильного идиопатического артрита с увеитом не было отмечено достоверной разницы между эффектом блокатора ФНО α и плацебо.

В июне 2006 г. Pişjo Tunjaja были представлены результаты пилотного исследования эффективности и переносимости адалимумаба у детей с ювенильным идиопатическим артритом, протекающим с увеитом [29]. В исследование был включен 21 ребенок с ювенильным идиопатическим артритом и передним увеитом в возрасте от 6 до 19 лет, средний возраст составил 13,5 года. Длительность заболевания колебалась от 2,5 до 14,6 года, и составила в среднем — 10,1 года. На момент включения в исследование одна треть пациентов имели только обострение увеита, одна треть — только обострение артрита, одна треть — обострение как увеита, так и артрита. У 18 детей из 21 (86%) был выявлен двусторонний увеит. До начала исследования 18 из 21 ребенка получали лечение болезньюмодифицирующими препаратами, 12 из них (57%) — метотрексатом; 95% больных до начала лечения адалимумабом лечились анти-ФНО α препаратами: инфликсимабом — 8 детей, этанерцептом — 2 пациента, обоими препаратами — 10 больных. Предшествующая антицитотоксическая терапия проводилась в среднем за 38 мес до начала исследования (от 16 до 67 мес). Один пациент никогда не лечился биологическими агентами. Продолжительность терапии адалимумабом составила 17,5 мес (от 4,5 до 31,2 мес). Активность увеита оценивалась по числу клеток передней камеры глаза в поле зрения. Улучшение или ухудшение течения увеита регистрировалось по редукции/усилению воспаления, по крайней мере, на один градус, а также по уменьшению остроты зрения, развитию осложнений.

Результаты исследования показали, что снижение активности увеита было отмечено у 11 (53%) пациентов, у 4 (19%) детей не зарегистрировано никакой динамики, у 6 (28%) больных активность увеита выросла. Среднее число обострений в год уменьшилось с 1,9 до 1,4 ($p = 0,093$), особенно у девочек ($p = 0,074$). Таким образом, положительная динамика в течении увеита наблюдалась у половины пациентов, лечившихся адалимумабом. Серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было. У 5 (24%) больных отмечалась локальная кожная реакция. Терапия адалимумабом была прекращена у 7 пациентов: у 6 — в связи с недостаточной эффективностью проводимого лечения, а у одного больного — в связи с развитием ремиссии увеита. Полученные результаты являются обнадеживающими и позволяют полагать, что адалимумаб может быть перспективным препаратом для лечения рефрактерных увеитов.

L. Vazquez-Cobian и соавт. в 2006 г. применяли адалимумаб при увеитах различной этиологии [30]. В исследовании вошло 14 детей, из них — 11 девочек, средний возраст составил 11,5 года (от 4 до 9 лет). У 5 пациентов был диагностирован идиопатический увеит, у 9 — ревматоидный. У 5 детей суставной синдром протекал по типу олигоартрита, у 4 — полиартрита. У 51% больных определялись повышенные сывороточные уровни антинуклеарного фактора. Все дети плохо отвечали на стандартную терапию или имели проявления активного артрита. Во всех случаях идиопатического увеита были исключены другие причины заболевания. Адалимумаб вводился подкожно в дозе 40 мг/м² поверхности тела в неделю, максимальная доза составила 40 мг в неделю. Детям с поверхностью тела меньше 0,5 м² адалимумаб вводился в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели. Длительность лечения адалимумабом составила 18,1 ± 2,3 мес. Эффективность терапии оценивалась ежемесячно по динамике воспаления сосудистой оболочки глаза, внутриглазного давления, зрительной активности. Также контролировались побочные действия и токсичность препарата.

Результаты исследования показали, что у 80,8% больных клеточное воспаление в передней камере глаза уменьшилось. В 17 из 26 пораженных глаз (65,3%) терапия адалимумабом привела к снижению воспалительной активности. У 4 пациентов (15,4%) не было отмечено никаких изменений. Лишь у 1 ребенка воспаление усилилось. У 8 больных адалимумаб индуцировал развитие полной ремиссии увеита. Улучшение зрительной активности было отмечено в 10 из 26 глаз (7 пациентов), острота зрения оставалась без изменений в 9 глазах. Лишь у 1 ребенка зрительная активность во время терапии ухудшилась ($p < 0,0025$).

У 11 из 14 детей (78,5%) удалось уменьшить дозу топических стероидов (капли). Полностью отказались от капель 4 из 14 больных (28,5%). Кортикостероиды для перорального приема были отменены 2 из 3 детей, у одного ребенка доза глюкокортикоидов была снижена. Серьезных побочных эффектов и токсических реакций зарегистрировано не было. Единственной жалобой пациентов была боль в местах инъекций.

Также проводилось исследование, целью которого была оценка эффективности адалимумаба у детей с ревматоидным увеитом, ранее получавших терапию блокаторами ФНО α [31]. В исследование было включено 20 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, ассоциированным с увеитом, из них 17 (85%) больных — с полиарткулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита, 19 (95%) ранее получали терапию анти-ФНО препаратами. Средний возраст детей составил 13,4 года, средняя длительность течения увеита — 8,7 года, средняя продолжительность лечения адалимумабом — 18,7 мес. Как показали результаты исследования, у 7 (35%) было зарегистрировано уменьшение активности увеита, у 12 (60%) — состояние не изменилось, у 1 (5%) — обострение увеита. Стоит отметить, что пациенты с ремиссией увеита были моложе и имели меньшую длительность увеита. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что адалимумаб является потенциальным препаратом для лечения увеита у детей с ЮИА, кто ранее не ответил на терапию другими анти-ФНО препаратами.

Немаловажный интерес представляет исследование, посвященное оценке эффективности адалимумаба для лечения артрита и увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом [32]. В исследование было включено 18 пациентов, 17 из них — с ювенильным идиопатичес-

ким артритом, ассоциированным с увеитом и 1 — с идиопатическим увеитом. Возраст дебюта артрита — от 0,5 до 15 лет, увеита — от 2 до 19 лет. Все дети ранее получали иммуносупрессивную терапию без эффекта: 18 пациентов — глюкокортикоиды перорально, 18 — циклоспорин, 18 — метотрексат, 12 — азатиоприн, 4 — мофетила микофеналат, 2 — циклофосфамид, 3 — лефлуноמיד, 8 — этанерцепт, 5 — инфликсимаб. Влияние адалимумаба на течение увеита оценивалась по числу обострений увеита в год, на течение артрита — по педиатрическим критериям АКР. Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность адалимумаба у данной категории больных. Так, по педиатрическим критериям АКР хороший ответ был зарегистрирован у 10 из 16 пациентов с артритом, средний — у 3 и у 3 больных — улучшения не было. У 16 из 18 детей с увеитом число обострений уменьшилось более чем на 2 или не наблюдалось за время наблюдения (7 из них продолжали получать сопутствующую иммуносупрессивную терапию), у 1 больного — на одно обострение было меньше, чем до лечения адалимумабом, и у 1 пациента состояние не изменилось. Одному пациенту, получавшему метотрексат и адалимумаб, последний был отменен в связи с повышением аминотрансфераз. За время наблюдения не было зарегистрировано увеличения частоты инфекционных заболеваний и аллергических реакций. Таким образом, у данной группы пациентов адалимумаб оказался эффективным для лечения артрита у 81% пациентов и для лечения увеита — у 88%. Результаты, связанные с влиянием препарата на течение артрита у детей с ювенильным идиопатическим артритом, сравнимы с результатами лечения инфликсимабом и этанерцептом, однако адалимумаб оказался более эффективным препаратом для лечения увеитов, чем этанерцепт.

Особое внимание заслуживают исследования сравнительной эффективности анти-ФНО препаратов для лечения увеитов у детей [33, 34]. Результаты исследования выявили значимые различия в эффективности адалимумаба и инфликсимаба для лечения увеитов у детей с ювенильным идиопатическим артритом по сравнению с этанерцептом.

Недавно опубликован российский опыт применения адалимумаба в педиатрической практике [35]. В данной статье представлен случай раннего дебюта и тяжелого течения юношеского полиартрита с поражением глаз, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами. Описано успешное применение биологического агента — адалимумаба: уже к 4 нед терапии купировались островоспалительные изменения в пораженных суставах, полностью восстановился объем движений в них; к 8 неделе отмечена ремиссия увеита, нормализовались лабораторные показатели активности заболевания: СОЭ, сывороточная концентрация С-реактивного белка.

Таким образом, анализ результатов проведенных клинических исследований эффективности и безопасности адалимумаба свидетельствует о его высокой эффективности и безопасности при лечении больных с РА, детей с ювенильным идиопатическим артритом и пациентов с ревматоидным увеитом. Адалимумаб является новым высокоэффективным и хорошо переносимым биологическим антицитокиновым препаратом, позволяющим добиться успеха даже после предшествующей неэффективности или непереносимости других антагонистов ФНО α . Можно обоснованно предполагать, что его более широкое применение позволит существенно затормозить дальнейшее прогрессирование ревматоидного процесса и вызвать развитие клинической ремиссии у значительной части пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Feldman M., Brennan P., Maini R. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // *Annu. Rev. Immunol.* — 1996. — № 14. — P. 397–440.
2. Beutler B. The role of tumor necrosis factor in health and disease // *J. Rheumatol.* — 1999. — V. 26 (Suppl. 57). — P. 16–21.
3. Bazzoni F., Beutler B. Tumor necrosis factor ligand and receptor families // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — № 334. — P. 1717–1725.
4. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // *Российский медицинский журнал.* — 2000. — Т. 8, № 17. — С. 718.
5. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M. et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor a monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) // *J. Rheumatol.* — 2003. — № 30. — P. 2563–2571.
6. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate the ARMADA trial [published erratum appears in *Arthritis Rheum* 2003,48 855] // *Arthritis Rheum.* — 2003. — № 48 — P. 35–45.
7. Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy a randomized, placebo-controlled, 52-week trial // *Arthritis Rheum.* — 2004. — № 50 — P. 1400–1411.
8. Van de Putte L.B., Atkins C., Malaise M. et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — № 63. — P. 508–516.
9. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchie C.T. et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2005. — № 52. — P. 3279–3289.
10. Lipsky P.E., van der Heijde D., St. Clair E.W. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — № 343. — P. 1594–1602.
11. Moreland L.W., Cohen S.B., Baumgartner S.W., Tindall E.A., Bulpitt K., Martin R. et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2001. — № 28. — P. 1238–1244.
12. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER study a multicenter, randomized, double blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment // *Arthritis Rheum.* — 2006. — № 54. — P. 26–37.
13. Burmester G.R., Manette X., Montecucco C.M. et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial // *Ann. Rheum. Dis.* Published Online First 20 March 2007 doi: 10.1136/ard. — 2006 066761.
14. Bombardieri S., Ruiz A.A., Fardellone P. et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice // *Rheumatology Advance Access published May 15, 2007 doi:10.1093/rheumatology/kem091.*
15. Nicas S.N., Voulgan P.V., Alamanos Y. et al. Efficacy and safety of switching from Infliximab to adalimumab a comparative controlled study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — № 65. — P. 257–260.
16. Bennett A.N., Peterson P., Zain A. et al. Adalimumab in clinical practice Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure // *Rheumatology.* — 2005. — № 44. — P. 1026–1031.
17. Bijl A.E., Breedveld F.C., Antoni C.E. et al. Adalimumab (HUMIRA®) is effective in treating patients with rheumatoid arthritis who previously failed infliximab [abstract SAT0062] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — V. 64 (Suppl. III). — P. 428.
18. Wick M.C., Ernestam S., Lmdblad S. et al. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel) results from the STURE registry at Karolinska University Hospital Scand // *J. Rheumatol.* — 2005. — № 34. — P. 353–358.
19. Brocq O., Albert C., Roux C. et al. Adalimumab in rheumatoid arthritis after failed infliximab and/or etanercept therapy experience with 18 patients // *Joint Bone Spine.* — 2004. — № 71. — P. 601–603.
20. Haibel H., Rudwaleit M., Listing J. et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two // *Arthritis Rheum.* — 2008. — V. 58, № 7. — P. 1981–1991.
21. Wjibrandts C.A., Klaasen R., Dijkgraaf M.G. et al. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss? // *Ann. Rheum. Dis.*, ARD Online First, published on April 13, 2008 as 10.1136/ard.2008.091611.
22. Bijl A.E., Breedveld F.C., Antoni C.E. et al. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status // *Clin. Rheumatol.* — 2008. — V. 27, № 8. — P. 1021–1028.
23. Kimel M., Cifaldi M., Chen N. et al. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA // *J. Rheumatol.* — 2008. — V. 35, № 2. — P. 206–215.
24. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Первый опыт применения адалимумаба в России: предварительные результаты 24-недельного открытого исследования // *Научно-практическая ревматология.* — 2008. — № 5. — С. 35.
25. Ruperto N., Lovell D.J., Goodman S. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA): data over two years of treatment in a phase III study. Abstract presented at: 8th Annual European League Against Rheumatism (EULAR 2007); June 13–16, 2007; Barcelona, Spain. Abstract THU0195.
26. Dana M.R., Merayo-Llodes J., Schaumberg D.A. et al. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis // *Ophthalmology.* — 1997. — № 104. — P. 236–244.
27. Foster C.S. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis // *Current Opin. Ophthalmol.* — 2003. — № 14. — P. 395–398.
28. BenEzra D., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents // *Br. J. Ophthalmol.* — 2006. — № 89. — P. 444–448.
29. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis associated Uveitis — A Pilot Study. Abstract presented at: 8th Annual European League Against Rheumatism (EULAR 2007); June 13–16, 2007; Barcelona, Spain. Abstract THU0483.
30. Vazquez-cobian B., Flynn T., Lehman A. Adalimumab therapy for childhood uveitis // *J. Pediatr.* — 2006. — № 149. — P. 572–575.
31. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis // *Rheumatology.* — 2008. — V. 47, № 3. — P. 339–344.
32. Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood // *Br J Ophthalmol.* — 2007. — V. 91, № 3. — P. 274–276.
33. Heiligenhaus A., Horneff G., Greiner K. et al. Inhibitors of tumour necrosis factor-alpha for the treatment of arthritis and uveitis in childhood // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* — 2007. — V. 224, № 6. — P. 526–531.
34. Foeldvari I., Nielsen S., Kummerle-Deschner J. et al. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* — 2007. — V. 3, № 11. — P. 608–609.
35. Лисицин А.О., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения адалимумаба у больной юношеским полиартритом с поражением глаз // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008. — Т. 7, № 5. — С. 115.

Е.А. Шевченко

НИИ медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАМН, Красноярск

Возможности трансвагинальной эхокардиографии для ранней пренатальной диагностики врожденных пороков сердца у плода

СОГЛАСНО ЛИТЕРАТУРНЫМ ДАННЫМ, ТРАНСВАГИНАЛЬНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ (ЭхоКГ) ЯВЛЯЕТСЯ МЕТОДОМ, КОТОРЫЙ ПРИМЕНЯЕТСЯ (ПРИ УСЛОВИИ СОБЛЮДЕНИЯ ПРИНЦИПОВ БЕЗОПАСНОСТИ) ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ. ЭТОТ МЕТОД ПОЗВОЛЯЕТ ВЫЯВИТЬ ДО 70–97% ВСЕХ ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ПЛОДА, НАЧИНАЯ С 12 НЕД БЕРЕМЕННОСТИ. СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ ВКЛЮЧАЕТ ОЦЕНКУ 4-КАМЕРНОГО СРЕЗА СЕРДЦА ПЛОДА, А ТАКЖЕ ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЕГО ГЛАВНЫХ АРТЕРИЙ. ИССЛЕДОВАНИЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЭКСПЕРТНЫМ, ТАК КАК ТРЕБУЕТ И СПЕЦИАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ ВРАЧА, И ОСНАЩЕНИЯ ВЫСОКОРАЗРЕШАЮЩЕЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АППАРАТУРОЙ, И ЗНАЧИТЕЛЬНЫХ ВРЕМЕННЫХ ЗАТРАТ. ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭХОКГ-ПАРАМЕТРОВ СЛЕДУЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ РАЗРАБОТАННЫЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫМИ СПЕЦИАЛИСТАМИ НОРМАТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАЗМЕРОВ ЖЕЛУДОЧКОВ И ГЛАВНЫХ АРТЕРИЙ ПЛОДА С УЧЕТОМ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КОЛЕБАНИЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ТРАНСВАГИНАЛЬНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ, ДИАГНОСТИКА, ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА.

Контактная информация:

Шевченко Елена Анатольевна,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник НИИ
медицинских проблем Севера РАМН,
заслуженный врач РФ
Адрес: 660022, Красноярск,
ул. Партизана Железняка, д. 3,
тел. (391) 228-06-83
Статья поступила 05.08.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются наиболее распространенной аномалией развития. Популяционная частота ВПС довольно высока и составляет 8–12 случаев на 1000 новорожденных. Актуальность пренатальной диагностики ВПС определяется также и высокой смертностью от указанной патологии детей до 1 года жизни. Так, согласно данным И.Н. Ступакова и И.В. Самородской, среди детей, рожденных с ВПС, 14–29% умирают в 1-ю неделю жизни, 19–42% — в течение 1-го месяца, а 40–87% детей не доживают до 1 года [1]. По данным Л.А. Бокерия, в последнее десятилетие отмечается неуклонный рост ВПС, зарегистрированных впервые; смертность от данной патологии остается высокой и составляет 45,9% [2]. Трудности пренатальной диагностики ВПС общеизвестны. Например, в Российской Федерации в конце 90-х годов точность пренатальной диагностики ВПС составила в среднем 18,3%. В то же время в специализированных центрах уровень дородовой диагностики ВПС существенно выше — от 65 до 93% [3–6]. Обычно ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца и главных артерий плода с целью пренатальной диагностики ВПС проводят во II триместре беременности, после 20 нед. Начиная с 2000 г. в Российской Федерации проводится 3-кратное скрининговое ультразвуковое обследование беременных в сроки 10–14, 20–24 и 32–34 нед. Как след-

E.A. Shevchenko

Scientific Center of Medical Problems of North, Siberian
Department of Russian Academy of Medical Sciences,
Krasnoyarsk

Opportunities of transvaginal echocardiography for early prenatal diagnosis of inborn heart diseases in fetus

ACCORDING TO THE LITERATURE DATA, TRANSVAGINAL ECHOCARDIOGRAPHY (EchoCG) IS THE METHOD, USED FOR THE DOPPLER DIAGNOSTICS IN EARLY TERMS OF PREGNANCY (IF PRINCIPLES OF SAFETY ARE OBSERVED). THIS METHOD ALLOWS DETECTING ABOUT 70–97% OF ALL PROGNOSTICALLY SIGNIFICANT INBORN HEART DISEASES IN FETUS, BEGINNING AT 12 WEEK OF PREGNANCY. A SCHEME OF RESEARCH INCLUDES ESTIMATION OF FOUR-CHAMBER CUT OF FETUS HEART, AND STUDY OF STATE OF ITS MAIN ARTERIES. THIS IS AN EXPERT INVESTIGATION, BECAUSE IT NEEDS SPECIAL GROUNDING OF SPECIALIST, HIGH-RESOLUTION ULTRASONIC EQUIPMENT, AND CONSIDERABLE EXPENSE OF TIME. WHILE PARAMETERS OF EchoCG ARE ESTIMATED, IT IS NECESSARY TO USE NORMATIVE RATES OF SIZES OF VENTRICLES AND MAIN ARTERIES OF FETUS, DEVELOPED BY RUSSIAN EXPERTS, TAKING INTO ACCOUNT INDIVIDUAL VARIATIONS.

KEY WORDS: TRANSVAGINAL ECHOCARDIOGRAPHY, DIAGNOSIS, INBORN HEART DISEASE.

стве, многие отечественные специалисты проявили интерес к пренатальной диагностике ВПС у плода. В связи с этим закономерно был поднят вопрос о реальных возможностях ЭхоКГ в ранней диагностике этой патологии уже в конце I — начале II триместра беременности. На этом этапе с целью пренатальной диагностики используется трансвагинальная ЭхоКГ. Данный метод имеет значительные преимущества перед трансабдоминальным доступом, так как является высокоразрешающим и позволяет детально оценить большинство органов плода, в том числе структуры сердца и главных артерий.

Каждый специалист, который проводит трансвагинальную ЭхоКГ, должен помнить о необходимости соблюдения основных принципов безопасности при проведении доплерографических исследований в ранние сроки беременности. Этот вопрос обсуждался в 1999 г. на страницах журнала «Ultrasound in Obstetrics & Gynecology». Было принято решение, что при проведении трансвагинальной ЭхоКГ должны использоваться приборы, на дисплее которых отображаются значения теплового и механического индексов для обеспечения безопасности доплерографических исследований. Время экспозиции должно определяться на основании принципа «as low as reasonably achievable», также необходимо пользоваться специальными акушерскими (плодовыми) опциями [7].

При соблюдении основных требований безопасности трансвагинальная ЭхоКГ с использованием цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии дает возможность диагностировать многие ВПС, начиная с 12 нед беременности.

Согласно данным Timor-Tritsch I.E. и соавт., проведение ЭхоКГ-исследования плода при трансвагинальном доступе возможно с 11 нед беременности, когда начинает хорошо визуализироваться межжелудочковая перегородка [8]. Схема исследования включает оценку 4-камерного среза сердца плода, а также изучение главных артерий. Согласно данным многочисленных исследований, изображение 4-камерного среза сердца плода в большинстве случаев удается получить с 12–13 нед беременности. Следует отметить, что результаты, полученные многими специалистами, свидетельствуют о достижении в 100% случаев визуализации 4-камерного среза сердца плода после 12 нед беременности. Особого внимания заслуживают данные, опубликованные отечественными специалистами [9–16], так как они получены не экспертами, а обычными сотрудниками специализированных диагностических центров (см. таблицу).

Сердце плода в ранние сроки беременности имеет малые размеры, поэтому для объективной оценки необходимо добиваться максимально четкого изображения на экране прибора всех его структур: правых и левых отделов (желудочки и предсердия), интракардиальных перегородок (межжелудочковой и межпредсердной), а также визуализировать движения створок атриовентрикулярных клапанов (митрального и трикуспидального).

Еще сложнее, чем оценка 4-камерного среза, четко визуализировать главные артерии сердца плода из-за их малых размеров. Однако визуализация возможна у большинства плодов уже с 13 нед внутриутробного развития [17]. В последние годы в клинической практике для пренатальной диагностики врожденных аномалий главных артерий используется срез через 3 сосуда. Оценка этого среза повышает частоту выявления врожденных пороков сердца, особенно — трудно диагностируемых в пренатальном периоде пороков магистральных сосудов. При изучении

основного ствола легочной артерии, восходящей аорты и верхней полой вены особое внимание уделяется оценке их взаимного расположения и размерам. Указанный срез широко используется в повседневной клинической практике при скрининговом УЗИ плода в 20–24 нед. Однако, согласно данным М. Наак и соавт., срез через 3 сосуда удается получить в 11 нед беременности в 40% случаев, в 12 нед — в 72%, а в 13 нед — в 97% случаев [18].

Еще 12 лет назад считалось, что комплексное ЭхоКГ-исследование плода в 13 нед беременности является прерогативой только экспертов. В настоящее время в зарубежных центрах пренатальной диагностики этот метод применяется все шире и позволяет комплексно оценивать сердце плода и главные артерии в 87–95% случаев [17, 19–21].

Таким образом, опираясь на литературные данные, можно сделать вывод, что комплексное трансвагинальное ЭхоКГ-исследование возможно в большинстве случаев после 12 нед беременности. Но все же это исследование является экспертным, так как требует и специальной подготовки врача, и оснащения высокоразрешающей ультразвуковой аппаратурой, а также значительных временных затрат. К примеру, по данным крупных зарубежных диагностических центров, продолжительность ЭхоКГ-исследования плода в ранние сроки беременности составляет от 15 до 30 минут.

Для оценки ЭхоКГ-параметров необходимо использовать нормативные показатели. В России разработаны нормативы размеров в 13–17 нед беременности желудочков сердца и главных артерий плода с учетом индивидуальных колебаний [17].

Оценка размеров желудочков и главных артерий плода в ранние сроки беременности с учетом нормативных значений необходима еще и для формирования группы высокого риска по хромосомным аномалиям. По данным I. Huggon и соавт., у 92% плодов с расширенным воротниковым пространством и диспропорцией размеров желудочков и (или) главных артерий в 11–14 нед беременности зарегистрировали хромосомные аномалии. Чаще всего, в 52% случаев, был выявлен синдром Тернера [22].

Допплеровский метод исследования сердца плода является обязательным составным компонентом трансвагинальной ЭхоКГ. Этот метод позволяет изучать особенности внутрисердечной гемодинамики у плода уже с 11–12 нед беременности. Проведенные исследования показали, что доплер-ЭхоКГ-исследование в 12 и 14 нед беременности возможно в 87 и 90% случаев [23]. М.В. Медведев и соавт. указывают, что доплер-ЭхоКГ-исследование в 12–14 недель беременности удается провести более чем у 90% плодов [17].

Кривые скоростей кровотока через атриовентрикулярные клапаны характеризуются двухфазностью: 1-й пик — ранний диастолический, отражает пассивное наполнение желудочков; 2-й пик — поздний диастолический, который соответствует активному сокращению предсердий и завершает фазу наполнения желудочков. Дифференциация пиков регистрируется у 85% обследованных плодов уже в 10 нед беременности, а в 12 нед у всех плодов. В исследованиях Ю.М. Владимирова показано, что в ранние сроки беременности параметры кровотока через митральный и трикуспидальный клапаны в среднем составляют: ранний диастолический пик — $20,5 \pm 3,2$ см/с, поздний — $38,6 \pm 4,7$ см/с. После 12 нед беременности показатели кровотока через трикуспидальный клапан становятся выше, чем через митральный [23].

Таблица. Пренатальная ультразвуковая диагностика врожденного порока сердца у плода в 10–17 нед беременности [4]

Авторы, год	Срок беременности, нед	Нозологическая форма врожденного порока сердца
М.В. Медведев, А.И. Давыдов, 1989	12	Полная блокада сердца, дефект межжелудочковой перегородки
И.И. Рябов, 1999	12–13	Торакоабдоминальная форма эктопии сердца
С.В. Никитин, 2000	12	Общий артериальный ствол
О.Л. Варламова и соавт., 2001	14	Грудная форма эктопии сердца, единственный желудочек, общий артериальный ствол
О.Л. Галкина, 2003	11–12	Общий предсердно-желудочковый канал
А.Г. Лукин, 2003	12–13	Эктопия сердца
Л.Т. Николаев и соавт., 2003	12–13	То же
О.Л. Галкина, Л.К. Побединская, 2004	13–14	Общий предсердно-желудочковый канал
Н.В. Косовцова, Е.И. Копытова, 2004	11–12	То же
А.В. Рабочих, 2004	11	Торакоабдоминальная форма эктопии, дефект межжелудочковой перегородки, общий артериальный ствол
Е.А. Шевченко, 2004	12	То же
	13	Дефект межжелудочковой перегородки, общий артериальный ствол
М.А. Эсетов и соавт., 2004	13	Эктопия сердца
И.В. Комарова и соавт., 2004	12	То же
А.Ю. Блинов, М.В. Медведев, 2005	13	Кальцификация сердца
Е.Ю. Васильева и соавт., 2005	13	То же
М.В. Медведев, Е.А. Шевченко 2005,	12–13	Атрезия митрального клапана, атрезия аорты
Е.А. Шевченко, М.В. Медведев, 2005	13	Дефект межжелудочковой перегородки, общий артериальный ствол
Н.А. Венчикова и соавт, 2006	12	Общий предсердно-желудочковый канал
Н.В. Косовцова и соавт., 2006	14	Общий предсердно-желудочковый канал, общий артериальный ствол
	12–13	То же
	14–15	Дефект межжелудочковой перегородки
	15	Общий артериальный ствол
	13–14	Стеноз легочной артерии
	12–13	Дефект межжелудочковой перегородки
	11	Дефект межжелудочковой перегородки, транспозиция главных артерий
	12–13	Грудная форма эктопии сердца, единственный желудочек
	14	Атрезия митрального клапана, атрезия аорты
	13–14	Дефект межжелудочковой перегородки
	12–13	Гипопластический синдром левых отделов сердца, атрезия митрального клапана, гипоплазия аорты
	10	Общий артериальный ствол
	13–14	То же
	12–13	Дефект межжелудочковой перегородки
13–14	То же	
И.И. Рябов и соавт., 2007 [26]	14	Общий артериальный ствол
Е.А. Шевченко, М.В. Медведев, 2007 [32]	13–14	Дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, атрезия трикуспидального клапана, дивертикул левого желудочка
	13–14	Аневризма единственного желудочка сердца, общий артериальный ствол

Оценка кровотока через атриовентрикулярные клапаны заключается в первую очередь в исключении трикуспидальной регургитации, которая достаточно часто регистрируется у плодов с хромосомной патологией. Например, I. Huggon и соавт. обнаружили различные хромосомные аномалии у 94,7% плодов с расширенным воротниковым пространством и изолированной трикуспидальной регургитацией в 11–14 нед беременности [22].

Весьма противоречивые данные были представлены S. Yagel и соавт. на XV Всемирном конгрессе по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии [24]. При скрининговой доплеровской оценке кровотока через трикуспидальный клапан в 14–16 нед беременности умеренная трикуспидальная регургитация была обнаружена у 87% плодов с нормальным кариотипом и отсутствием структурных изменений сердца. При повторном исследовании в 20–22 нед регургитация сохранилась у 25% плодов, а в неонатальном периоде только в 5 наблюдениях. Таким образом, по мнению израильских исследователей, умеренная трикуспидальная регургитация является «доброкачественной находкой» в ранние сроки беременности и отражает особенности внутриутробного развития правых отделов сердца.

С учетом разноречивости опубликованных данных необходимы дополнительные исследования для определения прогностического значения трикуспидальной регургитации в ранние сроки беременности.

Кривые скоростей кровотока в аорте и легочной артерии в ранние сроки беременности аналогичны таковым во второй ее половине. Для них характерно наличие однофазного систолического пика с относительно коротким периодом акцелерации по отношению ко времени изгнания. В исследовании Ю.М. Владимирова показано, что уже в 11–12 нед пиковая скорость кровотока в восходящей аорте плода несколько преобладает над таковой в легочной артерии (соответственно составляя $32,1 \pm 5,4$ и $29,6 \pm 5,1$ см/с) [23]. По данным А. Sharkey и соавт., скорость кровотока в восходящей аорте и легочной артерии в 13 нед у плода не различается, (в среднем $30,2 \pm 5,4$ см/с) [25]. Подобные данные получены М. Ben-Ami и соавт.: в конце I — в начале II триместра беременности пиковая скорость кровотока в восходящей аорте и легочной артерии достоверно не различается и составляет соответственно $38,5 \pm 4,8$ и $38,6 \pm 4,9$ см/с [26].

Таким образом, каждое исследование в ранние сроки беременности с целью пренатальной диагностики ВПС должно включать изучение 4-камерного среза сердца и главных артерий плода как в В-режиме, так и с использованием цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии. Согласно схеме, предложенной М.В. Медведевым, пренатальное выявление ВПС включает:

- двухмерную ЭхоКГ: 4-камерный срез, срез через 3 сосуда, срез через аорту, срез через основной ствол легочной артерии;
- цветное доплеровское картирование: 4-камерный срез, срез через аорту, срез через основной ствол легочной артерии, срез через 3 сосуда;
- импульсную доплерографию: атриовентрикулярные клапаны, клапаны аорты и легочной артерии [17].

Впервые результаты использования трансвагинальной ЭхоКГ для диагностики ВПС представили специалисты из Израиля [27]. В 1991 г. на I Всемирном конгрессе Международного общества по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии в Лондоне М. Bronshtein сооб-

шил о первом опыте пренатальной диагностики различных ВПС (гипопластический синдром левых отделов сердца, дефект межжелудочковой перегородки, двойной выход главных артерий из правого желудочка, полная форма общего предсердно-желудочкового канала, тетрада Фалло, транспозиция главных артерий, единственный желудочек, единственное предсердие) у 13 плодов в 12–16 нед беременности. Это сообщение вызвало определенное недоверие, но именно оно послужило мощным стимулом к дальнейшим исследованиям.

В последующие годы происходило накопление фактического материала и совершенствование методики трансвагинальной ЭхоКГ. Единичные публикации были представлены преимущественно отдельными случаями ранней пренатальной диагностики ВПС у плода. Но уже в начале нового тысячелетия специалисты из центров пренатальной диагностики ряда европейских стран независимо друг от друга убедительно продемонстрировали, что при консультативном обследовании трансвагинальная ЭхоКГ позволяет выявить 70–97% всех прогностически значимых ВПС у плода в ранние сроки беременности. Итальянскими и бразильскими специалистами установлена меньшая чувствительность трансвагинальной ЭхоКГ в диагностике ВПС — только в 33 и 39% случаев, но в отличие от представленных выше данных этот показатель получен не в группе высокого риска по ВПС, а в ходе скринингового УЗИ [28, 29].

В настоящее время имеется большое количество клинических случаев пренатальной ультразвуковой диагностики практически всех основных форм ВПС у плода в ранние сроки беременности. Это свидетельствует о высокой информативности трансвагинальной ЭхоКГ. Особенно следует отметить успехи последних лет, достигнутые российскими специалистами. Пренатальная диагностика ВПС у плода была осуществлена ими согласно диагностическим критериям, идентичным таковым во второй половине беременности (см. таблицу).

Интерес представляют данные о взаимосвязи расширенного воротникового пространства и ВПС у плода. Впервые об этом сообщил К. Nicolaidis. в 1995 г. При этом частота выявления ВПС в среднем составила 10% при толщине воротникового пространства 3 мм и 75% — при его толщине более 4 мм. Особого внимания заслуживают данные J. Nyett и соавт., полученные при исследовании 1389 плодов с нормальным кариотипом и расширением воротникового пространства в 10–14 нед беременности [30]. Так, если частота ВПС в популяции составляет в среднем 8 случаев на 1000 новорожденных, то при толщине воротникового пространства 3,5–4,4 мм она возрастает до 26,6; при толщине 4,5–5,4 мм до 53,6, а при расширении более 5,5 мм достигает 232,6. Связь расширенного воротникового пространства у плода и ВПС была отмечена и российскими специалистами. По результатам работы О.К. Русановой и соавт., расширение воротникового пространства было выявлено у 57,1% плодов с ВПС [31]. Анализируя опубликованные различными авторами данные о ранней пренатальной диагностике ВПС у плода, можно сделать вывод о том, что трансвагинальная ЭхоКГ является высокоинформативным диагностическим методом. Исследование сердца и главных артерий у плода следует проводить с 12 нед беременности. Для наиболее полной оценки сердечно-сосудистой системы необходимо использовать 2-мерную ЭхоКГ, цветное доплеровское картирование и импульсную доплерографию. Исследование может проводиться в специализированных центрах прена-

тальной диагностики опытными специалистами на ультразвуковых приборах с высокой разрешающей способностью. Именно эти условия и заставляют отнести трансвагинальную ЭхоКГ к экспертным методам исследования, которое следует проводить беременным сотягощенным семейным анамнезом (наличие ВПС у родителей или ранее родившихся детей); с аномальным изображением сердца и/или главных артерий у плода при скрининговом ультра-

звуковом исследовании; при обнаружении у плода экстракардиальных аномалий, расширенного воротникового пространства и других аномалий, часто сочетающихся с ВПС. Важно отметить, что не все ВПС проявляются в конце I — в начале II триместра беременности и, соответственно, могут быть диагностированы в эти сроки. Поэтому необходимо проводить повторное исследование сердечно-сосудистой системы плода в 20–24 нед беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ступаков И.Н., Самородская И.В. Вопросы организации специализированной помощи детям с врожденными пороками сердца и сосудов // *Детская больница*. — 2003. — № 1. — С. 15–19.
2. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Зайченко Н.М. и др. Врожденные аномалии (пороки развития) в Российской Федерации // *Детская больница*. — 2003. — № 1. — С. 7–14.
3. Ионова С.Г. Совершенствование пренатальной ультразвуковой диагностики врожденных пороков сердца с использованием комплексного подхода к эхокардиографии плода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
4. Медведев М.В., Максимова О.Г., Грибовская Е.В. и др. Как улучшить пренатальную диагностику врожденных пороков сердца? Итоги мультицентрового анализа в субъектах Российской Федерации // *Ультразвук. диагн. акуш. гинекол. педиат.* — 2000. — № 2. — С. 84–88.
5. Смирнов Н.Н., Стремоухова И.Т. Пренатальная эхокардиография в группах беременных высокого и низкого риска формирования врожденных пороков сердца у плода // *Ультразвук. диагн. акуш. гин. педиат.* — 2001. — № 4. — С. 284–295.
6. Шевченко Е.А., Щегрова Н.А. Состояние пренатальной диагностики врожденных пороков сердца в городе Красноярске // *Пренат. диагн.* — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 239.
7. Yagel S., Porat S., Imbar T. et al. Mild tricuspid regurgitation: benign fetal finding at various stages of pregnancy // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004. — V. 24, № 3. — P. 227.
8. Timor-Tritsch I., Rottem S. *Transvaginal Sonography*. Second edition. NY, Elsevier, — 1991.
9. Косовцова Н.В., Горемыкина Е.В., Козлова О.И. и др. Опыт пренатальной диагностики врожденных пороков сердца в ранние сроки беременности // *Пренат. диагн.* — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 33–40.
10. Медведев М.В., Давыдов А.И. Эхографическая трансвагинальная диагностика омфалоцеле в I триместре беременности. Ультразвуковая диагностика в перинатологии (тезисы докладов) — М., 1989. — С. 90.
11. Лукин А.Г. Реалии ранней пренатальной диагностики эктопии сердца // *Пренат. диагн.* — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 313.
12. Никитин С.В. Пренатальная трансвагинальная ультразвуковая диагностика общего артериального ствола в I триместре беременности // *Ультразвук. диагн. акуш. гин. педиат.* — 2000. — Т. 8, № 1. — С. 73–74.
13. Николаев Л.Т., Салыхиев З.З., Жуков И.В. и др. Случай пренатальной ультразвуковой диагностики эктопии сердца в I триместре беременности // *Пренат. диагн.* — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 296–297.
14. Рабочих А.В. Трансвагинальная эхокардиография: от мифа к реальности // *Пренат. диагн.* — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 75–76.
15. Рябов И.И. Случай ранней пренатальной диагностики эктопии сердца // *Ультразвук. диагн. акуш. гин. педиат.* — 1999. — Т. 7, № 2. — С. 152–153.
16. Шевченко Е.А. Пренатальная ультразвуковая диагностика общего артериального ствола в 11–13 недель беременности // *Пренат. диагн.* — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 13–16.
17. Медведев М.В., Алтынник Н.А., Никитин С.В. Трансвагинальная эхокардиография // *Эхокардиография плода / Под ред. Медведева М.В.* — М.: РАВУЗДПГ, 2000. — С. 131–142.
18. Haak M., Twisk J., Van Vugt J. How successful is fetal echocardiographic examination in the first trimester of pregnancy? // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2002. — V. 20, № 1 — P. 9.
19. Медведев М.В., Скворцова М.Н., Куница И.М. Трансвагинальная эхокардиография // *Ультразвук. диагн. акуш. гин. педиат.* — 1994. — № 3. — С. 24.
20. Эхокардиография плода / Под ред. Медведева М.В. — М.: РАВУЗДПГ, Реальное время, 2000.
21. Entezami M., Schmitz L., Albig M. et al. Fetal Echocardiography between 11+0 and 13+6 weeks as standart procedure in early fetal screening // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2003. — V. 22, Suppl. 1. — P. 57.
22. Huggon I., Ghi T., Cook A. et al. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2002. — V. 20, № 1. — P. 22–29.
23. Владимиров Ю.М., Хьюсман Т.В., Стюарт П.А. Допплеровское изучение нормального кровообращения плода в ранние сроки беременности // *Ультразвук. диагн. акуш. гинекол. педиат.* — 1993. — № 1. — С. 8–15.
24. Yagel S., Porat S., Imbar T. et al. Mild tricuspid regurgitation: benign fetal finding at various stages of pregnancy // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004. — V. 24, № 3. — P. 227.
25. Sharkey A., Tulzer G., Huhta J. Doppler blood velocities in the first trimester of pregnancy // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1991. — V. 164. — P. 331.
26. Ben-Ami M., Peleg D., Haddad S., Perlitz Y. Normal cardiac flow velocities at 14–16 weeks of gestation measured by transvaginal ultrasound // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2002. — V. 19, № 1. — P. 47–50.
27. Bronshtein M., Blumenfeld Z., Drugan A. et al. Detection of fetal cardiac malformations by transvaginal sonography in the first an early second trimester // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 1991. — V. 2, Suppl. 1. — P. 85.
28. Galindo A., Puente J.M., Graneras A. et al. Early diagnosis of congenital heart defects (CHD) in high-risk patients // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2003. — V. 22, Suppl. 1. — P. 149.
29. Martinez J., Gomez del Rincon O., del Rio M. et al. Early diagnosis of fetal congenital heart disease in a high risk population // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2003. — V. 22, Suppl. 1. — P. 57.
30. Hyett J., Perdu M., Sharland G. et al. Increased nuchal translucency at 10–14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 1997. — V. 10, № 4. — P. 242–246.
31. Русанова О.К., Бунтова О.В., Грященко В.Н. и др. Значение оценки толщины воротникового пространства плода в 10–14 нед беременности в диагностике некоторых форм врожденных и наследственных заболеваний // *Ультразвук. диагн. акуш. гин. педиат.* — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 100–102.

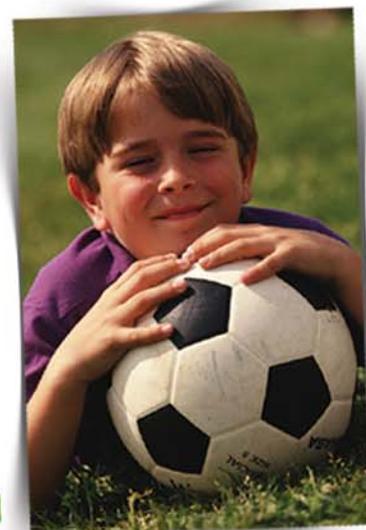


ВОЗРОЖДЕНИЕ

Право просто двигаться

Межрегиональная общественная организация содействия детям-инвалидам,
страдающим ревматическими болезнями
«Возрождение»

Наша миссия — помочь нашим детям
вернуться к счастливому детству



Дорогой доктор!
Давайте действовать вместе.
Сообщите, пожалуйста, родителям Ваших юных пациентов
о нашей общественной организации.

Подробная информация на www.childhope.ru
e-mail: info@childhope.ru
(495) 783 74 42

М.В. Федосеенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Профилактика пневмококковой инфекции у детей — положительное влияние на популяцию в целом

В СТАТЬЕ ОБОЗНАЧЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 1 ГОДА. ПОКАЗАНО, ЧТО ВКЛЮЧЕНИЕ В ПРОГРАММУ ИММУНИЗАЦИИ НЕКОТОРЫХ СТРАН 7-ВАЛЕНТНОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ КОНЪЮГИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ (ПКВ7) ПОЗВОЛИЛО СНИЗИТЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КАК В ГРУППЕ ВАКЦИНИРОВАННЫХ, ТАК И В ПОПУЛЯЦИИ В ЦЕЛОМ. ПОДЧЕРКНУТО, ЧТО ВАКЦИНАЦИЯ ПКВ7 ИГРАЕТ ВАЖНУЮ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКУЮ РОЛЬ В ПРЕКРАЩЕНИИ НОСИТЕЛЬСТВА И ПРЕДОТВРАЩЕНИИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ И НАИБОЛЕЕ ТЯЖЕЛЫХ ЕЕ ФОРМ, ТРУДНО ПОДДАЮЩИХСЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВАКЦИНАЦИЯ.

66

Контактная информация:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья НИИ профилактической медицины и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. (499) 134-20-92
Статья поступила 17.09.2008 г., принята к печати 01.12.2008 г.

Предотвращение распространения инфекций с помощью иммунизации, без сомнения, является одним из величайших достижений человечества в области медицины. В настоящее время вакцины ежегодно предотвращают до трех миллионов смертей. За XX столетие средняя продолжительность жизни людей увеличилась примерно на 30 лет, что в немалой степени обусловлено массовой вакцинацией. Одно из опаснейших инфекционных заболеваний — оспа — полностью ликвидировано с помощью вакцинации. Ожидается, что такая же участь в скором времени постигнет и полиомиелит. Однако до сих пор инфекции вызывают значительную заболеваемость и смертность, что указывает на необходимость создания новых и усовершенствования существующих вакцин.

В настоящее время ведущей причиной смертности от управляемых инфекций, по данным ВОЗ, признаны пневмококковые заболевания (табл. 1) [1]. По оценкам ВОЗ, от 700 тыс. до 1 млн детей погибает ежегодно от заболеваний, вызванных пневмококковой инфекцией, причем большинство этих случаев смерти отмечается в развивающихся странах. От пневмококковой пневмонии среди детей в возрасте до 5 лет погибает больше, чем от любых других заболеваний, в том числе от СПИДа, малярии и кори вместе взятых [2]. Пневмококковые инфекции также вносят значительный вклад в заболеваемость взрослых и особенно пожилых людей с различной хронической патологией, включая СПИД и другие иммунодефицитные состояния.

Пневмококковая инфекция считается условно-патогенной флорой и зачастую является обычной компонентой микрофлоры верхних дыхательных путей человека. Считается, что большинство эпизодов назофарингеальной колонизации пневмококка не приводит к развитию заболевания и заканчивается

M.V. Fedoseenko

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

Prophylaxis of pneumococcal infection in children has positive effect on all population

MODERN DATA OF EFFECTIVENESS PROPHYLAXIS OF PNEUMOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN YOUNGER 1 YEAR OLD WITH VACCINE IS PRESENTED IN THIS ARTICLE. INCLUDING OF 7-VALENCY PNEUMOCOCCAL CONJUGATED VACCINE (PCV-7) IN IMMUNIZATION PROGRAM OF SOME COUNTRIES RESULTED IN DECREASE OF MORBIDITY AS IN VACCINATED GROUP, AS IN ALL POPULATION. IT WAS MARKED THAT VACCINATION WITH PCV-7 PLAYS IMPORTANT PATHOGENETIC ROLE IN TERMINATION OF HIDDEN FORMS OF DISEASE AND PREVENTION OF SPREADING OF PNEUMOCOCCAL INFECTION, INCLUDING THE MOST SEVERE TYPES, HARDLY TREATED WITH ANTIBIOTICS.

KEY WORDS: CHILDREN, PNEUMOCOCCAL INFECTION, VACCINATION.

Таблица 1. Количество смертей (в тыс.), которые можно предотвратить вакцинацией (Vaccine Preventable Deaths) [1]

Управляемая инфекция	Дети до 5 лет	Дети старше 5 лет	Всего
Полиомиелит	< 0,1	1	1
Гепатит В	1	599	600
Дифтерия	4	1	5
<i>Neisseria meningitidis</i>	10	16	26
Желтая лихорадка	15	15	30
Столбняк	198	15	213
Коклюш	294	1	294
<i>Haemophilus influenzae</i> тип b	386	–	386
Rotavirus	402	47	449
Корь*	480	50	530
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	716	896	1612

Примечание.

* — Данные за 2003 г.

элиминацией возбудителя. С другой стороны, в условиях снижения уровня пневмококковых антител и нарушения сдерживающих механизмов местной защиты может развиться как жизнеугрожающее инвазивное пневмококковое заболевание (пневмония, менингит, сепсис), так и менее тяжелое проявление инфекции, такое как средний отит, синусит, бронхит.

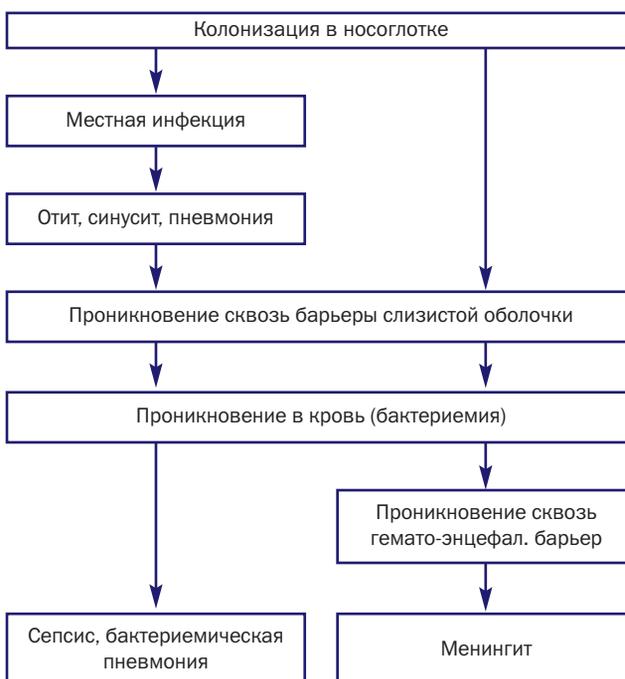
Уровень носительства коррелирует с возрастом. Так, наибольшая частота наблюдается у детей в возрасте до 4,5 лет, частота носительства нарастает в течение 1-го года жизни, достигая 15%, а в ряде случаев выше [3]. Особенно высока частота высеивания пневмококка со слизистой носоглотки среди детей, посещающих дошкольные учреждения (табл. 2) [4]. Интересно, что взрослые, проживающие совместно с детьми, имеют более высокий уровень носительства, чем проживающие без детей [4].

Таким образом, носители пневмококков являются резервуаром инфекции и способствуют распространению пневмококковых заболеваний как в окружающем коллективе, так и в популяции в целом. Носительство пневмококка следует считать важнейшим фактором риска развития инфекции: при колонизации пневмококком нового для ребенка серотипа у 15% в течение 1 мес развивается заболевание, чаще всего острый средний отит.

Таблица 2. Частота носительства пневмококка в различных популяционных группах [4]

Группы	Уровень носительства, %
Дети в интернатах	51 (11–87)
Дети в детских садах	49 (25–72)
Дети в начальной школе	< 35
Дети в старших классах	< 25
Новобранцы в армии	45
Взрослые, проживающие совместно с детьми	18–29
Взрослые без детей	6

Именно адгезия и колонизация пневмококка на слизистой оболочке верхних дыхательных путей признается первым этапом в патогенезе развития пневмококковой инфекции (рис. 1). Далее при благоприятных условиях (вирусная инфекция, особенно грипп, переохлаждение, стресс и т.д.) происходит распространение *S. pneumoniae* с развитием местной (отиты, синуситы, пневмония) или (при проникновении микроорганизма в кровеносное русло) генерализованной формы инфекции (пневмонии с бактериемией, менингит, сепсис). Прогноз при инвазивной форме зависит от многих факторов — индивидуального иммунитета, своевременности антибиотикотерапии и др. Значительную роль в развитии инфекции играют социальные факторы (скупенные коллективы) и иммунодефицитные состояния.

Рис. 1. Патогенез развития пневмококковых заболеваний (Намазова Л.С., 2007)

Широкое распространение пневмококковой инфекции, экономические потери, связанные с ней, постоянно растущая антибиотикорезистентность возбудителя способствовали созданию эффективных вакцин против пневмококковой инфекции. Значительным успехом в борьбе с пневмококковой инфекцией явилось лицензирование в 2000 г. 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ7), применение которой в развитых странах мира позволило в течение нескольких лет существенно снизить частоту всех клинических форм пневмококковых заболеваний среди детского населения. В состав ПКВ7 (Wyeth Vaccines, США) входят капсулярные поли- и олигосахариды серотипов 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F и 23F, конъюгированные с дифтерийным CRM197 белком (нетоксичный вариант дифтерийного токсина), используемый адъювант — алюминия фосфат. Тиомерсал в качестве консерванта не применяется. Вакцина включает 70–88% наиболее распространенных в странах Европы штаммов *S. pneumoniae*, в том числе антибиотикорезистентные серотипы, 80% штаммов, устойчивых к пеницилину, и 99% штаммов, резистентных к эритромицину. Согласно позиции экспертов ВОЗ, «... вакцинация — единственный способ существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией. Повышение уровня антибиотикорезистентности особенно подчеркивает важность иммунопрофилактики» [5]. При этом подчеркивается, что максимальный защитный эффект достигается при вакцинации всех детей в возрасте до 2 лет, а не только групп риска. В настоящее время ПКВ7 разрешена к применению более чем в 90 странах мира, в 30 из них — включена в календари профилактических прививок [6]. Безопасность и эффективность ПКВ7 были доказаны широкомасштабными клиническими исследованиями, проведенными в различных странах, и, что особенно

важно, уже подтверждены мировой клинической практикой [7–9]. В результате проведенных клинических исследований было показано, что вакцинация ПКВ7 защищает детей от системного инфицирования пневмококком и инфицирования через слизистые оболочки, значительно снижая уровень заболеваемости, вызванной этим возбудителем (рис. 2) [10, 11]. Кроме этого, было продемонстрировано, что вакцинация приводит к снижению уровня назофарингеального носительства серотипов пневмококков, включенных в ПКВ7, а также близкородственного 6А и 19А, в том числе антибиотикорезистентных штаммов [6]. Следует подчеркнуть, что особенно важно для воздействия на назофарингеальное носительство возбудителя соблюдение графика вакцинации. Так, для достижения наилучшего эффекта необходимо проводить иммунизацию по схеме 3 + 1, которая включает 3 дозы на первом году жизни с дополнительным введением ревакцинирующей дозы в возрасте старше 12 мес. Клиническую эффективность продемонстрировали следующие схемы вакцинации ПКВ7 (табл. 3) [5].

Снижение уровня носительства вакцинных серотипов у детей, которые получили пневмококковую конъюгированную вакцину, ведет к уменьшению серотипов пневмококков, циркулирующих в популяции. Как результат можно ожидать снижения передачи возбудителя, а следовательно, и заболеваемости, причиняемой данными штаммами, среди тех, кто не был вакцинирован. Эта концепция — защита невакцинированных людей от заболевания путем вакцинации части населения известна как групповой, общественный или **непрямой эффект иммунизации**. Несколько исследований показывают, что групповой эффект является важной частью преимуществ от использования пневмококковой конъюгированной вакцины на здоровье всего общества [6].

Рис. 2. Эффективность вакцинации ПКВ7 в отношении инвазивных пневмококковых заболеваний у детей разных возрастных групп (США, 1998–2005) [11]

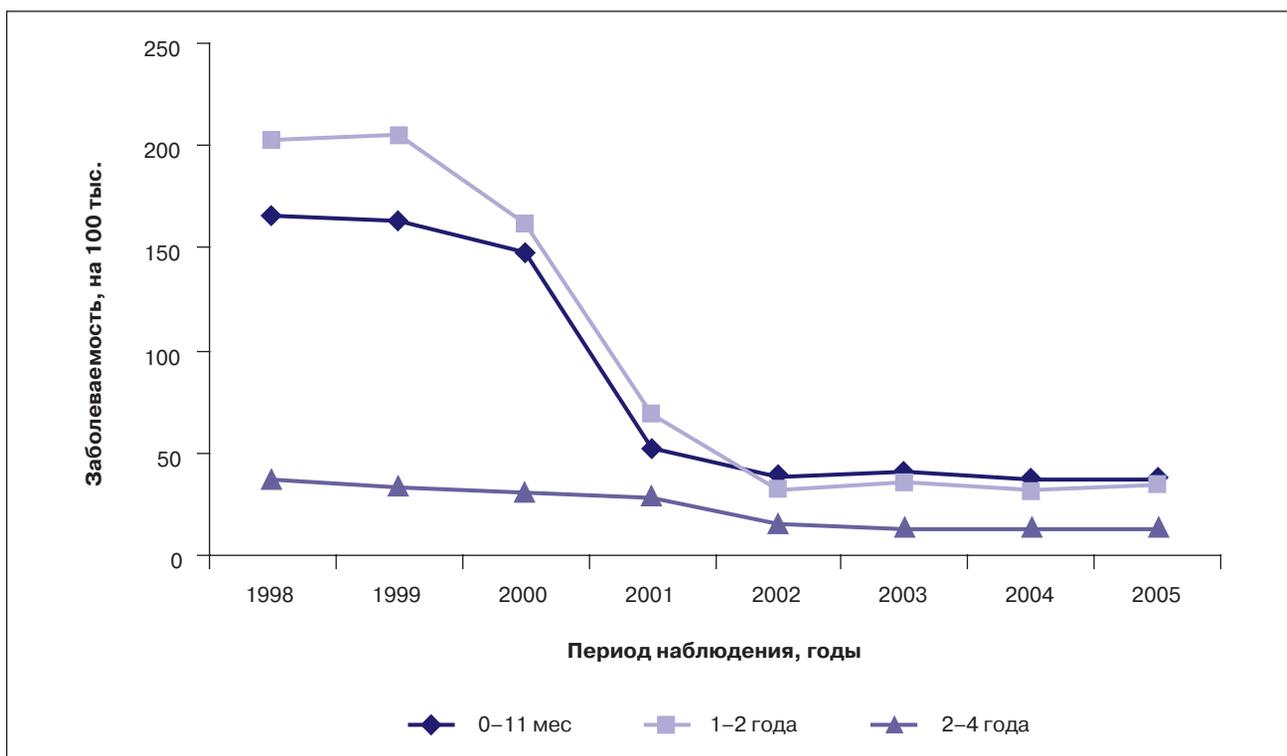


Таблица 3. Рекомендуемые схемы проведения вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной [5]

Схема вакцинации	1-я	2-я	3-я	Ревакцинация*
	Возраст			
1-я схема	2 мес	4 мес	6 мес	12–15 мес
2-я схема	6 нед	10 нед	14 нед	12–15 мес

Примечание.

Рекомендуемый интервал между прививками: от 4 до 8 нед; * не ранее чем через 2 мес от момента введения 3-й дозы.

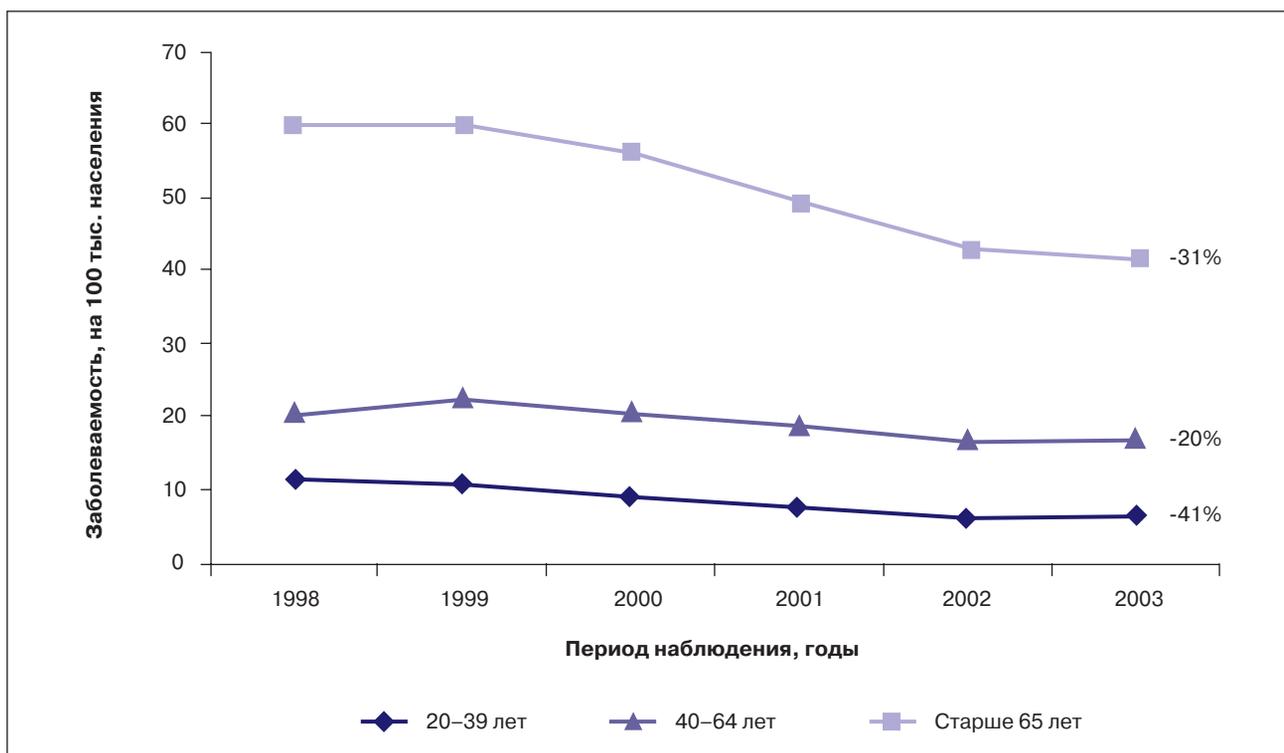
Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) — федеральное агентство, отвечающее за разработку и выполнение программ профилактики и контроля заболеваний в США, — уже в 2003 г. сообщил о результатах первого общенационального исследования, целью которого была оценка последствий применения ПКВ7 в плане снижения заболеваемости инвазивными формами пневмококковой инфекции [12]. Результаты исследования CDC показали четкую тенденцию к снижению частоты инвазивной пневмококковой инфекции среди детей в возрасте младше двух лет после начала плановой вакцинации в 2000 г. У этих детей общая заболеваемость инвазивными формами пневмококковой инфекции в 2001 г. снизилась по сравнению с 1998 г. на 69%. Снижение заболеваемости инвазивными формами пневмококковой инфекции, обусловленной вакцинными серотипами возбудителя, было еще более существенным и достигало 78%. Кроме того, исследователи изучали влияние плановой вакцинации ПКВ7 детей раннего возраста в США на популяционный иммунитет и на распространение пнев-

мококковой инфекции в остальной популяции. Было продемонстрировано, что с внедрением ПКВ7 были отмечены позитивные изменения показателя заболеваемости взрослых. В период 1998–2001 гг. частота инвазивной пневмококковой инфекции среди взрослых в возрасте от 20 до 39 лет снизилась на 32%, в возрастной категории от 40 до 64 лет — на 8% и на 18% — среди пожилых людей старше 65 лет [12]. Совсем недавно благодаря М. Куав и соавт. стали доступны обновленные данные, которые указывают на то, что к 2003 г. частота инвазивной пневмококковой инфекции в указанных выше возрастных группах снизилась на 41, 20 и 31% соответственно (рис. 3) [10].

Доказательства группового эффекта у невакцинированных детей

Результаты исследования, проведенного в Северной Калифорнии (НСКР) сразу после лицензирования вакцины ПКВ7, показали, что уровень снижения общей пневмококковой заболеваемости был более значителен, чем

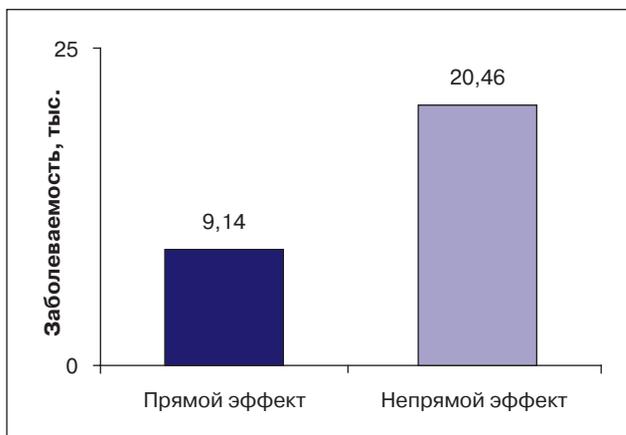
Рис. 3. Заболеваемость инвазивными формами пневмококковой инфекции среди взрослых до и после введения рутинной вакцинации детей ПКВ7 (США) [10]



процент привакцинированных детей [13]. В начале 2001 г. только 34% детей в возрасте до 5 лет получили одну или более доз ПКВ7, и только 14% были полностью вакцинированы. Несмотря на такой низкий охват, уровень заболеваемости, причиняемый вакцинными серотипами, снизился с 42–60 случаев на 10 тыс. населения в этой возрастной группе до 18 случаев. Данные CDC продемонстрировали подобное снижение заболеваемости, превышающее в 2,2 раза ожидаемое от прямого эффекта вакцинации (рис. 4) [10].

От базовых значений 1998–1999 гг. до 2003 г. уровень пневмококковой заболеваемости, вызванной вакцинными серотипами ПКВ7, среди детей младше 5 лет снизился на 94%, и это несмотря на то, что охват вакцинацией с 3 или более дозами у детей в возрасте 19–35 мес в США был равен всего 68% [10]. Иными словами, дети, которые еще слишком малы или уже выросли, чтобы получить ПКВ7, также могут быть защищены от пневмококковой инфекции групповым эффектом. Анализ, проведенный ABCs (Active Bacterial Core Surveillance, США, 1998–2005) среди детей от 0 до 90 дней жизни, показал, что после начала вакцинации ПКВ7 уровень заболеваемости инвазивными формами пневмококковой инфекции снизился на 40%, с 11,8 до 7,2 случаев на 100 тыс. новорожденных. Среди детей негроидной расы заболеваемость пневмококковой инфекцией снизилась еще в большей степени — с 17,1 до 5,3 случаев на 100 тыс. детей. Уровень пневмококковой заболеваемости, причиненной вакцинными штаммами, сократился с 7,1 до 2,4 на 100 тыс. новорожденных, в то время как уровень заболеваемости, причиняемой невакцинными серотипами, оставался стабильным [14].

Рис. 4. Прямая и опосредованная профилактика случаев инвазивной пневмококковой инфекции, вызванных вакцинными штаммами (США, 2003) [10]

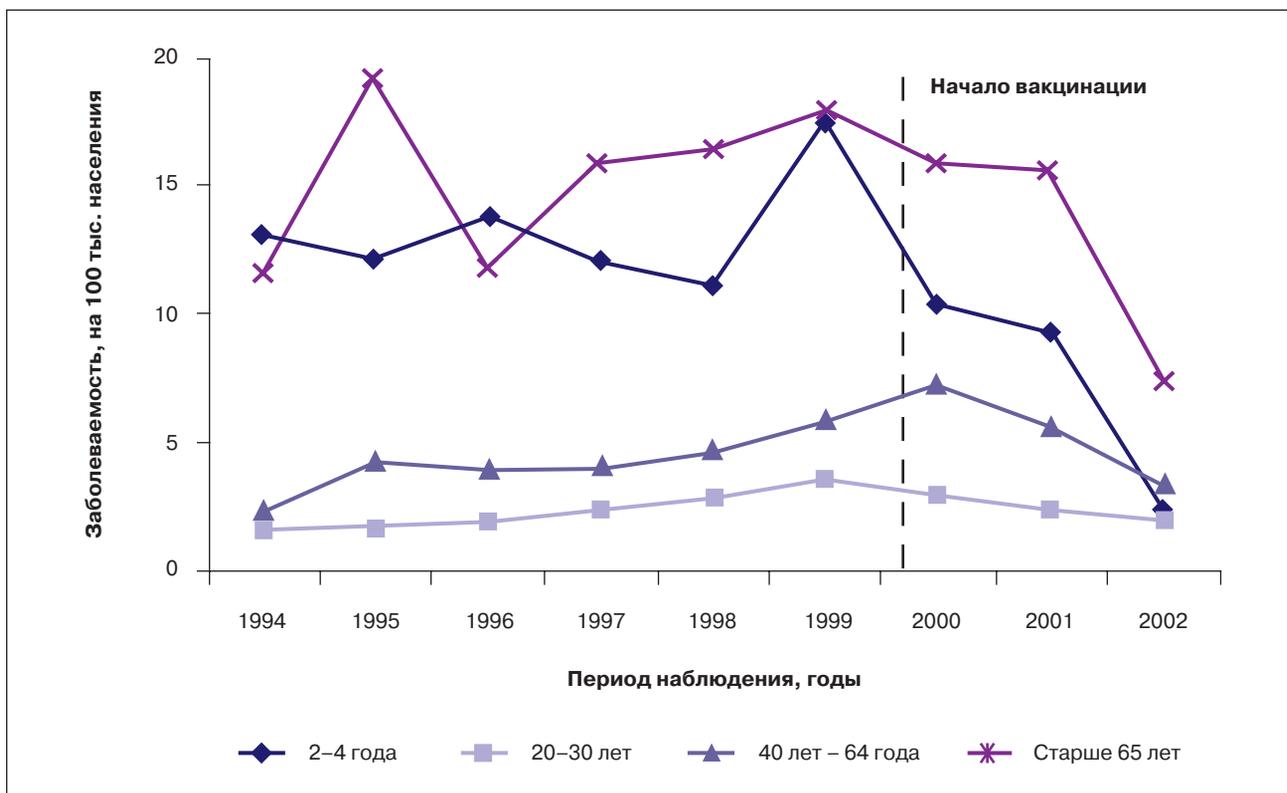


Примечание.

Прямая профилактика случаев инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ), вызванных вакцинными штаммами, в 2003 г.: (среднее число случаев ИПИ, вызванной вакцинными штаммами, у детей в возрасте до 5 лет в 1998–1999 гг.) × (охват ПКВ7 на 2003 г. при 3 введениях — 68,1%) × (эффективность ПКВ7 при ИПИ, вызванной вакцинными штаммами — 93,9%).

Опосредованная профилактика случаев ИПИ, вызванных вакцинными штаммами, в 2003 г.: (среднее число случаев ИПИ, вызванной вакцинными штаммами, по всем возрастным группам в 1998–1999 гг. — число случаев ИПИ, вызванной вакцинными штаммами, в 2003 г. по всем возрастным группам) — (число случаев ИПИ, вызванной вакцинными штаммами, непосредственно предотвращенных в 2003 г.).

Рис. 5. Ежегодная частота инвазивных форм пневмококковой инфекции, вызванных пневмококками, резистентными к макролидам, в разных возрастных группах (Атланта, 1994–2002 гг.) [15]

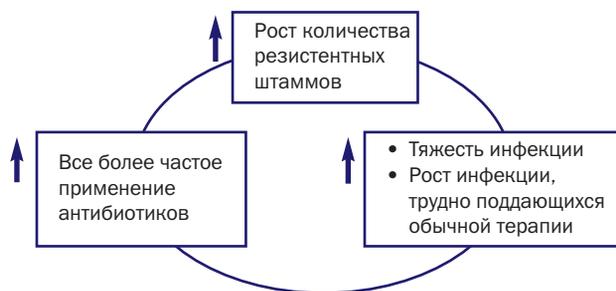


Кроме этого, вакцинация ПКВ7 позволяет решить проблему устойчивости пневмококка к антибиотикам, которая лежит в основе развития тяжелых форм пневмококковых заболеваний, трудно поддающихся лечению и приводящих к серьезным осложнениям и исходам. Как известно, к антибиотикорезистентным штаммам относятся пневмококки следующих серотипов: 6В, 9V, 14, 19F, 23F, 6А и 19А. Все перечисленные серотипы, кроме 6В, входят в состав ПКВ7 или считаются близкородственными с ними, поэтому вакцинация снижает носительство пневмококков, устойчивых к антибиотикам, и прекращает их распространение в обществе. При этом снижение заболеваемости, вызванной пневмококками, устойчивыми к антибиотикам, является достоверным как в группе прививаемых детей в возрасте до 2-х лет, так и среди детей других возрастных групп (рис. 5) [15].

В результате внедрения в национальные программы развитых стран универсальной иммунизации детей ПКВ7 достигнуто существенное снижение общего уровня пневмококковых заболеваний как среди вакцинированных детей, так и среди невакцинированных детей и взрослых; вакцинация также привела к снижению носительства пневмококков, в первую очередь, устойчивых к антибиотикам. Как следствие, существенно снизилась частота тяжелых форм пневмококковой инфекции, а значит, и потребность в частом применении антибиотиков, что способствовало уменьшению циркуляции антибиотикорезистентных штаммов пневмококка. Таким образом, вакцинопрофилактика прерывает порочный круг постоянного широкомасштабного роста резистентности пневмококка к антибиотикотерапии, что позволяет говорить о достижении контроля над пневмококковой заболеваемостью (рис. 6).

Таким образом, данные о влиянии 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины на распространение и заболеваемость различными формами пневмо-

Рис. 6. Порочный круг роста резистентности пневмококка к антибиотикотерапии (Намазова Л.С., 2007)



кокковой инфекции после ее включения в программу иммунизации некоторых стран позволили выйти за рамки той информации, что была получена в клинических исследованиях. В целом при включении в национальный календарь иммунизации разных стран ПКВ7 был продемонстрирован прямой эффект, заключающийся в значительном снижении пневмококковой заболеваемости вакцинированных младенцев, который был предсказан во время ранних клинических исследований. В то же время величина непрямого эффекта среди детей и взрослых, которые не получили вакцину, была неожиданно велика, и этот факт серьезно повлиял на экономическую эффективность вакцинации [6]. Становится понятным, что вакцинация ПКВ7 играет важную патогенетическую роль в прекращении носительства и предотвращении распространения пневмококковой инфекции, в том числе наиболее тяжелых ее форм, трудно поддающихся антибиотикотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO Global Immunization Vision and Strategy. Доступно на: www.who.int/vaccines/GIVS/english/Global_imm_data_EN.pdf.
2. UNICEF. Pneumonia the forgotten killer of children. Доступно на: www.unicef.org/publications/files/Pneumonia_The_Forgotten_Killer_of_Children.pdf.
3. Пневмококковая инфекция респираторной системы в детском возрасте. Практическое руководство для врачей / Под ред. Н.А. Гепле, А.Б. Малахова. — М., 2005. — С. 84.
4. Катосова Л.К. Этиология пневмоний: В кн: Острые пневмонии у детей / Под ред. В.К. Таточенко. — Чебоксары: Издательство Чувашского университета, 1994.
5. Weekly Epidemiological Record, № 12. — 2007. — № 82. — P. 93–104. Доступно на: www.who.int/wer.
6. Pneumococcal vaccines the impact of conjugate vaccine / ed. by G.R. Siber, K.P. Klugman, P.H. Makela. — ASM Press, 2008. — P. 450.
7. Eskola J., Kilpi T., Palmu A. et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media // N. Engl. J. Med. — 2001. — V. 344, № 6. — P. 403–409.
8. Black S., Shinefield H., Ling S. et al. Effectiveness of heptavalent-pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia // Pediatrics Infect. Dis. J. — 2002. — V. 21, № 9. — P. 810–815.
9. Black S., Shinefield H., Fireman B. et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children // Pediatrics Infect. Dis. J. — 2000. — V. 19, № 3. — P. 187–195.

10. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease, United States, 1998–2003 // MMWR. — 2005. — V. 54, № 36. — P. 893–897.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction — eight states, 1998–2005 // MMWR. — 2008. — V. 57, № 6. — P. 141–168.
12. Centers for Disease Control and Prevention, National Immunization Program, Record of the Advisory Committee on Immunization Practices. October 15–16 2003. Доступно на: www.cdc.gov/nip/ACIP/minutes.htm.
13. Black S., Shinefield H., Baxter R. et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente // Pediatrics Infect. Dis. J. — 2004. — V. 23, № 6. — P. 485–489.
14. Poehling K.A., Talbot T.R., Griffin M.R. et al. Invasive pneumococcal disease among young infants before and after pneumococcal conjugate vaccine introduction // JAMA. — 2006. — V. 295, № 14. — P. 1668–1674.
15. Stephens D.S., Zughair S.M., Whitney C.G. et al. Incidence of macrolide resistance in Streptococcus pneumoniae after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment // Lancet. — 2005. — V. 365, № 9462. — P. 855–863.

Р.Т. Сайгитов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Регулярное употребление молока и молочных продуктов и их влияние на минеральную плотность костной ткани у детей: систематический обзор

СТАТЬЯ ПОСВЯЩЕНА АНАЛИЗУ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ИМЕВШИХ ЦЕЛЮ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МОЛОКА И МОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ (ЙОГУРТ, СЫР), В ТОМ ЧИСЛЕ И ОБОГАЩЕННЫХ КАЛЬЦИЕМ, НА МИНЕРальную ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ (МПКТ) У ДЕТЕЙ. ПОКАЗАНО, ЧТО ВВЕДЕНИЕ В РАЦИОН ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ТАКИХ ПРОДУКТОВ ПРИВОДИТ В ТЕЧЕНИЕ 9–24 МЕС К ДОПОЛНИТЕЛЬНОМУ УВЕЛИЧЕНИЮ МПКТ. УКАЗАННОЕ СВОЙСТВО ОБОГАЩЕННЫХ КАЛЬЦИЕМ МОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ ВЫРАЖЕНО В БОЛЬШЕЙ СТЕПЕНИ, ЧЕМ ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ МОЛОКА В ОБЫЧНОМ (ПРИВЫЧНОМ) КОЛИЧЕСТВЕ. В УСЛОВИЯХ ОПТИМАЛЬНОГО ПИТАНИЯ, КОГДА ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ПОТРЕБНОСТЬ ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА В КАЛЬЦИИ ОБЕСПЕЧИВАЕТСЯ В ПОЛНОМ ОБЪЕМЕ ЗА СЧЕТ РЕГУЛЯРНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ МОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ, НЕОБХОДИМОСТЬ ВВЕДЕНИЯ В РАЦИОН ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ КОЛИЧЕСТВ МАКРОЭЛЕМЕНТА НЕ ДОКАЗАНА. КРОМЕ ТОГО, ПО ДАННЫМ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ДЕТЕЙ К УПОТРЕБЛЕНИЮ НЕКОТОРЫХ ПРОДУКТОВ, ПРОИЗВОДИМЫХ ИЗ МОЛОКА (НАПРИМЕР, ОБОГАЩЕННОГО КАЛЬЦИЕМ СЫРА), НЕДОСТАТОЧНО ВЫСОКАЯ. НАПРОТИВ, УПОТРЕБЛЕНИЕ МОЛОКА, В ТОМ ЧИСЛЕ АРОМАТИЗИРОВАННОГО, А ТАКЖЕ ЙОГУРТА, ПОЗВОЛЯЕТ СУЩЕСТВЕННО ПОВЫСИТЬ КОМПЛАЕНТНОСТЬ. ЭТО ПРЕДСТАВЛЯЕТСЯ ВАЖНЫМ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ У ДЕТЕЙ ЗДОРОВЬЕСОХРАНЯЮЩИХ ПИЩЕВЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ И ПРИВЫЧЕК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, МОЛОКО, МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ, КАЛЬЦИЙ, МИНЕРальНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ.

Контактная информация:

Сайгитов Руслан Темирсултанович,
доктор медицинских наук,
Научный центр здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 132-30-43
Статья поступила 01.10.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Молоко — ключевой элемент рационального питания ребенка первого года жизни. При расширении рациона ребенка и переходе к обычному питанию объем потребляемого молока, сначала грудного матери, а затем уже и животного происхождения неуклонно снижается. Постепенно изменяются пищевые привычки детей, у значительной части которых уже в начальных классах общеобразовательных учреждений на первый план выходит потребление соков и газированных неалкогольных напитков. В развитых странах за последние 25–30 лет отмечено значительное снижение потребления молочных продуктов, главным образом, цельного молока [1]. В частности, в Великобритании за период с 1975 г. по 2002/2003 гг. объемы потребления цельного молока снизились почти в 5 раз — с 2,7 л в неделю на одного человека до 0,6 л соответственно. Необходимо отме-

R.T. Saygitov

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

**Regular use of milk
and dairy products,
and its influence on bone
mineral density in children:
systematic review**

THIS ARTICLE IS DEDICATED TO THE ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS, STUDYING INFLUENCE OF MILK AND DAIRY PRODUCTS (YOGHURT, CHEESE), INCLUDING FORTIFIED WITH CALCIUM ONES, ON BONE MINERAL DENSITY (BMD) IN CHILDREN. IT WAS SHOWN THAT ADDITION OF SUCH PRODUCTS TO THE DIETARY INTAKE OF CHILDREN AND ADOLESCENTS IN 9–24 MONTHS LEADS TO ADDITIONAL INCREASE OF BMD. THIS PROPERTY EXPRESSED IN FORTIFIED FOODS MORE THEN IN MILK IN USUAL (HABITUAL) QUANTITY. IN CONDITIONS OF OPTIMAL NUTRITION, WHILE PHYSIOLOGICAL NEEDS OF CHILD'S ORGANISM IN CALCIUM IS PROVIDED OWING TO REGULAR USE OF DAIRY PRODUCTS, A NECESSITY OF ADDITION OF COMPLEMENTARY DOSES OF THIS MACROELEMENT TO THE DIETARY INTAKE IS NOT PROVED. BESIDES, THE DATA FROM CONTROLLED STUDIES SHOWED THAT ADHERENCE OF CHILDREN TO SOME DAIRY PRODUCTS (FORTIFIED CHEESE, FOR EXAMPLE), IS INADEQUATELY LOW. USE OF MILK, INCLUDING AROMATIZED ONE, AND YOGHURT, ALLOWS CONSIDERABLE INCREASING OF COMPLIANCE. IT'S IMPORTANT FOR FORMING OF WHOLESOME NUTRITIVE PREFERENCES AND HABITS IN CHILDREN.

KEY WORDS: CHILDREN, MILK, DAIRY PRODUCTS, CALCIUM, BONE MINERAL DENSITY.

тить, что снижение потребления цельного молока происходит отчасти за счет увеличения в рационе детей доли молочных продуктов — йогурта, сыра, творога. Так, в соответствии с представленной выше статистикой, в Великобритании доля цельного молока в рационе населения страны в 1975 г. составляла около 90% всего объема потребляемых молочных продуктов, в 2002/2003 гг. — лишь 28% [1]. Возможно именно такая «компенсация» определила лишь умеренное снижение содержания кальция в рационе семей Великобритании за указанный период — с 1064 до 932 мг или чуть более чем на 10% на 1 человека в день. Интересно, что содержание витамина D, известного кофактора процессов формирования кости, в рационе, напротив, увеличилось — с 2,84 до 3,26 мкг на 1 человека в день, тогда как содержание белка не изменилось. Кроме того, исследователями было отмечено, что минимальное потребление молока, кальция и витамина D наблюдается в семьях с 3 и более детьми (ниже на 15–17% по сравнению с полными семьями, имеющими 1 ребенка) [1]. В России содержание кальция в рационе детей также может быть недостаточным. Так, по некоторым выборочным данным, среднее содержание кальция в суточном рационе 5–6-летних детей составляет 680–760 мг, что, по мнению авторов исследований, почти на четверть ниже рекомендуемого уровня [2, 3]. По данным популяционного исследования Оглоблина Н.А., обеспеченность детей (1–17 лет) кальцием может быть еще ниже, составляя в среднем от 479 до 524 мг/сут. И это притом, что доля кальция, получаемая с молочными продуктами, составляет лишь около 45% его общего количества, потребляемого с пищей [4].

Одним из прямых следствий дефицита кальция в питании детей является недостаточная кальцификация костной ткани, далее — развитие остеопении, остеопороза и, как результат, высокий риск перелома костей. Особенно отчетливо данный факт продемонстрирован в группе детей, избегающих по тем или иным причинам (высокая чувствительность к белкам коровьего молока и пр.) употребления молока: их рацион содержит значительно меньше кальция, минеральная плотность кости у них также ниже, а риск перелома костей (даже при незначительной травме) выше, главным образом, в предпубертатный период [5–7]. Кроме того, по данным мета-анализа восьми исследований минеральная плотность костей у детей с переломом была ниже, чем у детей без перелома, сопоставимых с первыми по полу, возрасту, физической активности [8]. В исследовании L. Pires этот факт был не только подтвержден: дополнительно было обнаружено, что дети с переломом кости употребляли молока в объеме почти в 2 раза меньшем, чем дети группы контроля [9]. Именно это обстоятельство, по мнению J. Konstantynowicz и соавт., предопределило более чем 4-кратное увеличение риска перелома костей у девочек, но не у мальчиков [7]. Важно, что, по данным S. Khosla и соавт. (Рочестер, США, анализировался период с 1969–1971 по 1999–2001 гг.), пик частоты переломов костей предплечья в когорте лиц младше 35 лет приходился на возраст 11–14 лет у мальчиков (у 11–15% в год) и 8–11 лет у девочек (у 8–12% в год). Исследователи отметили, что за последние 30 лет риск переломов увеличился на 32% у лиц мужского пола и на 56% у лиц женского пола. Повозрастной анализ продемонстрировал, что указанная тенденция характерна только для детей [10]. Учитывая, что в США более 70% потребляемого с пищей кальция приходится на его «молочную» фракцию, снижение объема потребления именно данного продукта может предопределить развитие дефицита кальция у детей и, как следствие, высокий риск перелома костей. S. Khosla и соавт., обсуждая полученные результаты, ссылаясь на данные национальной статистики, отметили снижение за период с 1977–1978 по 1994–1996 гг. потребления молока девочками в возрасте 12–19 лет почти на 60% и, напротив, почти

двукратное увеличение потребления неалкогольных напитков. Вместе с тем снижения потребления кальция за этот период не произошло, хотя его среднее содержание в рационе по-прежнему оставалось ниже рекомендованного уровня [10].

Нельзя не отметить тот факт, что длительный дефицит кальция у детей и подростков может быть связан с высоким риском переломов костей в будущем, известно, что от 90 до 95% всего кальция в организме взрослого человека накапливается именно в подростковом возрасте [11]. Более того, по данным H. Kalkwarf и соавт. риск перелома у женщин младше 50 лет был связан с объемом молока, потребляемого в детстве, но не подростковом возрасте. Было показано, что в сравнении с женщинами, употреблявшими более одной порции (стакана) молока в день, риск перелома при употреблении менее одной порции в неделю в возрасте 5–12, но не 13–17 лет, был выше в 2 раза [12].

Следует подчеркнуть, что результаты когортных и поперечных (cross-sectional) исследований, а также анализ по типу случай-контроль могут быть искажены влиянием неучтенных исследователями «вмешивающихся» факторов (уровень физической активности, особенности питания и т.д.). Кроме того, положительные результаты отдельных исследований могут быть опровергнуты, причем неоднократно. На это указывают результаты последнего из опубликованных систематических обзоров, в котором был проанализирован весь спектр исследований (когортные, ретроспективные, наблюдательные и рандомизированные), направленных на изучение влияния потребления молока или молочных продуктов на состояние костной ткани [13]. По заключению авторов обзора опубликованные данные не поддерживают широко принятую позицию экспертов о важности регулярного употребления молока и молочных продуктов для повышения минерализации костной ткани детей и подростков. Более того, авторы подчеркнули, что на момент публикации обзора (2005 г.) имелись лишь ограниченные данные о влиянии молока и молочных продуктов на плотность минеральной кости у мальчиков, а также у детей в возрасте до 7 лет. Важно, что в опубликованных на сегодняшний день обзорах было учтено лишь незначительное число (не более 3 в каждом случае) рандомизированных контролируемых исследований эффективности регулярного употребления молока детьми и подростками [13–15]. Кроме того, авторы обзоров ссылались на результаты 2 рандомизированных исследований, дизайн которых при детальном анализе не позволяет рассматривать их как хорошо спланированные. В частности, исследование A. Fehily и соавт., хотя первоначально и было спланировано как рандомизированное (дети 7–9 лет основной группы получали дополнительно 190 мл молока в день в течение 2 лет), но не предполагало оценки плотности костной ткани. Этот аспект физического здоровья участников исследования был проанализирован дополнительно только через 12 лет после завершения протокола (различия в плотности костей предплечья в основной и контрольной группах обнаружены не были) [16]. Результаты еще одного относительно небольшого ($n = 31$) исследования, которые цитируются в обзоре A. Lanou и соавт. (2005), заставляют сомневаться в правомочности их использования. V. Matkovic и соавт. оценивали эффект регулярного употребления молока, а также приема карбоната кальция в течение 2 лет [17]. Вместе с тем из-за небольшого числа участников исследования (девочки 14 лет) в описании результатов авторы вынуждены были объединить результаты, полученные в группах детей, употреблявших молоко и таблетированный карбонат кальция. В исследовании не отмечено положительного влияния молока/кальция на показатель минеральной плотности кости. Как указывают авторы, вследствие недостаточной мощности статистического критерия.

Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют убедительные (воспроизведенные в других исследованиях и подвергнутые систематическому анализу) данные о положительном влиянии молока или молочных продуктов на такие специфические характеристики костной ткани, как ее плотность, содержание кальция на единицу ее площади/объема. Следовательно, существующее мнение о влиянии потребления молока на указанные показатели часто интуитивно или базируется на данных отдельных исследований, результаты которых требуют дополнительных подтверждений.

Ниже представлен анализ опубликованных результатов рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалась необходимость регулярного употребления молока для повышения минеральной плотности костной ткани и содержания в ней кальция. Основной поиск осуществлялся в базе данных PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, глубина поиска 1966–2008 гг.) по ключевым словам: «milk», «dairy product», «bone density», «mineral content». Кроме того, анализировались библиографические ссылки оригинальных статей и обзоров по теме. Дополнительный поиск проводился с помощью поисковой системы NIGMA (www.nigma.ru). В ходе поиска было обнаружено 11 публикаций, результаты рандомизированных контролируемых исследований, выполненных за период с 1995 по 2005 гг. [18–28].

Анализ дизайна исследований позволил выявить 3 варианта сравнения эффективности употребления молока. Первая группа — это исследования ($n = 3$), в которых изучалось преимущество регулярного употребления молока или молочных продуктов над привычным (обычным или по потребности) [20, 22, 27]. Вторая, наиболее многочисленная группа — исследования ($n = 6$), в которых изучалась эффективность регулярного употребления молока или молочных продуктов в объеме, позволяющем достичь рекомендуемого уровня содержания кальция (1200–1300 мг/сут) [18, 19, 21, 25, 28], либо обогащенного кальцием [23], по сравнению с привычным употреблением этой категории продуктов. И третий вариант сравнения ($n = 2$) — эффективность регулярного употребления молока, обогащенного кальцием, по сравнению с регулярным употреблением этого продукта, содержащего обычное количество кальция [24, 26].

Общая характеристика исследований представлена в таблице. Продолжительность исследований составила от 9 до 24 мес. В 7 из 11 исследований были включены только девочки, в остальных анализировали смешанную выборку. В исследованиях принимали участие, главным образом, дети и подростки в возрасте от 8 до 16 лет. Только в одном случае анализировалось изменение плотности костной ткани (при регулярном употреблении йогурта) у детей 3–5 лет [27]. Для 6 из 11 исследований было известно среднее содержание кальция в ежедневном рационе детей на момент включения в исследование — оно варьировалось от 418 до 934 мг/сут, т.е. в большинстве случаев было ниже уровня 800–1300 мг/сут, рекомендованного для детей и подростков в возрасте от 8 до 18 лет [29].

Преимущество регулярного (ежедневного) употребления молока или молочных продуктов (сыра и/или йогурта) было продемонстрировано во всех 3-х исследованиях, анализировавших в качестве контрольного показателя изменение костной ткани (ее плотности, содержание кальция) у детей и подростков (3–5, 12 и 15 лет) с обычным (привычным) рационом питания [20, 22, 27]. В исследовании J. Sadogan и соавт. дополнительное (связанное с регулярным употреблением молока) увеличение суммарного показателя минеральной плотности костной ткани составило 1,1% или около 9 г/см² за 18 мес ($p = 0,017$), общий показатель содержания минералов в костной ткани вырос на 2,9% или 37 г ($p = 0,035$) [20]. Кроме того, было отмечено, что увеличение плотности костной ткани не было однородным, и отмечалось

преимущественно в костях таза и нижних конечностей. В исследовании M. Merrilees и соавт. в результате 24-месячного регулярного употребления молока, сыра или йогурта минимальное увеличение минеральной плотности костной ткани отмечено в поясничных позвонках (L₂₋₄) — 1,8%, максимальное — в области трохантера (4,6%) и шейки бедренной кости (4,8%; во всех случаях $p < 0,05$) [22]. Статистически значимое увеличение минерального компонента костной ткани было отмечено только в области трохантера ($p < 0,05$). В исследовании M. He и соавт. уже при 9-месячном ежедневном употреблении йогурта (125 г) у детей в возрасте 3–5 лет отмечено дополнительное увеличение суммарного показателя минеральной плотности костной ткани — в среднем на 15 г/см² (95% доверительный интервал) [27]. По результатам 3-х исследований в основной группе детей (регулярное употребление молока/молочных продуктов) отмечено увеличение потребления кальция до 1125–1160 мг/сут [20, 22, 27]. Кроме того, установлено увеличение потребления белка, фосфора, магния, цинка и витамина B₂ [20, 22, 27].

Анализ результатов второй группы исследований, описанной выше, позволяет получить представление о том, связано ли увеличение количества кальция, потребляемого с молоком и/или молочными продуктами (путем наращивания их объема, либо их обогащения кальцием), с дополнительным приростом денситометрических характеристик костной ткани. Согласно данным G. Chan и соавт., ежедневное употребление молочных продуктов в объеме, позволяющем достичь содержания кальция в рационе в количестве около 1200 мг/сут, сопровождалось дополнительным (в сравнении с обычным питанием) увеличением суммарного показателя минеральной плотности костной ткани в среднем на 6,6% за 12 мес исследования [18]. Минерализация костной ткани, опять же, была неодинаковой; статистически значимое увеличение минеральной плотности костной ткани было отмечено при абсорбциометрии поясничных позвонков — в среднем на 9,9%, но не шейки бедренной кости и лучевой кости. Дополнительное статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение суммарной минеральной плотности костной ткани в результате употребления достаточного по содержанию кальция объема молочных продуктов обнаружено также в исследовании E. Renner и соавт. (кальция до 1200 мг/сут) — в среднем на 1,7 г/м², X. Du и соавт. (кальция до 650 мг/сут) — на 3,1% или 22 г/м², S. Cheng и соавт. (кальция до 1400 мг/сут) — на 1,5% (больше у детей с уровнем приверженности > 50%), E. Lau и соавт. (кальция до 650 мг/сут) на 0,7% [21, 23, 25, 28]. Кроме того, в последнем исследовании увеличение количества потребляемого кальция до 1300 мг/сут приводило к большему увеличению не только суммарной минеральной плотности, но и минеральной плотности проксимальной части бедренной кости — на 1,1%, поясничных позвонков — на 1,4% [25]. Только в одном исследовании увеличение потребляемого с молочными продуктами кальция с 728 мг/сут (в контрольной группе) до 1200 мг/сут в течение 12 мес не сопровождалось дополнительным увеличением плотности костной ткани и содержанием в ней минерального компонента [19]. В двух исследованиях было отмечено увеличение к концу исследования потребления кальция и фосфора, а также белка и витамина D [18, 23]. Следует подчеркнуть, что приверженность детей к длительному употреблению некоторых продуктов (в частности, сыра) может быть невысокой и, напротив, достаточной (85–95%) при включении в рацион цельного и/или ароматизированного молока, а также йогурта [23, 24, 27, 28].

Как уже отмечалось выше, необходимость обогащения кальцием регулярно употребляемого молока была изучена в двух плацебоконтролируемых исследованиях [24, 26]. В исследовании M. Gibbons и соавт. дети в возрасте 8–10 лет контрольной группы ежедневно употребляли молоко, содержа-



DANONE

Растишка®

ПОМОЖЕТ СНИЗИТЬ
РИСК ДЕФИЦИТА
ЙОДА И КАЛЬЦИЯ!



Каждый второй ребенок в России испытывает дефицит йода и кальция, важных для здорового роста.*

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

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

Растишка. Новая формула здорового роста.

Разработано совместно с ГУ НИИ питания Российской академии медицинских наук.

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



Таблица. Общая характеристика рандомизированных контролируемых исследований влияния молока и/или молочных продуктов на минерализацию костной ткани детей и подростков

Исследование	Страна	Продукт	Длительность исследования, мес	Участники, абс.*	Женский пол, %	Возраст, годы	Са в рационе, мг/сут
Вариант сравнения 1:							
Cadogan J. [20]	Англия	Молоко	18	82	100	12	739
Merrilees M. [22]	Новая Зеландия	Молоко, сыр, йогурт	24	91	100	15	–
He M. [27]	Китай	Йогурт	9	402	46	3–5	–
Вариант сравнения 2:							
Chan G. [18]	США	Молочные продукты	12	46	100	11	728
Solomons N. [19]	Гватемала	Молочные продукты	12	22	100	–	728
Renner E. [21]	Германия	Молочные продукты	–	–	м/д	15–16	–
Du X. [23]	Китай	Молоко	24	497	100	10	418
Lau E. [25]	Китай	Сухое молоко	18	344	м/д	9–10	–
Cheng S. [28]	Финляндия	Йогурт (4 мес) + сыр (20 мес)	24	84	100	10–12	706
Вариант сравнения 3:							
Gibbons M. [24]	Новая Зеландия	Сухое молоко	18	154	51	8–10	934
Courteix D. [26]	Франция	Сухое молоко	12	113	100	–	–

Примечание.

* — число участников, завершивших исследование;

м/д — в исследовании анализировалась смешанная выборка (мальчики/девочки).

щее дополнительно 400 мг кальция, дети основной группы — молоко, содержащее в суточной порции 1200 мг кальция [24]. Необходимо отметить, что таким образом в рационе детей контрольной группы содержание кальция соответствовало рекомендуемому уровню (~1400 мг/сут). Соответственно, в исследовании проверялась гипотеза о положительном эффекте избыточного потребления кальция (> 2000 мг/сут) при нормальном его содержании в рационе. В результате через 18 мес наблюдения дополнительного увеличения минеральной плотности костной ткани (суммарной, поясничных позвонков, бедренной кости) зафиксировано не было [24]. В исследовании D. Courteix и соавт. был проанализирован эффект употребления обогащенного кальцием молока и/или повышенной физической активности (+7,2 ч в неделю в сравнении с 1,2 ч в контрольной группе) [26]. Дети, включенные в исследование, были рандомизированы в 4 группы: 1-я — регулярное употребление молока с обычным содержанием кальция (+400 мг/сут) и обычная физическая нагрузка; 2-я — регулярное употребление молока, обогащенного кальцием (+1200 мг/сут), и обычная физическая нагрузка; 3-я — регулярное употребление молока с обычным содержанием кальция и повышенная физическая нагрузка; 4-я — регулярное употребление молока, обогащенного кальцием, и повышенная физическая нагрузка. В результате исследования было отмечено, что увеличение минеральной плотности костной ткани, по сравнению с детьми 1-й группы, произошло только в группе детей, у которых регулярное употребление обогащенного кальцием молока сочеталось с физической нагрузкой (4-я группа). У детей этой группы отмечено повышение суммарной минеральной плотности костной ткани — в среднем на 6,3% ($p < 0,05$). Кроме того, из 6 точек костной ткани различной локализации, увеличение минеральной плотности отмечено только для поясничных позвонков (+11%; $p < 0,05$) и шейки бедренной кости (+8,2%; $p < 0,02$). Во 2-й и 3-й группах детей изменение характеристик костной ткани было сопоставимо с таковым в контрольной группе,

т.е. был повторен результат исследования M. Gibbons и соавт. [24].

Дополнительного обсуждения требует величина прироста минеральной плотности костной ткани, связанного с регулярным употреблением молока и/или молочных продуктов. В большинстве рандомизированных исследований, представленных выше, отмечался небольшой прирост плотности костной ткани — часто на 1–3%. Достаточно ли этого для того, чтобы добиться снижения риска перелома костей уже в детском возрасте? Интересно, что по данным многочисленных исследований, у детей с переломом костей показатель минеральной плотности костной ткани был ниже, чем у детей без перелома на 1–4% [30, 31]. Эти наблюдения были суммированы в рамках мета-анализа, в результате которого было подтверждено, что эти различия невелики — стандартизированное различие средних данного параметра в единицах стандартного отклонения составило -0,32 (-0,43; -0,21), что при переводе в абсолютные значения предположительно соответствует различию в 15–20 мг/см² [8]. Тем не менее даже такое небольшое снижение (отставание в приросте) минеральной плотности костной ткани способно предопределить дополнительный (+50–60%) риск перелома костей у детей [30, 31]. Отсроченный эффект (минерализация костной ткани, снижение риска переломов и т.д.) регулярного употребления молока и молочных продуктов, в том числе и обогащенных кальцием, требует дополнительного изучения и пока не нашло своего подтверждения.

К сожалению, в России рандомизированные контролируемые исследования по оценке влияния регулярного употребления молока и/или молочных продуктов на показатели минерализации костной ткани не проводились. В отдельных исследованиях с открытым дизайном были отмечены положительные тенденции в изменении денситометрических показателей костной ткани у детей при регулярном употреблении молочных продуктов. В частности, позитивные изменения характеристик костной ткани были зафиксированы у

детей в возрасте 3–12 лет, наблюдавшихся по поводу переломов костей, при употреблении творога «Растишка» (Данон) [32]. В другом исследовании регулярное в течение 6 мес употребление детьми в возрасте 5–6 лет обогащенного кальцием и витамином D йогурта этой же торговой марки в объеме 180 мл/сут (+432 мг кальция при среднесуточном его содержании в рационе питания 570 мг/сут) приводило к увеличению прочности кости (оценивалось по значению Z-score), по сравнению с детьми контрольной группы (обычный рацион питания) [33].

Результаты контролируемых исследований, суммированные в настоящем обзоре, указывают на необходимость внедрения государственных программ, направленных на включение в рацион детей достаточных по объему и содержанию кальция молока и молочных продуктов. Только в рамках таких программ возможно целенаправленное формирование у детей здоровьесохраняющих пищевых предпочтений и привычек, так как даже для достижения такого частного результата употребления молока, как повышение минеральной плотности костной ткани на 1–3% требуется от 1 до 2 лет. В «обычных» условиях приверженность к регулярному (ежедневному)

употреблению молока демонстрирует лишь менее половины детей нашей страны. Остальные же употребляют его периодически (около 40% — несколько раз в неделю/месяц), эпизодически (несколько раз в год) или вообще не употребляют (около 5%) [4].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время результаты рандомизированных контролируемых исследований позволяют утверждать, что регулярное (ежедневное) употребление молока или молочных продуктов (йогурт, сыр), содержащих как обычное количество кальция, так и обогащенных им, сопровождается дополнительным увеличением минеральной плотности костной ткани. Для уточнения, имеет ли преимущество регулярное употребление молока/молочных продуктов, обогащенных кальцием, над аналогичным режимом употребления этих продуктов при обычном содержании кальция, требуется проведение дополнительных исследований. В условиях оптимального питания, когда физиологическая потребность детского организма в кальции обеспечивается в полном объеме за счет регулярного потребления молочных продуктов, необходимость введения в рацион дополнительных количеств макроэлемента не доказана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Family Food in 2002–03. National Statistics Publication by DEFRA. — London, 2004. Доступно на: <http://statistics.defra.gov.uk>.
2. Никонов Б.И., Гурвич В.Б., Лаврентьев А.Н. и др. Питание и некоторые показатели пищевого статуса населения Свердловской области. Доступно на: <http://www.ocsen.ru>.
3. Вишневецкая Т.Ю., Горелова Ж.Ю., Макарова А.Ю. Питание в организованных детских коллективах и его влияние на физическое развитие и физическую работоспособность детей 6-летнего возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 132–136.
4. Оглобин Н.А. Оценка факторов риска развития алиментарно-зависимого остеопороза у различных групп населения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — С. 12.
5. Goulding A., Rockell J.E., Black R.E. et al. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures // J. Am. Diet. Assoc. — 2004. — V. 104, № 2. — P. 250–253.
6. Matlik L., Savaiano D., McCabe G. et al. Perceived milk intolerance is related to bone mineral content in 10- to 13-year-old female adolescents // Pediatrics. — 2007. — V. 120, № 3. — P. 669–677.
7. Konstanynowicz J., Nguyen T.V., Kaczmarek M. et al. Fractures during growth: potential role of a milk-free diet // Osteoporos Int. — 2007. — V. 18, № 12. — P. 1601–1607.
8. Clark E.M., Tobias J.H., Ness A.R. Association between bone density and fractures in children: a systematic review and meta-analysis // Pediatrics. — 2006. — V. 117, № 2. — P. 291–297.
9. Pires L.A., Souza A.C., Laitano O., Meyer F. Bone mineral density, milk intake and physical activity in boys who suffered forearm fractures // J. Pediatr. (Rio J). — 2005. — V. 81, № 4. — P. 332–336.
10. Khosla S., Melton L.J., Dekutoski M.B. et al. Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years: a population-based study // JAMA. — 2003. — V. 290, № 11. — P. 1479–1485.
11. Teegarden D., Proulx W.R., Martin B.R. et al. Peak bone mass in young women // J. Bone Miner. Res. — 1995. — V. 10, № 5. — P. 711–715.
12. Kalkwarf H.J., Khoury J.C., Lanphear B.P. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women // Am. J. Clin. Nutr. — 2003. — V. 77, № 1. — P. 257–265.
13. Lanou J.A., Berkow E.S., Barnard D.N. Calcium, dairy products, and bone health in children and young adults: a reevaluation of the evidence // Pediatrics. — 2005. — № 115. — P. 736–743.
14. Heaney P.R. Calcium, dairy products and osteoporosis // J. Am. College Nutr. — 2000. — V. 19, № 2. — P. 83–99.
15. Weinsier L.R., Krumdieck L.C. Dairy foods and bone health: examination of the evidence // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — № 72. — P. 681–689.
16. Fehily A.M., Coles R.J., Evans W.D., Elwood P.C. Factors affecting bone density in young adults // Am. J. Clin. Nutr. — 1992. — V. 56, № 3. — P. 579–586.
17. Matkovic V., Fontana D., Tominac C. et al. Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females // Am. J. Clin. Nutr. — 1990. — V. 52, № 5. — P. 878–888.
18. Chan G.M., Hoffman K., McMurry M. Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls // J. Pediatr. — 1995. — V. 126, № 4. — P. 551–556.
19. Solomons N.W. The effects of dairy products on body composition, bone mineralization, and weight in adolescent girls // Nutr. Rev. — 1996. — V. 54, № 2. — P. 64–65.
20. Cadogan J., Eastell R., Jones N., Barker M.E. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial // BMJ. — 1997. — V. 315, № 7118. — P. 1255–1260.
21. Renner E., Hermes M., Stracke H. Bone mineral density of adolescents as affected by calcium intake through milk and milk products // Int. Dairy J. — 1998. — V. 8, № 9. — P. 759–764.
22. Merrilees M.J., Smart E.J., Gilchrist N.L. et al. Effects of dairy food supplements on bone mineral density in teenage girls // Eur. J. Nutr. — 2000. — V. 39, № 6. — P. 256–262.
23. Du X., Zhu K., Trube A. et al. School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10–12 years in Beijing // Br. J. Nutr. — 2004. — V. 92, № 1. — P. 159–168.
24. Gibbons M.J., Gilchrist N.L., Frampton C. et al. The effects of a high calcium dairy food on bone health in pre-pubertal children in New Zealand // Asia Pac. J. Clin. Nutr. — 2004. — V. 13, № 4. — P. 341–347.
25. Lau E.M., Lynn H., Chan Y.H. et al. Benefits of milk powder supplementation on bone accretion in Chinese children // Osteoporos Int. — 2004. — V. 15, № 8. — P. 654–658.
26. Courteix D., Jaffré C., Lespessailles E., Benhamou L. Cumulative effects of calcium supplementation and physical activity on bone accretion in premenarchal children: a double-blind randomised placebo-controlled trial // Int. J. Sports Med. — 2005. — V. 26, № 5. — P. 332–338.
27. He M., Yang Y.X., Han H. et al. Effects of yogurt supplementation on the growth of preschool children in Beijing suburbs // Biomed Environ Sci. — 2005. — V. 18, № 3. — P. 192–197.
28. Cheng S., Lyytikäinen A., Kroger H. et al. Effects of calcium, dairy product, and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10–12-y-old girls: a 2-y randomized trial // Am. J. Clin. Nutr. — 2005. — V. 82, № 5. — P. 1115–1126.
29. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. — Washington: National Academy Press; 1997.
30. Ma D., Jones G. The association between bone mineral density, metacarpal morphometry, and upper limb fractures in children: a population-based case-control study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — V. 88, № 4. — P. 1486–1491.
31. Flynn J., Foley S., Jones G. Can BMD assessed by DXA at age 8 predict fracture risk in boys and girls during puberty? an eight-year prospective study // J. Bone Miner. Res. — 2007. — V. 22, № 9. — P. 1463–1467.
32. Балева Л.С., Гаврикова Д.В., Денисова С.Н. и др. Результаты изучения эффективности использования творога «Растишка» в питании больных детей // Лечащий врач. — 2003. — № 1. — С. 58–60.
33. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Дефицит кальция — возможности пищевой коррекции у дошкольников // Consilium medicum. Педиатрия. — 2007. — № 1. — С. 80–83.

А.В. Горелов, Д.В. Усенко

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва

Ротавирусная инфекция у детей

РОТАВИРУСЫ — ОДНА ИЗ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ ПРИЧИН ОСТРЫХ ГАСТРОЭНТЕРИТОВ У ДЕТЕЙ, ОСОБЕННО РАННЕГО ВОЗРАСТА. В ОБЗОРЕ ЛИТЕРАТУРЫ ПРЕДСТАВЛЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ПО ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗУ И ТЕРАПИИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ. ПОКАЗАНО, ЧТО ОСНОВНЫМИ МЕТОДАМИ ЛЕЧЕНИЯ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ЯВЛЯЮТСЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ (ДИОКТАЭДРИЧЕСКОГО СМЕКТИТА В УВЕЛИЧЕННОЙ ВОЗРАСТНОЙ ДОЗЕ) И ПРОВЕДЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНОЙ РЕГИДРАТАЦИИ, ЧТО ПОЗВОЛЯЕТ СОКРАТИТЬ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СНИЗИТЬ РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ И ВНУТРИБОЛЬНИЧНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ЛЕЧЕНИЕ, ДИОКТАЭДРИЧЕСКИЙ СМЕКТИТ.

Контактная информация:

Горелов Александр Васильевич,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий клиническим отделением
инфекционной патологии ЦНИИ
эпидемиологии

Адрес: 111123, Москва,
ул. Новогиреевская, д. 3а,
тел. (495) 672-11-58

Статья поступила 08.09.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

78

Одной из важнейших проблем педиатрической практики, не теряющей своей актуальности и в настоящее время, являются острые кишечные инфекции (ОКИ). По данным ВОЗ, заболеваемость детей дошкольного возраста в развивающихся странах достигает более 1 млрд эпизодов в год. Ежедневно на планете регистрируют около 11 млн новых случаев ОКИ. По данным официальной статистики в нашей стране ежегодная заболеваемость ОКИ составляет 600–800 тыс. случаев. Однако не вызывает сомнения, что это лишь «вершина айсберга», так как большое число эпизодов ОКИ протекает в легкой форме и родители больных детей предпочитают заниматься самолечением. Именно эта категория пациентов нередко обращается за помощью в поздние сроки заболевания, в более тяжелом состоянии и с различными осложнениями. Но не только высокая заболеваемость и повсеместная распространенность заставляют постоянно держать в центре внимания проблему ОКИ. Общеизвестно, что перенесенные в детстве ОКИ являются одним из факторов формирования хронической патологии желудочно-кишечного тракта (в т.ч. синдрома раздраженной кишки), нарушения гармоничного развития ребенка, снижения иммунологической резистентности.

За последние десятилетия существенно изменилась этиологическая структура ОКИ во всем мире. Так, если в первой половине XX века ведущая роль принадлежала бактериальным возбудителям, то в последние годы отмечается отчетливое доминирование вирусных инфекций. Во многом это обусловлено глобальными достижениями медицины в XX веке: разработкой и внедрением в широкую практику антибактериальной терапии; появлением новых высокочувствительных и высокоспецифичных методов лабораторной диагностики, позволяющих идентифицировать этиологию ОКИ. В настоящее время 50–80% ОКИ у детей как в развитых, так и развивающихся странах, вызываются вирусами. Вирусные диареи вызывают такие инфекционные агенты, как ротавирусы, аденовирусы, калицивирусы, саповирусы, торавирусы, коронавирусы и др. По данным многочисленных зарубежных исследований,

A.V. Gorelov, D.V. Usenko

Central research Institute of Epidemiology, Moscow

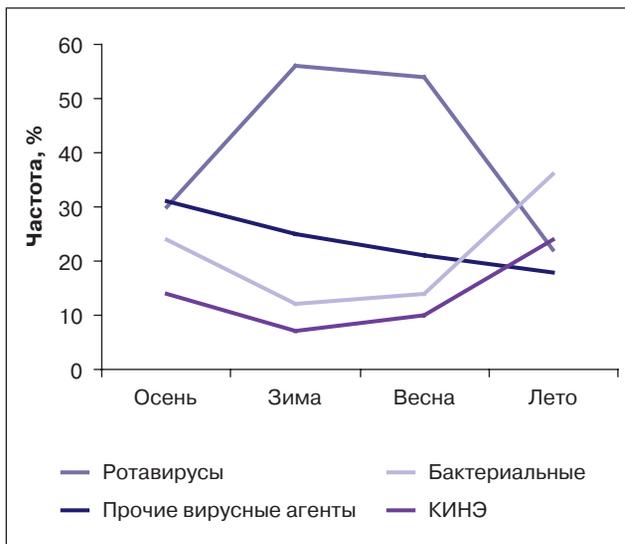
Rotavirus infection in children

ROTA VIRUS — ONE OF THE MOST FREQUENT REASONS OF ACUTE GASTROENTERITIS IN CHILDREN, ESPECIALLY IN YOUNGER AGE. THE MODERN CONCEPTION OF EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS AND TREATMENT OF ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN ARE PRESENTED IN THIS LITERATURE REVIEW. BASIC METHODS OF TREATMENT OF ROTAVIRAL INFECTION IN PRESENT TIME ARE APPLICATION OF ENTEROSORBENTS (SMECTITE IN DOUBLED AGE-SPECIFIC DOSE) AND ORAL REGIDRATATION, WHICH CAN REDUCE DURATION OF DISEASE, DECREASE THE RISK OF COMPLICATIONS AND INTRAHOSPITAL INFECTIONS.

KEY WORDS: CHILDREN, ROTAVIRUS INFECTION, TREATMENT, SMECTITE.

лидирующие позиции среди них занимают ротавирусная инфекция и норовирусная инфекция 2 генотипа. Ежегодно во всем мире отмечается более 110 млн случаев ротавирусного гастроэнтерита, при этом лишь 25 млн заболевших обращаются за медицинской помощью, из них 2 млн детей госпитализируются в стационар. Несмотря на достижения современной медицины, количество летальных исходов в последние годы при ротавирусной инфекции достигает 352–611 тыс. случаев, из которых более 80% регистрируется в странах Азии и Африки (район Сахары) [1]. За последние 15 лет частота ротавирусной инфекции увеличилась почти в 2 раза — с 22% среди причин госпитализации детей по поводу острого гастроэнтерита в 1986–1999 гг. до 39% — в 2000–2004 гг. [2]. Похожая ситуация отмечается и в России. Так, по результатам исследования, проведенного в 2002–2004 гг. в г. Москве с использованием ПЦР-диагностики, у 50,4% детей с ОКИ были выявлены вирусные агенты, в том числе: ротавирусы группы А в виде моноинфекции идентифицированы в 32,1% случаев, ротавирусы группы С — 0,6%, норовирусы — 11,9%, аденовирусы — 4,3%, астровирусы — 1,3%, саповирусы — 0,2%, а в 9,2% — заболевание было вызвано одновременно несколькими вирусными агентами [3]. Наиболее часто ротавирусная диарея регистрируется в возрастной группе от 6 до 12 мес, особенно у детей, находящихся на искусственном вскармливании [4, 5]. Такая четкая зависимость от возраста является одной из отличительных особенностей ротавирусной инфекции среди большого количества других заболеваний. Эта инфекция регистрируется также у новорожденных, но не всегда сопровождается у них клиническими проявлениями, возможно, вследствие грудного вскармливания и пассивного переноса материнских антител или инфицирования штаммами со сниженной вирулентностью [6, 7]. Высокая контагиозность ротавирусной инфекции и стабильность возбудителя во внешней среде представляют большую проблему для учреждений здравоохранения, имеется много сообщений о внутрибольничном инфицировании в среднем в 27% случаев госпитализации в развитых и 32% — развивающихся странах [1]. У детей и взрослых ротавирусная инфекция протекает в виде спорадических случаев, локальных групповых заболеваний, вспышек и имеет широкое распространение. Спорадические случаи заболевания регистрируются в течение всего года, однако большинство больных выявляется в зимне-весенний период, в отличие от летне-осеннего, когда в качестве причины кишечной инфекции часто выступают другие инфекционные агенты [8]. В странах с умеренным климатом максимальная заболеваемость регистрируется зимой. Данные по Испании, Франции, Великобритании, Нидерландам, Финляндии показывают, что максимум частоты ротавирусной диареи перемещается по Европе по мере продвижения зимы. В США ротавирусная диарея также имеет сезонный максимум: на юго-западе — между октябрём и декабрем и на северо-востоке в течение зимы [9, 10]. В Москве в последние годы около 75% случаев ротавирусного гастроэнтерита регистрируется в зимне-весенний период (рис. 1) [11]. При этом стоит признать необоснованной тактику отказа от проведения обязательной лабораторной диагностики ротавирусной инфекции в летнее время, учитывая то, что ее доля в этиологической структуре ОКИ в этот период может достигать 20–22%.

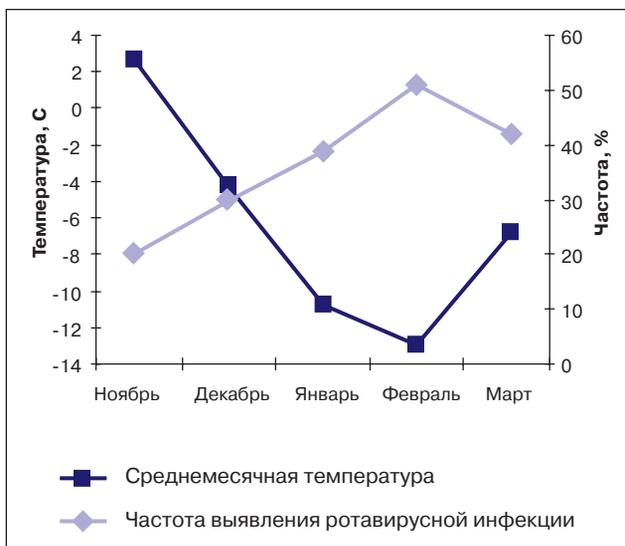
Рис. 1. Сезонность ОКИ у детей, проживающих в г. Москве



Примечание.

КИНЭ — кишечные инфекции неустановленной этиологии.

Рис. 2. Динамика частоты выявления ротавирусной инфекции в зависимости от среднемесячной температуры воздуха (Москва, ноябрь 2005 г. — март 2006 г.)



Нами было проведено сопоставление динамики среднемесячной температуры (с ноября 2005 г. по март 2006 г.; данные Росгидрометцентра) и частоты выявления ротавирусной инфекции (рис. 2). Как видно из представленного графика, при температуре окружающей среды -8°C и ниже резко возрастает число детей, заболевших ротавирусной инфекцией.

Несмотря на более чем 35-летнюю историю изучения ротавирусной инфекции, до настоящего времени не раскрыты все детали ее патогенеза. Многие годы главным механизмом развития диареи считалось формирование синдрома мальабсорбции вследствие поражения эпителиальных клеток слизистой тонкого кишечника, замещения их незрелыми и функционально «неполноценными» клетками, что приводило к нарушению расщепления углеводов. Оставшиеся нерасщепленными вещества,

обладающие высокой осмотической активностью, вызывают нарушение реабсорбции воды, электролитов и развитие диареи.

В настоящее время не вызывает сомнения многофакторность патогенеза развития диареи при ротавирусной инфекции, в котором, помимо механизма вторичной мальабсорбции, в результате деструкции энтероцитов и ишемии ворсин участвует и мощный секреторный компонент, обусловленный повышением уровня простагландина E_2 [12, 13]. В тоже время отмечено, что в экспериментальных моделях ротавирусной инфекции у животных отсутствовала корреляция между степенью поражения слизистой оболочки кишечника и выраженностью диареи, что стимулировало поиск других механизмов индукции поноса. Наибольшее внимание ученых в этой связи привлек первый вирусный энтеротоксин — неструктурный гликопротеин NSP4, входящий в геном ротавируса [14]. Было показано, что как вирусный NSP4, так и его фрагмент, состоящий из 112–175 аминокислот, или синтетический NSP4-пептид оказывают энтеротоксинподобное действие и вызывают развитие диареи у мышей [15, 16]. Благодаря паракринному механизму действия NSP4-белка диарея развивается в отсутствие выраженного повреждения эпителиального слоя слизистой оболочки. NSP4 специфично связывается с неопознанным клеточным рецептором, вызывая активацию Ca^{2+} -транспортерных систем, повышая его выход из внутриклеточного депо [17, 18]. Внутриклеточная экспрессия NSP4 приводит к нарушению структур межклеточных «плотных контактов» и увеличивает концентрацию филаментозного актина, что снижает барьерную функцию слизистой и повышает парацеллюлярную проницаемость [19]. Помимо этого, целью NSP4-белка могут быть и клетки крипт, где он вызывает секрецию хлоридов, взаимодействуя с кальций-зависимыми ионными каналами, что также повышает экскрецию жидкости [20]. Важное значение в развитии диареи при ротавирусной инфекции имеет влияние NSP4 на нервную систему кишечника, которое подобно воздействию холерного токсина [12]. Эти данные имеют большое значение для разработки препаратов для лечения ротавирусного гастроэнтерита, поскольку в эксперименте было показано снижение трансмембранной проницаемости энтероцитов при ротавирусной диарее у мышей на фоне блокады местными анестетиками (лидокаин) [21].

Долгие годы считалось, что ротавирусная инфекция имеет только кишечные проявления, поражая лишь слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Однако уже с 1978 г. в литературе появились сообщения о внекишечных проявлениях ротавирусной инфекции, в том числе поражении центральной нервной системы (судороги), развитии инвагинации кишечника, эритемы, поражения сердца и повышении активности печеночных трансаминаз [22].

До настоящего времени обсуждается вопрос участия ротавирусов в возникновении респираторных (катаральных) симптомов у детей. Ранее было показано достоверно более высокая частота респираторных симптомов у детей с ротавирусным гастроэнтеритом в отличие от ОКИ другой этиологии. При этом у 24% детей, с подтвержденной ротавирусной инфекцией респираторные симптомы появлялись раньше гастроинтестинальных [23]. Не менее интересными представляются данные исследования, в котором проводилась детекция ротавируса в трахеобронхиальном секрете у детей с острой пневмонией.

В ходе обследования у 16 (27%) больных был обнаружен ротавирус в дыхательных путях, несмотря на то, что лишь у 6 пациентов имелись данные о ранее перенесенной кишечной инфекции [24]. Несмотря на эти сведения, многие исследователи ставят под сомнение возможность воздушно-капельной передачи ротавируса, объясняя полученные результаты попаданием вируса в дыхательные пути при рвоте, являющейся одним из основных симптомов ротавирусного гастроэнтерита.

Свидетельством поражения печени при ротавирусной инфекции является не только повышение активности печеночных ферментов в плазме крови, но и обнаружение наличия вируса и его активная репликация в ткани печени [25, 26]. Возможность поражения центральной нервной системы при ротавирусном гастроэнтерите была подтверждена обнаружением РНК вируса в спинномозговой жидкости методом ПЦР (возможность контаминации образцов была исключена) [27]. При этом РНК вируса, выделенного из фекалий и спинномозговой жидкости детей, была идентична вирусам, циркулировавшим в это время в популяции [28].

Помимо указанных выше внекишечных проявлений ротавирусной инфекции, сообщается об обнаружении ротавируса в ткани миокарда, поджелудочной железы, селезенки, почек и надпочечников у двух из трех детей, погибших от ротавирусной инфекции [29].

Учитывая приведенные выше данные, можно сказать, что парадигма ротавирусной инфекции как локализованного, ограниченного только поражением слизистой оболочки тонкого кишечника, заболевания требует переоценки с учетом возможности ее генерализованного течения, а также формирования внекишечных очагов. Основным доказательством возможности генерализации ротавирусной инфекции является демонстрация вiremии у детей с ротавирусным гастроэнтеритом в исследованиях последних лет. В 2003 г. впервые было показано, что у 66% детей с ОКИ ротавирусной этиологии в сыворотке крови выявлялся антиген, а у 50% — РНК вируса [30]. Применение ПЦР в режиме реального времени для детекции РНК-вируса с последующим секвенированием показало, что, по крайней мере, два различных G серотипа (G1 и G4) способны вызывать виремию.

В исследовании, проведенном в 2005 г., частота обнаружения антигена ротавируса в сыворотке крови была достоверно выше в группе детей с ротавирусным гастроэнтеритом, чем у больных с ОКИ другой этиологии (43 и 2% соответственно) [31]. При этом была установлена корреляция между высоким уровнем антигена и РНК вируса в сыворотке крови, а также тяжестью заболевания. Высокие серологические уровни антигена чаще наблюдались при первичном инфицировании, когда титры антиротавирусного IgG были ниже в сравнении с повторными случаями заболевания.

Наиболее убедительные данные о развитии вiremии при ротавирусной инфекции были получены в 2007 г. [32]. В ходе обследования 57 детей было установлено, что у 90% больных с наличием ротавируса в фекалиях, развивалась антигенемия. В тоже время в группе контроля (45 детей с ОКИ неротавирусной этиологии) не было ни одного случая обнаружения вируса в фекалиях или его антигена в сыворотке. Дальнейшее наблюдение выявило возможность формирования изолированной антиге-

немии без обнаружения антигена ротавируса в кале. При этом у двух из пяти детей с антигенемией был отмечен рост титра сывороточных специфических антител не менее чем в 4 раза, что указывает на факт заражения ротавирусом. Кроме того, была выявлена отрицательная корреляция между уровнем вирусной антигенемии и титрами специфического ротавирусного IgA и IgG.

Общепризнано, что от своевременности и адекватности проводимой терапии при острых кишечных инфекциях зависят длительность заболевания и его исходы. Построение программы лечения ротавирусной инфекции должно учитывать тяжесть, фазу и клиническую форму болезни, возраст ребенка и состояния макроорганизма к моменту заболевания.

Базовыми элементами комплексной терапии ротавирусного гастроэнтерита являются лечебное питание, этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение. Основная цель терапии определяется фазой заболевания: в острую фазу — борьба с возбудителем и выведение токсических продуктов его жизнедеятельности из организма, купирование интоксикационного синдрома; в периоде репарации и реконвалесценции — восстановление нарушенной функции [33].

Лечебное питание

Не вызывает сомнения факт, что лечебное питание служит не только целям обеспечения организма энергией, является единственным источником пластического материала, а также широкого круга экзогенных регуляторов метаболизма (витамины, микроэлементы, аминокислоты, жирные кислоты и сахара), но и является важнейшим компонентом патогенетической терапии ОКИ у детей на всех этапах болезни. Диетотерапия для больного ребенка является важнейшим фактором, во многом определяющим характер течения воспаления, особенности иммунного ответа, длительность и тяжесть течения болезни. Правильно организованное, рациональное питание является постоянным и ведущим компонентом терапии ротавирусной инфекции на всех этапах болезни.

Общие принципы питания при ротавирусной инфекции не отличаются от основных постулатов при ОКИ другой этиологии, но имеется ряд принципиальных моментов, на которые важно обратить внимание.

1. Установлен четкий положительный эффект использования адаптированных смесей с пробиотиками, которые благотворно влияют на функциональное состояние и микробиоциноз кишечника [34]. Использование таких смесей, а также пробиотических продуктов, содержащих *L. casei*, у детей старше 3 лет жизни, способно предотвратить развитие ротавирусной инфекции, снизить риск наложения вторичной вирусно-бактериальной флоры и повысить резистентность организма к различным внешним факторам [35].
2. При вирусном гастроэнтерите у детей в возрасте до 1 года в отсутствие возможности естественного вскармливания патогенетически обоснованным видом лечебного питания является использование безлактозных или низколактозных смесей, доказавших свою эффективность в комплексном лечении диарей [33]. При этом необходимо учитывать правило: не вводить новый прикорм в период возникновения диареи!

3. Учитывая высокую частоту развития нарушения полного пищеварения, реактивных изменений поджелудочной железы, а также при тяжелом течении ротавирусной инфекции в диетотерапии детей в возрасте до 1 года целесообразно использование смесей, содержащих среднецепочечные триглицериды [35].

Детям старше 1 года обычно назначается стол № 4. Набор продуктов по составу и количеству пищевых веществ должен соответствовать ферментативным возможностям патологически измененной тонкой кишки. В острый период диареи используется механически протертая пища с исключением пищевых продуктов, усиливающих моторно-эвакуаторную и секреторную функции кишечника (цельное молоко, овощи, фрукты, бульоны и выпечка) [8, 33].

Этиотропное лечение

В отличие от ОКИ, вызванных бактериальными агентами, при которых имеется возможность использования специфической терапии антибиотиками, химиопрепаратами и др. альтернативными средствами, при ротавирусной инфекции этиотропное лечение до конца не разработано. Единственным эффективным, с позиции доказательной медицины, методом этиотропной терапии вирусных ОКИ можно признать использование энтеросорбентов. Применительно к вирусным гастроэнтеритам использование энтеросорбентов обеспечивает:

- фиксацию на их поверхности и выведение свободно присутствующих в кишечном содержимом вирусов;
- снижение концентрации желчных кислот, усиливающих выраженность диарейного синдрома;
- снижение концентрации непереваренных углеводов и газов.

Наиболее успешно и широко используемым энтеросорбентом для лечения вирусных гастроэнтеритов в клинической практике следует признать диоктаэдрический смектит (Смекта, Ипсен, Франция). Помимо указанного выше прямого сорбционного эффекта, смектит способен проникать в муциновый слой слизистой кишечника, и способствовать увеличению продукции слизи, взаимодействуя с гликокаликсом.

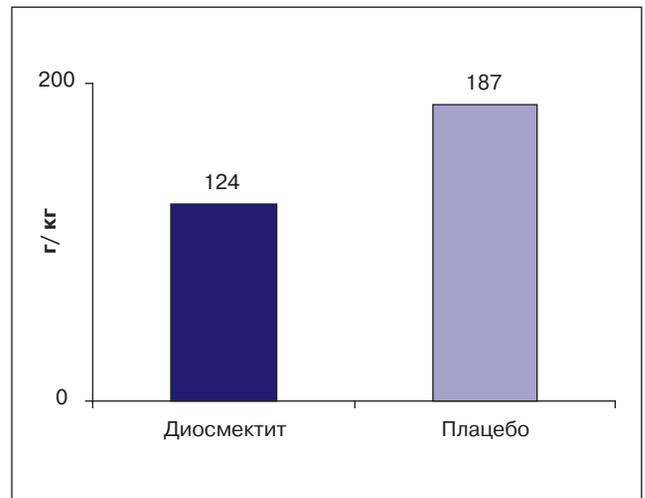
В ходе исследований *in vitro* было обнаружено воздействие этого препарата на механизм репликации ротавирусом. В опытах *in vivo* было установлено, что диоктаэдрический смектит эффективно ограничивает проникновение ротавирусов через защитный слизистый барьер кишечника животных, а также обладает высокой связывающей способностью в отношении ротавирусов — до 90% вирусных частиц удаляется при минимальной концентрации сорбента в первые минуты после их контакта [36–38]. Описано подавление расселения вирусов на слизистой оболочке при назначении препарата даже через 6 ч после внедрения ротавируса [36]. Кроме того, известно, что превентивное назначение экспериментальным животным цитомукотективных средств предотвращает гистологические изменения слизистой и предотвращает развитие ротавирусной диареи [39]. Не менее важными являются и уникальные свойства препарата — способность фиксировать и выводить из кишечника непереваренные углеводы, играющие ключевую роль в патогенезе ротавирусной диареи, увеличивать энзиматическую активность гликокаликса, уменьшать потери электролитов с испражнениями.

В связи с таким широким спектром действия Смекта является одновременно и этиотропным и патогенетическим

ким препаратом для лечения ротавирусной инфекции. Наиболее полный мета-анализ результатов клинических исследований по оценке эффективности диоктаэдрического смектита в лечении острых гастроэнтеритов был проведен Н. Szajewska и соавт. в 2005 г. По обобщенным данным 9 рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 1238 больных (622 ребенка в основной и 616 — группе контроля), использование препарата Смекта сокращало длительность острой диареи в среднем на 23 ч (95% доверительный интервал составил от 19 до 41 ч) (рис. 3) [40].

Привлекают внимание результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, проведенного С. Dupont и соавт., в котором оценивалась эффективность удвоенной дозы диоктаэдрического смектита при остром, в том числе ротавирусной этиологии, гастроэнтерите у мальчиков [41]. В общей сложности в исследовании приняли участие 602 ребенка в возрасте от 1 до 36 мес. В соответствии с дизайном основная группа больных получала пероральную регидратацию в сочетании с увеличенной дозой диоктаэдрического смектита (детям в возрасте 1–12 мес — по 2 саше 3 раза в сутки, больным в возрасте 13–36 мес — по 4 саше 3 раза в сутки) в течение 3 дней, затем половину дозы до полного выздоровления. Вторая группа получала плацебо. Результаты исследования показали достоверное уменьшение массы стула в течение первых 72 ч лечения при использовании удвоенной дозы диосмектита (124 и 187 г/кг массы тела, $p = 0,001$) (рис. 4), а также сокращение длительности диареи, особенно у детей с ротавирусной инфекцией (рис. 5).

Рис. 4. Снижение массы стула в течение первых 72 ч лечения при использовании увеличенной дозы диосмектита ($p = 0,002$) [40]



Патогенетическое лечение

В острую фазу ротавирусной инфекции патогенетически обосновано проведение пероральной регидратации. Широкое использование с первых часов появления симптомов кишечной дисфункции глюкозосолевых растворов, рекомендованных ВОЗ для профилактики и лечения обезвоживания организма, привело к значительному снижению смертности и частоты осложнений, связанных с диареей [42]. Современные комплексные регидратационные растворы («ORS 200», «Гастролит», «Регидрон»,

Рис. 3. Средняя длительность диареи на фоне применения диосмектита [40]

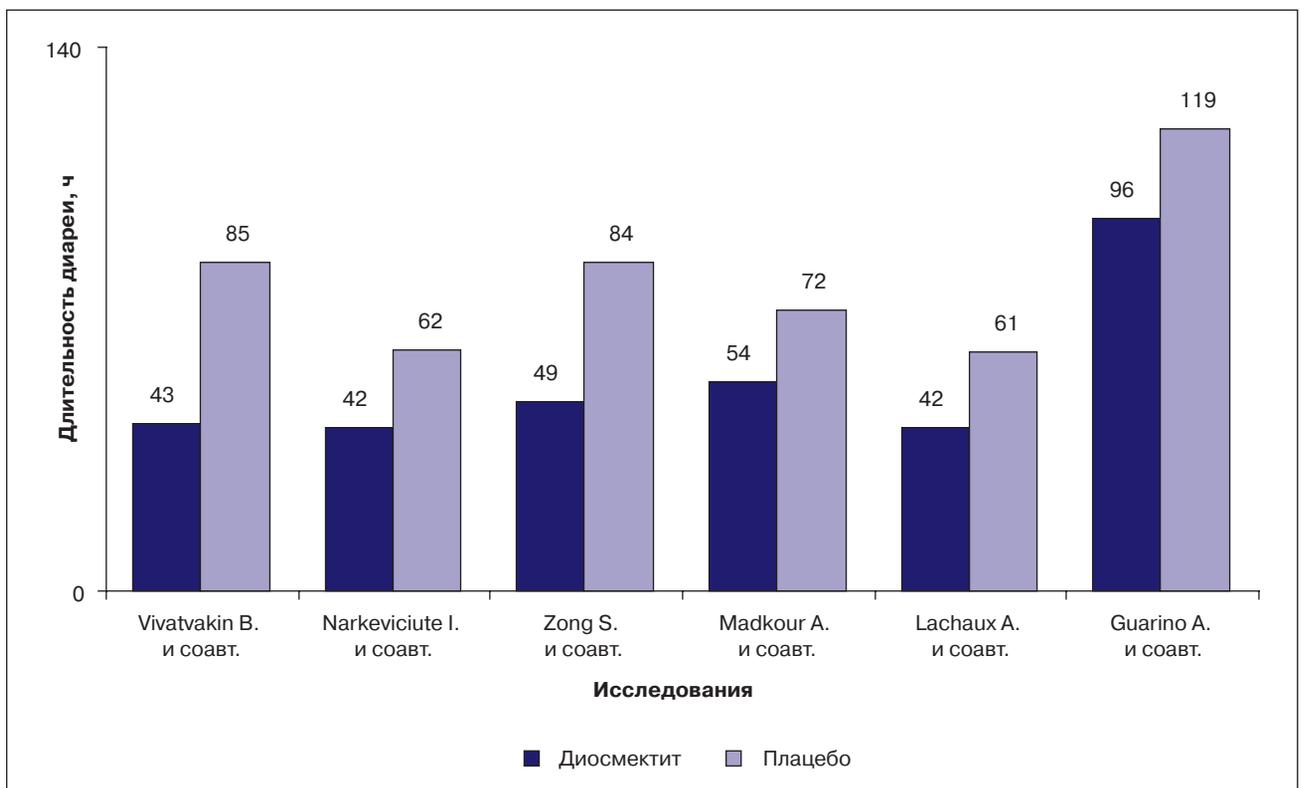
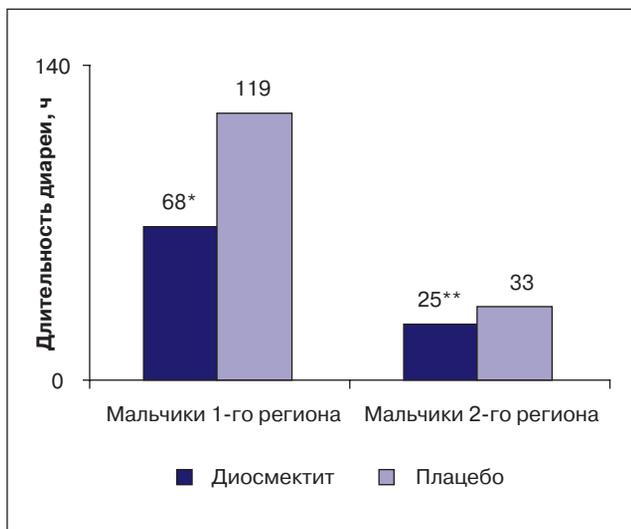


Рис. 5. Сроки купирования диареи при использовании увеличенной дозы диосмектита [40]



Примечание.

* — статистически значимое ($p < 0,01$) отличие по сравнению с группой плацебо; ** — $p < 0,001$.

«Глюкосолан» и др.) позволяют добиться наиболее высокой эффективности применения при коррекции дегидратации умеренной степени у детей практически любого

возраста [43]. Однако всегда следует учитывать следующее важнейшее обстоятельство — использование в лечении ОКИ только регидратационных растворов не уменьшает частоту стула, не укорачивает продолжительность заболевания, лишь предотвращает тяжелые последствия, обусловленные дегидратацией [44], что особенно актуально у детей первых двух лет в связи с высоким риском развития тяжелого обезвоживания [45].

Не менее значимой, в период репарации, является и своевременная коррекция нарушений состава микрофлоры кишечника, которая регистрируется у 95–97% больных ОКИ. Для этих целей в период репарации традиционно используют про- и пребиотические препараты. В настоящее время доказана эффективность использования некоторых пребиотиков, либо препаратов, содержащих *L. acidophilus* и *Lactobacillus GG*, причем применение последних сопровождается более значительным нарастанием у детей в сыворотке уровня IgA к ротавирусу [9, 46–49].

Таким образом, ротавирусы — одна из наиболее частых причин острых гастроэнтеритов у детей, особенно раннего возраста. С позиций доказательной медицины основными методами лечения ротавирусной инфекции в настоящее время являются использование энтеросорбентов (диосмектита в удвоенной возрастной дозе) и проведение пероральной регидратации, что позволяет сократить длительность заболевания, снизить риск развития осложнений и внутрибольничного инфицирования.

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. — № 9. — P. 565–572.
2. Parashar U.D., Gibson C.J., Bresee J.S. et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — № 12. — P. 304–306.
3. Подколзин А.Т., Мухина А.А., Шипулин Г.А. и др. Изучение этиологии ОКИ у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы // *Инфекционные болезни.* — 2004. — № 4. — С. 85–91.
4. Dewey C., Carman S., Pasma T. et al. Relationship between group A porcine rotavirus and management practices in swine herds in Ontario // *Can. Vet. J.* — 2003. — V. 44, № 8. — P. 649–653.
5. Modarres S., Zarnani A., Jadali F. Role of rotavirus in children with acute diarrhea in Tehran, Iran // *J. Clin. Virol.* — 2004. — № 29. — P. 189–193.
6. Яцык Г.В., Захарова Н.И. Диареи новорожденных. — М., 1997. — С. 82–85.
7. Haffee I.E. Neonatal rotavirus infections // *Rev. Infect. Dis.* — 1991. — № 13. — P. 957–962.
8. Тихомирова О.В., Сергеева Н.В. и др. Ротавирусная инфекция у детей: особенности клинического течения, диагностические подходы и тактика терапии: Учебное пособие для врачей. — СПб., 2005. — С. 32.
9. 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. — № 9. — P. 565–572.
10. Torok T.J., Kilgore P.E., Clarke M.J. et al. Visualizing geographic and temporal trends in rotavirus activity in the United States, 1991 to 1996. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System Collaborating Laboratories // *Pediatr. Infect. Dis.* — 1997. — № 16. — P. 941–946.
11. Битиева Р.Л. Оценка новых подходов к диагностике и терапии ротавирусной инфекции у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — С. 23.
12. Ramig R.F. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection // *J. Virol.* — 2004. — V. 78, № 19. — P. 10213–10220.
13. Zijlstra R.T., Donovan S.M., Odle J. et al. Protein-energy malnutrition delays small-intestinal recovery in neonatal pigs infected with rotavirus // *J. Nutr.* — 1997. — V. 127, № 6. — P. 1118–1127.
14. Ball J.M., Mitchell D.M., Gibbons T.F., Parr R.D. Rotavirus NSP4: a multifunctional viral enterotoxin // *Viral Immunol.* — 2005. — V. 18, № 1. — P. 27–40.
15. Estes M.K., Morris A.P. A viral enterotoxin: a new mechanism of virus induced pathogenesis. In: *Mechanisms in the pathogenesis of enteric diseases 2* / Paul PS, Francis DH (Eds). — NY, USA: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 1999. — P. 73–82.
16. Zhang M., Zeng C.Q., Morris A.P., Estes M.K. A functional NSP4 enterotoxin peptide secreted from rotavirus-infected cells // *J. Virol.* — 2000. — V. 74, № 24. — P. 11663–11670.
17. Perez J.F., Chemello M.E., Liprandi F., Ruiz M.C., Michelangeli F. Oncosis in MA104 cells is induced by rotavirus infection through an increase in intracellular Ca²⁺ concentration // *Virology.* — 1998. — V. 252, № 1. — P. 17–27.
18. Tian P., Estes M.K., Hu Y. et al. The rotavirus nonstructural glycoprotein NSP4 mobilizes Ca²⁺ from the endoplasmic reticulum // *J. Virol.* — 1995. — V. 69, № 9. — P. 5763–5772.
19. Jourdan N., Brunet J.P., Sapin C. et al. Rotavirus infection reduces sucrase-isomaltase expression in human intestinal epithelial cells by perturbing protein targeting and organization of microvillar cytoskeleton // *J. Virol.* — 1998. — V. 72, № 9. — P. 7228–7236.
20. Morris A.P., Scott J.K., Ball J.M. et al. NSP4 elicits age-dependent diarrhea and Ca⁺⁺ mediated Cl(-) influx into intestinal crypts of CF mice // *Am. J. Physiol.* — 1999. — V. 277, № 2. — P. 431–434.

21. Lundgren O., Timar-Peregrin A., Persson K. et al. Role of the enteric nervous system in the fluid and electrolyte secretion of rotavirus diarrhea // *Science*. — 2000. — V. 287, № 5452. — P. 491–495.
22. Ramig R.F. Systemic rotavirus infection // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* — 2007. — V. 5, № 4. — P. 591–612.
23. Gurwith M., Wenman W., Hinde D. et al. Prospective study of rotavirus infection in infants and young children // *J. Infect. Dis.* — 1981. — V. 144, № 3. — P. 218–224.
24. Zhaori G.T., Fu L.T., Xu Y.H. et al. Detection of rotavirus antigen in tracheal aspirates of infants and children with pneumonia // *Chin. Med. J.* — 1991. — V. 104, № 10. — P. 830–833.
25. Grimwood K., Coakley J.C., Hudson I.L. et al. Serum aspartate aminotransferase levels after rotavirus gastroenteritis // *J. Pediatr.* — 1988. — V. 112, № 4. — P. 597–600.
26. Gilger M.A., Matson D.O., Conner M.E. et al. Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency // *J. Pediatr.* — 1992. — V. 120, № 6. — P. 912–917.
27. Lynch M., Lee B., Azimi P. et al. Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or contaminant? Case reports and review // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — V. 33. — P. 932–938.
28. Iturriza-Gomara M., Auchterlonie I.A., Zaw W. et al. Rotavirus gastroenteritis and central nervous system (CNS) infection: characterization of the VP7 and VP4 gene of rotavirus strains isolated from paired fecal and cerebrospinal fluid samples from a child with CNS disease // *J. Clin. Microbiol.* — 2002. — V. 40. — P. 4797–4799.
29. Lynch M., Sheih W.J., Tatti K. et al. The pathology of rotavirus-associated deaths using new molecular diagnostics // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — V. 37. — P. 1327–1333.
30. Blutt S.E., Kirkwood C.D., Parreno V. et al. Rotavirus antigenemia and viremia: a common event? // *Lancet*. — 2003. — V. 362. — P. 1445–1449.
31. Fischer T.K., Ashley D., Kerin T. et al. Rotavirus antigenemia in patients with acute gastroenteritis // *J. Infect. Dis.* — 2005. — V. 192. — P. 913–919.
32. Blutt S.E., Matson D.O., Crawford S.E. et al. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia // *PLoS Med.* — 2007. — V. 4. — P. 121.
33. Barro M., Patton J.T. Rotavirus NSP1 inhibits expression of type I interferon by antagonizing the function of interferon regulatory factors IRF3, IRF5, and IRF7 // *J. Virol.* — 2007. — V. 81. — P. 4473–4481.
34. Антоненко А.Н. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста, больных острыми кишечными инфекциями, основные методы ее коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — С. 21.
35. Simakahron N., Tongpenuai Y., Tongtan O. Randomized, double-blind clinical trial of a lactose-free and a lactose-containing formula in dietary management of acute childhood diarrhea // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2004. — V. 6. — P. 641–649.
36. Хавкин А.И., Жихарева Н.С. Влияние продуктов питания, обогащенных пробиотиками, на функцию кишечника // *Вопросы современной педиатрии*. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 99–100.
37. Горелов А.В., Милютина Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ у детей. — М., 2005. — С. 106.
38. Estes M., Morris A. A viral enterotoxin. A new mechanism of virus-induced pathogenesis // *Adv. Exp. Biol.* — 1999. — V. 473. — P. 73–82.
39. Nevet H., Droy M. // *Bull. Acad. Vet. Fr.* — 1987. — V. 60. — P. 55–61.
40. Szajewska H., Dziechciarz P., Mrukowicz J. Meta-analysis: smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2006. — V. 23, № 2. — P. 217–227.
41. Dupont C. *Gastroenterol CLIN BIOL.*, 2008. — V. 32. — P. 34.
42. Новокшенов А.А. Клиническая эффективность пероральной регидратации при ОКИ у детей гипоосмолярным раствором «Гастролит». Материалы III конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». — М., 2004. — С. 164.
43. Шелянов Г.Г. Пути совершенствования метода пероральной регидратации при ОКИ у детей. Материалы III конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». — М., 2004. — С. 265.
44. Шептулин А.А. Алгоритм диагностики и лечения при синдроме острой диареи / А.А. Шептулин // *РЖГГК*. — 2002. — № 1. — С. 18–22.
45. Учайкин В.Ф., Молочный В.П. Инфекционные токсикозы у детей. Руководство для врачей. — М.: Издательство РАМН, 2002. — С. 240.
46. Bouloche J., Mouterde O., Mallet E. Traitement des diarrhées aiguës des le nourrisson et le jeune enfant (Management of acute diarrhea in infants and toddlers) // *Ann. Pediatr. (Paris)*. — 1994. — № 41. — P. 457–463.
47. Isolauri E., Juntunen M., Rautanen T. et al. A human Lactobacillus strain (*Lactobacillus Casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children // *Pediatrics*. — 1991. — V. 88. — P. 90–97.
48. Isolauri E., Kaila M., Mykkanen H. et al. Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — V. 39, № 12. — P. 2595–2600.
49. Pant A.R., Graham S.M., Allen S.J. et al. Lactobacillus GG and acute diarrhoea in young children in the tropics // *J. Trop. Pediatr.* — 1996. — V. 42, № 3. — P. 162–165.

Письмо в редакцию

Триумф российской педиатрии

В июне 2008 г. в Стамбуле прошел Европейский конгресс педиатров, в работе которого участвовало 260 врачей-педиатров из России.

Избрание вице-президентом Европейского общества педиатров президента Российского союза педиатров академика РАМН А.А. Баранова стало признанием успехов развития в последние годы отечественной педиатрии и ее огромного потенциала.

В рамках конгресса 22 июня организационный комитет Союза педиатров России провел Российскую конференцию педиатров. В 5 докладах, сделанных участниками конференции — веду-

щими специалистами из России, состоялся анализ информации, прозвучавшей на заседаниях в предыдущие дни, акцентировалось внимание на основных вопросах и важнейших тенденциях развития мировой педиатрии.

Мне, как участнику конгресса, огромное удовлетворение доставляла практическая направленность его программы и четкая организация деятельности членов российской делегации. В этом немаловажная заслуга Союза педиатров России, обеспечившего проезд в Стамбул на конгресс самой многочисленной делегации и активное участие в нем врачей из России.

Весьма успешным для российской делегации и российской педиатрии в

целом стал заключительный день работы конгресса, на котором председательствовал академик РАМН А.А. Баранов и выступал с докладом профессор Л.М. Рошаль. С учетом большого представительства на конгрессе российской делегации, по предложению А.А. Баранова, заседание было проведено на русском языке с синхронным переводом для участников из других стран.

Президент ассоциации детских офтальмологов СНГ,
член-корреспондент РАМН,
заведующий кафедрой
офтальмологии РГМУ,
профессор
Е.И. Сидоренко

М.Г. Лукашевич

Ростовский государственный медицинский университет

Рациональная противовирусная терапия острых респираторных инфекций в амбулаторных условиях

В СТАТЬЕ ОПИСЫВАЮТСЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ (ОРВИ), ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТАКИХ БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ, ОБСУЖДАЮТСЯ НОВЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОРВИ У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ОРВИ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ, ИНТЕРФЕРОНЫ, ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНОВ.

Контактная информация:

Лукашевич Марина Георгиевна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры детских болезней № 3
Ростовского государственного
медицинского университета
Адрес: 344010, Ростов-на-Дону,
Нахичеванский пер., д. 38,
тел. (863) 266-55-66
Статья поступила 28.07.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

До настоящего времени острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми распространенными инфекционными заболеваниями детского возраста. По данным ВОЗ, ОРВИ обуславливают до 40% всех инфекционных заболеваний детей и до 60–80% заболеваний в младшем детском возрасте. Эта патология, отнесенная к группе заболеваний органов дыхания, характеризуется самым высоким показателем заболеваемости (у детей первых 3 лет жизни — 2000 и более случаев на 1000 детей), принося большие экономические потери. Ущерб государству от 1 случая ОРВИ равен \$100–150, а для каждого заболевшего, включая стоимость базового набора медикаментов, он равен \$15–100. Ежегодный ущерб от ОРВИ составляет от 2,5 до 3,4 млн рублей [1, 2].

Несмотря на, как правило, благоприятный исход, опасность ОРВИ заключается в присоединении бактериальной инфекции и развитии осложнений со стороны ЦНС. Такие формы патологии, как бронхит, пневмония, острый средний отит, регистрируются у каждого 3-го ребенка, переболевшего гриппом и ОРВИ. Кроме того, тяжелые и осложненные ОРВИ являются одной из основных причин госпитализации (до 33%) детей всех возрастов. Именно они определяют высокую летальность, составляя до 7% всех причин смерти детей в стационарах.

Этиология ОРВИ включает большой перечень вирусов: около 200 их различных видов и типов с ежегодной их сменой. Среди вирусов, вызывающих поражение респираторного тракта человека, выделяют 4 семейства РНК-содержащих (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, коронавирусы и пикорновирусы) и 2 семейства ДНК-содержащих (аденовирусы и герпесвирусы) вирусов. Роль герпесвирусов (вирус простого герпеса, цитомегаловирус), традиционно не рассматриваемых в качестве респираторных, возросла в последние годы, особенно на фоне снижения активности факторов иммунитета.

Источником инфекции, как правило, является больной человек с манифестной или стертой формой заболевания, возможно, вирусоноситель (хотя условия формирования вирусоносительства изучены мало). Среди групп населения, играющих ведущую роль в распространении инфекции, первое место

M.G. Lukashevich

Rostov State Medical University

**Rational antiviral treatment
of acute respiratory infections
in outpatient clinic**

AN EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL SYMPTOMATOLOGY OF FREQUENTLY OCCURRED ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS (ARVI) AND OPPORTUNITIES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH THESE DISEASES IN OUTPATIENT CLINICS ARE DESCRIBED. NEW INFORMATION ABOUT EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ANTIVIRAL MEDICATIONS IN TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF ARVI IN CHILDREN ARE DISCUSSED.

KEY WORDS: CHILDREN, ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS, ANTIVIRAL MEDICATIONS, INTERFERON, INTERFERON INDUCTORS.

занимают дети школьного возраста (вследствие массовости контактов и наличия большого числа восприимчивых детей). На 2-м месте стоят работники сервисных служб. Механизм передачи возбудителя обычно аэрогенный (воздушно-капельный, воздушно-пылевой). При кашле в основном передаются вирусы, локализующиеся в нижних дыхательных путях, а при чихании — вирусы, вызывающие ринофарингит. На короткий промежуток времени вокруг больного образуется зона с максимальной концентрацией аэрозольных частиц. Дальность их рассеивания обычно не превышает 2–3 м. Возможна реализация и контактно-бытового пути передачи инфекции (через предметы обихода и пр.).

Заболеваемость ОРВИ существенно повышается в холодные и сырые сезоны в умеренном климате и во влажные — в тропическом. Осенью увеличивается циркуляция риновирусов и вируса парагриппа, зимой — вируса гриппа, весной — респираторно-синцитиального и аденовирусов, летом — энтеровирусов. Вспышки аденовирусных ОРВИ возможны в течение всего года.

Заболеваемость детей первых месяцев жизни относительно невелика, что объясняется действием материнского трансплацентарного иммунитета и относительной изоляцией детей в этом возрасте. Ко 2-му полугодю жизни заболеваемость существенно возрастает (обычно более 1000 случаев на 1000 детей), продолжает повышаться на 2–3-м годах жизни (до 3000–4000 случаев на 1000 детей) и снижается после 3–4 лет по мере приобретения иммунитета. Рост заболеваемости среди 2–3-летних детей связан с расширением контактов ребенка и наблюдается как среди детей, воспитывающихся дома, так и среди посещающих детские учреждения [3].

Входными воротами вирусной инфекции являются дыхательные пути. Все респираторные вирусы эпителиотропны — клетки эпителия респираторного тракта являются первым и основным местом, где локализуется патологический процесс.

Основные клинические проявления ОРВИ представлены в таблице.

Установлено, что тяжелые ОРВИ даже при неосложненном течении обусловлены преимущественно (у 55% детей) смешанными вирус-вирусными инфекциями с превалированием вирусов герпеса.

В связи с успехами вирусологии последнего десятилетия возрастающее значение приобретает внедрение в клиническую практику экспресс-методов диагностики: прямые и непрямые варианты иммунохимических (иммунофлюоресцентный) и иммуноферментных (иммунопероксидазный) методов обнаружения вирусных антигенов, методы гибридизации и полимеразная цепная реакция для обнаружения вирусной нуклеиновой кислоты в клетках, полученных путем браш-биопсии слизистой оболочки носоглотки. Актуальными остаются (в основном для ретроспективной лабораторной диагностики) серологические реакции — пассивной гемагглютинации, связывания комплемента, нейтрализации (позволяющие выявлять специфические гуморальные антитела в сыворотке крови) и непрямой гемагглютинации (выявляющей секреторные антитела в бронхиальных смывах). Реакции ставят с интервалом в 7–14 дней. Диагностически значимым считается 4-кратный и более значительный прирост специфических антител.

С целью установления остроты инфекционного вирусного процесса возможно выявление специфических иммуноглобулинов классов M и G прямым или косвенным иммунофлюоресцентным или иммуноферментным методом. Однако в условиях поликлиники диагноз ставят на основании характерной клинической картины с обязательным

указанием топика поражения (ринит, ринофарингит, ларингит, трахеобронхит).

Общий анализ крови и мочи, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, бактериологическое исследование слизи из ротоглотки обычно проводят, если сохраняются лихорадка и интоксикационный синдром более 3 сут, а также имеются локальные физикальные изменения и явные признаки бактериального осложнения. В отделениях, куда госпитализируют больных с ОРВИ, частота суперинфекции может достигать 40–80%. Она наблюдается тем чаще, чем дольше остается больной в стационаре. Госпитализация в отдельные палаты или боксы позволяет снизить вероятность суперинфекции, но заражение возможно и через обслуживающий персонал, и через родителей. Хотя большая часть суперинфекций протекает легко, у отдельных детей на этом фоне возникает пневмония, вызванная устойчивой больничной микрофлорой (*staphylococcus*, *pseudomonas*, *klebsiella*). По некоторым данным, внутрибольничная суперинфекционная пневмония обуславливает более половины показателя общей летальности от этого заболевания.

Хорошо известно влияние ОРВИ на течение некоторых хронических болезней. Так, большинство летальных случаев при гриппе отмечается у детей раннего возраста с поражением ЦНС. У пациентов с поражением нервно-мышечного аппарата (миопатии, неврит, парез) во время ОРВИ указанные выше расстройства часто усиливаются. ОРВИ закономерно ухудшает состояние при муковисцидозе, обостряет течение хронического бронхита и пневмонии, приступов бронхиальной астмы. В группу риска входят больные ревматизмом, гломерулонефритом, с онкогематологическими заболеваниями. У детей с врожденными пороками сердца, особенно «синего» типа, ОРВИ нередко ухудшают гемодинамику, часто приводя к летальному исходу заболевания у детей с врожденной кардиопатией (в первую очередь — фиброзластозом и эластофиброзом).

Лечение неосложненных ОРВИ обычно осуществляется в домашних условиях. Особое внимание следует уделять поддержанию в комнате оптимальной температуры (около 20°C), частому проветриванию (8–10 раз), тщательной влажной уборке. Питание больного не отличается существенно от обычного; основными условиями являются исключение насильственного кормления и расширенный питьевой режим.

Раннее выявление причин заболеваний респираторного тракта позволяет своевременно назначить этиотропное лечение. Для специфической противовирусной химиотерапии ОРВИ налажен выпуск высокоспецифических химиопрепаратов. Так, при гриппе А показан римантадин, который блокирует проникновение адсорбированного на клетке вируса внутрь и нарушает стадию «раздевания» ДНК вируса в клетке. Римантадин назначают внутрь (эффективность выше при сочетании с дротаверином), не позднее первых 2 сут от начала ОРВИ. Для лечения гриппа у детей раннего возраста можно использовать римантадин в виде 0,2% сиропа со специальным матричным носителем (альгинатом), который усиливает противовоспалительное и противовирусное действие римантадина, снижая его токсичность. К сожалению, вирусы гриппа быстро приобретают устойчивость к этому препарату. Противопоказаниями для применения римантадина являются острые и хронические заболевания печени, возраст до 1 года. С осторожностью следует назначать римантадин больным эпилепсией в связи с повышенным риском развития эпилептического припадка [4, 5].

Наибольшим противогриппозным эффектом обладают ингибиторы нейроминидазы — новое поколение противовирус-

Таблица. Основные симптомы, развивающиеся при разных ОРВИ

Клинический признак	Грипп	Парагрипп	Респираторно-синцициальная инфекция	Аденовирусная инфекция	Риновирусная инфекция	Энтеровирусная инфекция
Начало заболевания	Острое, внезапное	Постепенное	Постепенное	Острое, постепенное	Острое	Острое, иногда внезапное
Температура	Максимально высокая с быстрым подъемом и ознобом	Субфебрильная или нормальная	Не выше 38°C или отсутствует	До 38–38,5°C	Субфебрильная или нормальная	39–40°C
Длительность лихорадки, сут	3–5	2–4	3–7	5–10, нередко повторные волны	1–2	3–5, затем снижается критически, повторные волны
Интоксикация	Выражена; интенсивная головная боль, преимущественно в лобной и надглазничных областях, головокружение, резко выраженная мышечная слабость, адинамия, боли в мышцах	Умеренно выражена, слабость, разбитость, ломота в мышцах, познабливание. При 3 серотипе — как грипп	Не выражена	Умеренная, постепенно нарастает до выраженной	Не выражена, но у детей первого года жизни из-за затруднения носового дыхания беспокойный сон, отказ от еды	Выражена; головная боль, головокружение, повторная рвота
Катаральные явления	Выражены умеренно или отсутствуют, появляются уже на фоне токсикоза, особенно типична зернистость слизистой оболочки мягкого неба	Умеренно выраженный серозный ринит, умеренная гиперемия и зернистость задней стенки, сохраняются долго (в среднем 9 дней)	Незначительны: заложенность носа, небольшое слизистое отделяемое, незначительная гиперемия задней стенки, дужек	Выражены с первых дней, постепенно нарастают явления ринита с обильным серозным отделяемым, умеренная гиперемия дужек, задней стенки с гиперплазией лимфоидной ткани, могут быть белесоватые налеты на миндалинах и в лакунах, которые быстро исчезают	В основном выражены явления ринита с обильной ринореей, экссудат водянистый, затем слизистозной, вокруг ноздрей экскориации.	Выражена гиперемия слизистой оболочки миндалин, мягкого неба, дужек. Могут быть везикулезные высыпания (герпангина), ринит
Характер кашля	Сухой, с болью за грудной	Грубый, лающий, дисфония	Короткий, сухой, нередко обструктивный синдром	Навязчивое покашливание быстро сменяется влажным кашлем	Кашель отмечается редко, чаще покашливание	Кашель отмечается редко
Характер поражения дыхательных путей	Трахеит	Ринит, ларингит	Нижние отделы дыхательного тракта — бронхит, бронхолит	Назофарингит, тонзиллит, нижних отделов бронхильного дерева — бронхиты	Не поражаются	Ротоглотка
Особенности течения	Быстрое нарастание токсикоза, нейротоксикоз. Гемодинамические расстройства (гипотония, слабое наполнение пульса). Геморрагический синдром	Постоянное поражение гортани с развитием клиники стенозирующего ларинготрахеита, возможна реинфекция	Несоответствие минимальной интоксикации и выраженной дыхательной недостаточности, частое развитие синдрома обструкции нижних дыхательных путей	Могут быть конъюнктивит (катаральный, фолликулярный, пленчатый), кератоконъюнктивит, экзантема в виде мелкопапулезной (кореподобной) сыпи на передней брюшной стенке. Кишечная дисфункция в течение 3–5 дней (энтероколит), мезаденит, боли в эпигастриальной области, и параумбиликальной областях, полилимфоаденопатия, гепатоспленомегалия. Часто наблюдается присоединение бактериальных осложнений	Благоприятное, состояние улучшается на 3–5-й день	Могут быть явления склерита, конъюнктивита. На коже пятнисто-папулезная розовая, полиморфная сыпь, быстро переходящая. Очень часто миалгии, явления гастроэнтерита (повторная рвота, обильный водянистый стул до 6–10 раз в сутки). Редкие формы болезни — серозный менингит, паралитическая (полиомиелитоподобная) форма, миокардит

ных препаратов, используемых при лечении гриппа А и В: занамивир в виде аэрозоля (с 12 лет) и осельтамивир. Они избирательно ингибируют активность нейроминидаз вируса гриппа, ответственных за высвобождение новых вирусных частиц из инфицированных клеток дыхательных путей. Осельтамивир в суспензии разрешен к применению у детей старше 1 года, в капсулах — у детей старше 12 лет. Препарат применяется не позже 36 ч от начала болезни, он значительно сокращает лихорадочный период, симптомы токсикоза и предупреждает развитие осложнений. Осельтамивир более эффективен при гриппе (больше типа А, чем В). Однако он неэффективен при других ОРВИ и является в настоящее время единственным препаратом для лечения и профилактики птичьего гриппа. Занамивир следует назначать с осторожностью больным бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом [6].

Описанные выше препараты с прямым противовирусным эффектом, направленным на вирус гриппа, не обеспечивают защиту от других возбудителей ОРВИ. В связи с этим большое внимание уделяется поиску средств, обладающих не только противовирусным эффектом в отношении большинства респираторных вирусов, но и повышающих устойчивость организма к возбудителям ОРВИ.

В настоящее время в России широкое распространение получил отечественный препарат Арбидол (Фармстандарт, Россия). Высокая эффективность препарата является результатом разнообразия его биологической активности и обусловлена специфическим действием на вирусную репродукцию (ингибирует слияние липидной оболочки вируса с мембранами клеток), способностью индуцировать образование ИФН, иммуномодулирующим эффектом (стимулирует клеточный иммунный ответ, активирует фагоцитарную функцию макрофагов) и антиоксидантной активностью [7, 8].

Препарат действует на вирусы гриппа А и В, вирусы птичьего гриппа, другие возбудители ОРВИ (аденовирус 5-го типа, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа 3 и риновирус 14), коронавирус, ротавирусы [9]. По данным экспериментального исследования L. Shi и соавт., его активность максимальна применительно к РНК-содержащим вирусам, причем для этой группы вирусов препарат был эффективен не только на этапах предупреждения развития инфекции и в процессе инфицирования, но также на этапе развившегося заболевания. На ДНК-содержащие вирусы препарат действовал только как лечебное средство [10]. В исследовании И.А. Ленева и соавт. отмечено, что активность Арбидола в отношении вируса гриппа А не ниже, чем у препаратов, производных амантадина, и ингибиторов нейроминидазы [10]. Важно отметить, что эффективность препарата распространяется и на римантадинрезистентные штаммы вируса гриппа А, частота встречаемости которых за последние годы существенно выросла [11, 12]. Вместе с тем профилактическая эффективность может быть не менее ценной, а с учетом затрат, связанных с эпидемией гриппа, — экономически более важным свойством препарата. Так, по данным И.Б. Ершова и соавт., число детей, заболевших гриппом и другими ОРВИ, в группе лечившихся препаратом с профилактической целью оказалось в 2,3 раза меньше, а общее число первичных и повторных эпизодов инфекции — в 3,5 раза меньше, чем в контрольной группе [13].

Многоцелевая монотерапия, о которой говорилось выше, с применением Арбидола позволяет достигать не только прямого противовирусного эффекта, но и локализовать распространение вирусов за счет реализации иммуномодулирующих свойств препарата. Особенность этого эффекта заключается в том, что у детей с дефици-

том Т клеточного иммунитета происходит нормализация его количественных параметров, а при исходно нормальной содержании Т клеток отмечается нормализация функциональных характеристик Т-популяции лимфоцитов без увеличения самой Т-популяции [13]. Кроме того, препарат не оказывает ингибирующего действия на факторы гуморального иммунитета, на продукцию противовирусных антител и их уровень в крови. Препарат разрешен к применению у детей от 2 лет и относится к малотоксичным средствам, хорошо переносится в рекомендованных дозах.

В качестве неспецифических противовирусных препаратов широко используются интерфероны (ИФН) — уникальные биологические активные белки. Механизм действия препаратов этого класса связан со способностью ИФН, несмотря на разнообразие генетического материала у вирусов, «перехватывать» их репродукцию на стадии, обязательной для всех вирусов, — он блокирует трансляцию и процесс синтеза вирусоспецифических белков, распознавая вирусные информационные РНК. ИФН α быстро активирует систему естественной цитотоксичности, которая лизирует пораженные вирусом клетки, а также функции макрофагов и нейтрофилов. Кроме того, под действием ИФН α повышается активность Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Таким образом, ИФН является веществом множественного антивирусного действия. Существующие медицинские препараты на основе ИФН делятся на природные (человеческий лейкоцитарный ИФН, или ИФН первого поколения) и рекомбинантные ИФН второго поколения (ИФН α 2a и 2b) [14].

Лечебное действие ИФН при ОРВИ тем эффективнее, чем больше доза препарата, дольше контакт со слизистой оболочкой и чем глубже вводится ИФН (аэрозольная ингаляция лучше, чем интраназальное закапывание). Кроме того, эффективность препаратов ИФН удается повысить, используя их в сочетании с антиоксидантами — токоферола ацетатом и аскорбиновой кислотой. Это особенно важно, так как при инфекционном процессе способность клеток крови к продукции ИФН α и γ снижается в обратной зависимости от интенсивности перекисного окисления липидов. Следует отметить, что некоторые препараты, содержащие ИФН, выпускаются в виде суппозитория, что позволяет добиться длительной циркуляции препарата в крови (до 12 ч) [15]. Однако применение ИФН может быть ограничено рядом факторов: их антигенностью, которая усиливается при длительном применении, а также коротким периодом полужизни, что делает необходимым многократное применение лекарства в больших дозах [2].

В последние годы стали говорить о «многоцелевой монотерапии», когда с помощью одного препарата удается добиться нескольких клинических эффектов [4]. Новой и весьма перспективной группой противовирусных препаратов с этой точки зрения являются индукторы ИФН. Их преимущество в том, что они стимулируют выработку организмом собственных ИФН. Индукторы ИФН не вызывают гиперинтерферонемии (синтез находится под контролем интерлейкинов и белков-репрессоров и не достигает уровня, способного оказать повреждающее воздействие на организм); обеспечивают при однократном введении длительную циркуляцию ИФН. Стоимость лечения индукторами ИФН существенно ниже, чем рекомбинантными ИФН. В то же время необходимо учитывать, что ответ системы интерфероногенеза индивидуален и часто непрогнозируем. Персистирующие инфекции, хронические заболевания, интоксикация, иммунодефицитные состояния снижают эффективность индукторов ИФН. Кроме того, при приеме этих средств может развиваться фаза гипореак-

АРБИДОЛ®

ОСТАНОВИТЬ И ОБЕЗВРЕДИТЬ ВИРУС



ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Рег. № 003610/01 от 10.05.2007. Реклама.

Арбидол - оригинальный противовирусный препарат с уникальным механизмом действия, для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ

- Арбидол оказывает прямое противовирусное действие, активен в отношении всех антигенных подтипов вирусов гриппа А и В (в том числе и "птичьего"), других ОРВИ, ротавирусов
- Снижает тяжесть и длительность заболевания, сводит к минимуму вероятность развития осложнений и обострения хронических заболеваний
- Характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью при применении у взрослых и детей с 3-х лет

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ЛИБО ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

phs Фармстандарт

www.arbidol.ru

тивности, во время которой повторное введение того же индуктора не вызывает ответа системы интерфероногенеза. Для преодоления указанного состояния необходимо сменить индуктор или использовать прерывистый курс приема препарата [16].

Среди индукторов ИФН для лечения гриппа наиболее широко используются тилорон и циклоферон. Известно, что препараты этого ряда оказывают как противовирусное действие (в отношении возбудителя гриппа и других ОРВИ), связанное с ингибированием трансляции вирусоспецифических белков в инфицированных клетках, так и способностью повышать продукцию иммуноглобулинов М, А и G, восстанавливать соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры. Основным недостатком, в частности, тилорона, является относительно высокая токсичность, образование устойчивых молекулярных комплексов с ДНК, что представляет определенную опасность [4]. Препарат противопоказан детям в возрасте до 7 лет и старше при наличии гиперчувствительности.

Циклоферон представляет собой низкомолекулярное синтетическое вещество, относящееся к классу гетероароматических соединений. Он обладает бифункциональным эффектом, способен подавлять репродукцию широкого спектра возбудителей ОРВИ и оказывает иммуномодулирующее действие. В таблетированной форме препарат разрешен к применению детям с 4 лет.

К сожалению, у новорожденных и грудных детей выбор эффективных и безопасных этиотропных препаратов остается ограниченным. В данной возрастной популяции в качестве противовирусных препаратов разрешены только интерфероны: природные (человеческий лейкоцитарный, лейкинферон) и рекомбинантные (препараты, содержащие ИФН α 2a и 2b) и лишь некоторые их индукторы [2]. Важно отметить нецелесообразность использования антибиотиков и антибактериальных препаратов при неосложненных ОРВИ. Антибактериальная терапия показана лишь в случаях, когда имеются бактериальный очаг или симптомы бактериального воспаления без видимого оча-

га (стойкая фебрильная температура, токсикоз, нейтрофильный лейкоцитоз в гемограмме). Однако в работах последних лет показано, что такие признаки, как высокий лейкоцитоз, другие маркеры бактериального воспаления (С-реактивный белок) нередко наблюдаются и при исключительно вирусных инфекциях [5]. Сложность дифференциальной диагностики тяжелых вирусных инфекций, нередко начинающихся с высокой температуры без видимых очагов поражения (герпесвирусной, энтеровирусной), и бактериальных инфекций делает необходимым ее проведение в условиях стационара. Исключение составляют больные с хроническими бронхолегочными и некоторыми другими заболеваниями (острый риносинусит, острый средний отит), но в этом случае вопрос о назначении антибиотиков и сроках начала терапии лучше решать комиссионно. Профилактическое же назначение антибиотиков не только не предупреждает развитие бактериальных осложнений и суперинфекцию в стационаре, но даже вызывает достоверное, хотя и небольшое увеличение числа бактериальных осложнений, что связано, по-видимому, с развитием дисбактериоза, облегчающего инвазию устойчивой микрофлоры.

Таким образом, к успешному освобождению организма от вирусов ведет последовательное включение в процесс противовирусной защиты как системы ИФН, так и факторов гуморального иммунного ответа. В связи с этим очевидно, что оптимальный лечебно-профилактический эффект может быть достигнут комбинацией средств с прямым противовирусным действием, препаратов ИФН и индукторов его синтеза. Такая тактика применения иммунобиологических препаратов позволяет стимулировать механизмы как неспецифического, так и специфического иммунитета, сохранив единство, согласованность и преемственность их взаимодействия в организме. В арсенале участкового врача есть много эффективных лекарственных средств, позволяющих при разумном их сочетании достигнуть максимального эффекта с минимумом побочных реакций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. — С. 74.
2. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Леписева И.В. и др. Острые респираторные вирусные инфекции в практике врача-педиатра // *Consilium Medicum*. Приложение. Педиатрия. — 2006. — № 1. — С. 19–26.
3. Лобзин Ю.В., Михайленко В.П., Львов Н.И. Воздушно-капельные инфекции. — СПб.: Фолиант, 2000. — С. 184.
4. Малый В.П., Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Грипп: Пособие для врачей. — СПб. — Харьков, 2007. — С. 108.
5. Таточенко В.К. Профилактика и лечение гриппа // *Лечащий врач*. — 2007. — № 7. — С. 52–55.
6. Куличенко Т.В., Дарманян А.С. Место осельтамивира в лечении и профилактике гриппа у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2007. — Т. 4, № 6. — С. 42–46.
7. Гагаринова В.М., Игнатьева Г.С., Синицкая Л.В. и др. Новый химиопрепарат арбидол: профилактическая эффективность во время эпидемий гриппа // *Журнал микробиологии*. — 1993. — № 5. — С. 40–43.
8. Pécheur E., Lavillette D., Alcaras F. et al. Biochemical mechanism of hepatitis C virus inhibition by the broad-spectrum antiviral arbidol // *Biochemistry*. — 2007. — V. 46, № 20. — P. 605–609.
9. Shi L., Xiong H., He J. et al. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackievirus and adenovirus in vitro and in vivo // *Arch. Virol.* — 2007. — V. 152, № 8. — P. 14–55.
10. Ленева И.А. Арбидол — эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у детей // *РМЖ*. — 2005 — Т. 13, № 1. — С. 72–75.
11. Ленева И.А., Федякина И.Т., Гуськова Т.А. и др. Чувствительность различных штаммов вируса гриппа к арбидолу. Изучение эффекта арбидола на репродукцию вируса гриппа А в комбинации с различными противовирусными препаратами // *Терапевтический архив*. — 2005 — № 8. — С. 84–88.
12. Бурцева Е.И., Шевченко Е.С., Ленева И.А. и др. Чувствительность к ремантадину и арбидолу вирусов гриппа А и В, вызвавших эпидемические подъемы заболеваемости в России в сезоне 2004–2005 гг. // *Вопросы вирусологии*. — 2007. — Т. 52, № 2. — С. 24–29.
13. Ершова И.Б., Кунегина Е.Н., Литус В.И. и др. Проблемы острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии // *Здоровье Украины*. — 2003. — № 84. — С. 35.
14. Харламова Ф.С. Грипп у детей: лечение и профилактика осложнений // *Лечащий врач*. — 2007. — № 1. — С. 34–40.
15. Ершов Ф.И., Григорян С.С., Орлова Т.Г. и др. Этиопатогенетические подходы к лечению ОРВИ у детей // *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. — 2006. — Т. 3, № 6. — С. 62–68.
16. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Бурцева Е.И. и др. Оптимизация профилактики и лечения вирусных инфекций у детей // *Поликлиника*. — 2007. — № 2. — С. 70–73.

С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина

Российский государственный медицинский университет, Москва

Микроэлементы и микроэлементозы и их значение в детском возрасте

РАССМАТРИВАЕТСЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ (ЦИНК, СЕЛЕН, ЙОД, ХРОМ, МОЛИБДЕН, КРЕМНИЙ, ВАНАДИЙ) И ИХ УЧАСТИЕ В КАЧЕСТВЕ КОФАКТОРОВ КЛЮЧЕВЫХ ФЕРМЕНТОВ В НОРМАЛЬНОЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА. АНАЛИЗИРУЕТСЯ ЗНАЧЕНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В СТАНОВЛЕНИИ И ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, КИШЕЧНИКА, АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ДЕТЕЙ. ОПИСЫВАЮТСЯ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЕФИЦИТА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ. ОТМЕЧЕНО, ЧТО НАИБОЛЕЕ УЯЗВИМЫ В ОТНОШЕНИИ ДЕФИЦИТА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ДЕТИ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, ЧТО НЕОБХОДИМО УЧИТЫВАТЬ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ ДЛЯ ДАННОЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МИКРОЭЛЕМЕНТЫ, ДЕФИЦИТ, ПИТАНИЕ.

Контактная информация:

Бельмер Сергей Викторович,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры
детских болезней № 2
Российского государственного
медицинского университета
Адрес: 119513, Москва,
Ленинский проспект, д. 117,
тел. (495) 936-94-74
Статья поступила 11.07.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Учение о физиологической роли микроэлементов и о микроэлементозах имеет относительно недавнюю историю, хотя многие химические элементы, входящие в эту группу, известны давно. В нашей стране основы данного научного направления заложил академик В.И. Вернадский, еще в конце позапрошлого века указавший на тесную связь химического состава земной коры с химическим составом живых организмов — как растений, так и животных, включая человека. В 1891 г. он выдвинул гипотезу о биогенной миграции микроэлементов и их значении для физиологических и патологических процессов. Уже в Советской России усилиями В.И. Вернадского были созданы Институт геохимии АН СССР и при нем — лаборатория биогеохимии микроэлементов.

«Автономного организма вне связи с земной корой не существует», — писал В.И. Вернадский. Согласно его концепции, организм пропускает через себя «атомные вихри», определяющие в значительной степени химический состав всего живого. Таким образом, содержание химических соединений в растениях и организме животных, с одной стороны, индивидуально для отдельных видов, но с другой — является отражением их содержания в окружающей среде. Идеи В.И. Вернадского развиты в трудах его учеников и последователей. Вместе с этим реальный поступательный импульс получили и медицинские исследования, определившие значение микроэлементов для течения как физиологических, так и патологических процессов.

Под микроэлементами понимают химические элементы, содержание которых в организме человека и животных составляет 10^{-2} – 10^{-12} %. Известно, что из 92 встречающихся в природе элементов периодической системы Д.И. Менделеева в организме человека обнаружен 81, причем первые 20 химических элементов составляют 99% от общего их содержания. Остав-

S.V. Bel'mer, T.V. Gasilina

Russian State Medical University, Moscow

Microelements and microelementosis and their significance in childhood

A PHYSIOLOGICAL ROLE OF MICROELEMENTS (ZINC, SELENIUM, IODINE, CHROME, MOLYBDENUM, SILICON, VANADIUM) AND ITS PARTICIPATION AS CO-FACTORS OF KEY ENZYMES IN NORMAL VITAL FUNCTIONS IN HUMAN WAS EXAMINED. A SIGNIFICANCE OF MICROELEMENTS IN FORMATION AND FUNCTIONING OF IMMUNE SYSTEM, BOWELS AND ANTIOXIDANT DEFENSE IN CHILDREN WAS ANALYZED. A CONSEQUENCE OF DEFICIENCY OF MICROELEMENTS WAS DESCRIBED. WHILE CHILDREN OF FIRST YEAR OF LIFE ARE MOST VULNERABLE FOR A DEFICIENCY OF MICROELEMENTS, IT'S NECESSARY TO CONSIDER IN DEVELOPMENT OF NUTRITION OF THIS AGE GROUP.

KEY WORDS: MICROELEMENTS, DEFICIENCY, NUTRITION.

шийся 1% приходится на 15 эссенциальных (железо, йод, цинк, медь, кобальт, молибден, хром, никель, ванадий, селен, марганец, мышьяк, фтор, кремний, литий) и 4 условно-эссенциальных (кадмий, свинец, олово, рубидий) микроэлементов. Несмотря на крайне низкое содержание микроэлементов в организме, значение их для нормального течения физиологических процессов трудно переоценить [1].

Физиологическое значение микроэлементов в первую очередь обусловлено их ролью в составе ферментативных систем организма, оптимальное функционирование которых в большой степени зависит от поступления микроэлементов из окружающей среды. Недостаток, как и их избыток в среде обитания, может привести к заболеваниям, порой крайне тяжелым, в целом обозначаемым как микроэлементозы. Многие из таких болезней (не только человека, но также животных и растений) известны давно, но лишь относительно недавно были раскрыты механизмы их развития.

На поступление микроэлементов в организм влияет не только их абсолютное содержание в окружающей среде и продуктах питания, но и соотношение их между собой и с другими химическими веществами. Нутритивный дисбаланс может как снижать, так и усиливать всасывание микроэлементов из просвета желудочно-кишечного тракта.

Многие эссенциальные микроэлементы и их значение для человека изучены относительно хорошо; в наибольшей степени это относится к железу, йоду, цинку, селену и ряду других.

Значение **цинка** как эссенциального ростового фактора для низших грибов было впервые показано в 1869 г., но лишь через 70 лет установлено, что цинк входит в состав карбоангидразы и играет важную роль в биохимических процессах, протекающих в организме человека. В настоящее время известно более 200 цинксодержащих ферментов.

Источниками цинка для организма человека являются продукты питания. Для успешного всасывания цинка в тонкой кишке важно присутствие в рационе лизина, цистеина, глицина и глутаминовой кислоты, в то время как на фоне низкобелковой диеты кишечное всасывание цинка снижается. Кальций, железо, медь, фитаты и клетчатка также уменьшают его кишечное всасывание [2].

Всасывание цинка из женского молока существенно эффективнее, чем из коровьего, что может быть связано именно с особенностями белкового состава этих продуктов. В частности, известно, что в женском молоке цинк связан с лактоферрином, а в коровьем — с казеином.

Способствует всасыванию цинка и витамин А, который стимулирует образование в энтероците цинксвязывающего белка, играя при этом, видимо, такую же роль, что и витамин D по отношению к кальцию. В свою очередь, цинк необходим для синтеза ретинолсвязывающего белка в печени, обеспечивающего транспорт витамина А в тканях организма. На фоне воспалительных процессов в кишечнике всасывание цинка уменьшается, скорее всего, под влиянием интерлейкина 1.

Примерно 90% цинка выводится из организма кишечником, однако большая его часть вновь реабсорбируется

и лишь небольшая — покидает организм с калом (0,4–2,8 мг/сут при общем его содержании в организме взрослого человека 1,5–2 г).

Цинк входит в состав алкогольдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, карбоангидразы, карбоксипептидазы поджелудочной железы, нуклеотидилтрансферазы (в том числе РНК- и ДНК-полимеразы) и многих других, обеспечивая нормальное течение физиологических процессов, включая синтез белков и нуклеиновых кислот, экспрессию генов, обеспечение стабильности ДНК, РНК и рибосом. На первом году жизни цинк особенно необходим для нормального развития всех органов и систем ребенка, принимая участие в становлении и функционировании иммунной системы, кишечника (регуляция всасывания воды и электролитов), антиоксидантной защиты (входит в состав супероксиддисмутазы) [3–5]. Дефицит цинка в антенатальный период способствует формированию пороков развития плода и (или) задержке его развития, а также влияет на организм беременной женщины. При этом возможны атонические кровотечения и преждевременные роды.

Частой причиной экзогенного дефицита цинка у детей первого года жизни является недостаточное его поступление в организм при искусственном вскармливании неадаптированными смесями на основе коровьего молока. Впервые симптомокомплекс алиментарной недостаточности цинка у взрослых описал А. Pasard в 1961 г. у 11 молодых мужчин, у которых наблюдались железодефицитная анемия, гепатоспленомегалия, карликовость и гипогонадизм. Дефицитом цинка могут сопровождаться многие заболевания желудочно-кишечного тракта, связанные с синдромом мальабсорбции (например, целиакия). Даже незначительный дефицит цинка в питании ребенка на первом году жизни может привести к задержке как физического, так и психомоторного развития. Было замечено, что грудное вскармливание обладает протективным эффектом в отношении дефицита цинка, что связано с его легким усвоением из женского молока.

Наиболее ярко дефицит цинка у детей проявляется при энтеропатическом акродерматите, врожденном нарушении транспорта цинка через энтероцит, характеризующемся изменениями со стороны кожи, диареей, алопецией, отставанием в росте и психомоторном развитии, а также снижением функции иммунной системы. Кожный синдром проявляется эритематозным, везикулобуллезным или пустуллезным дерматитом с локализацией на дистальных участках конечностей и вокруг естественных отверстий. В тонкой кишке обнаруживается различной степени выраженности атрофия эпителия, обуславливающая синдром мальабсорбции. Характерна манифестация заболевания после отмены грудного вскармливания. Постепенно развиваются задержка психомоторного развития и склонность к инфекционным заболеваниям, особенно бактериальным и грибковым.

Потребность в цинке доношенного ребенка в первые 5 мес жизни составляет в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2000) и заключением Коллегии МЗ РФ (1991), 3 мг в день, а в последующие месяцы первого года жизни — 4 мг в день. Суточная потребность в цинке у недоношенных детей в транзитный период опреде-

ляется в пределах 500–800 мкг/кг. Такое количество может быть обеспечено грудным молоком, но в период стабильной прибавки массы тела требуется уже 1 мг/кг цинка в сутки. Поэтому детям, находящимся полностью на естественном вскармливании, может потребоваться введение 0,5 мг/кг в сутки цинка в виде сульфата или глюконата [6].

Дефицит **селена** также приводит к нарушению функции многих органов и систем организма как у детей, так и у взрослых. Значение дефицита селена для нормального функционирования организма установили в 1957 г. К. Schwarz и соавт., которые продемонстрировали развитие некроза печени у крыс, находившихся на диете с недостатком селена. Позже была установлена роль дефицита селена в развитии ряда других патологических состояний у животных и у человека.

Селен в составе различных соединений хорошо всасывается в тонкой кишке (в первую очередь — в двенадцатиперстной, в меньшей степени — в тощей и подвздошной) и практически не всасывается в желудке. В среднем селен всасывается из кишечника на 78%, однако в отдельных случаях отмечается индивидуальная низкая интенсивность всасывания, что может лежать в основе дефицита этого микроэлемента. Интересно, что пониженное всасывание селена наблюдается и у жителей регионов с высоким его содержанием в почве. Важно также, что селен лучше усваивается из органических соединений, чем из неорганических, хотя его биодоступность из рыбных продуктов крайне низка (при этом элементарный селен практически не всасывается вообще). Кроме того, селен может поступать в организм через кожу (например, в составе SeS_2 , применяющегося в косметологии) и, возможно, через легкие [1, 7].

Селен входит в состав глутатионпероксидазы — ключевого фермента антиоксидантной системы организма, который обеспечивает в реакциях с перекисями окисление глутатиона, имеющего в своем составе сульфгидрильную группу. При этом электрон переносится с восстановленного глутатиона первоначально на селенол и лишь затем — на перекись с образованием воды. Селенол при этом превращается в селенистую кислоту, которая затем вновь регенерирует в селенол. Селеносодержащая глутатионпероксидаза тесно взаимодействует с другими компонентами антиоксидантной системы, в том числе и с токоферолами. Однако она не обладает субстратной специфичностью, характерной для последних, проявляющих свое действие в отношении ненасыщенных жирных кислот (а не любых перекисей, как глутатионпероксидаза). При этом дефицит витамина E может отчасти компенсироваться введением более высоких доз селена.

Кроме того, селен участвует в регуляции активности цитохрома P450, гем-оксигеназы, ряда других митохондриальных и цитозольных ферментов. В этой связи дефицит селена имеет значение при многих патологических процессах в организме, воспалительных и деструктивных, в качестве антиканцерогенного фактора.

В многочисленных работах описаны селендефицитные заболевания у домашних животных, проживающих в эндемичных регионах с низким содержанием селена в почве, проявляющиеся в первую очередь мышечной дистрофией. В 1935 г. в Китае впервые описано такое за-

болевание у человека, оно получило название болезни Кешана. Для нее характерна дистрофия миокарда с фокальными некрозами, проявляющаяся аритмией и прогрессирующей сердечной недостаточностью [8]. Большие по площади эндемичные регионы впервые были выявлены в Китае, но обнаружены и на территории России (самый крупный — в Забайкалье), найдены также очаги в Ярославской области, Удмуртии и других местах.

Дефицит селена может наблюдаться у детей грудного возраста, находящихся на искусственном вскармливании. По данным ВОЗ (2000) и согласно заключению Коллегии МЗ РФ (1991) рекомендуемые дозы потребления селена составляют: 6 мг/сут в возрасте от 0 до 2 мес, 9 мг/сут — 3–5 мес и 12 мг/сут — в 6–11 мес, что в полной мере обеспечивается при грудном вскармливании.

Дефицит **йода** — одна из важнейших медико-социальных проблем мирового масштаба. Считается, что около 2 млрд жителей Земли проживают в районах с пониженным содержанием йода в окружающей среде. Следствием этого становятся эндемичные йододефицитные заболевания — такие, как эндемический зоб, которым в мире страдают более 700 млн человек; еще не менее чем у 40 млн человек имеются обусловленные дефицитом йода нарушения интеллектуального развития. Распространенность йододефицитных заболеваний в России среди городского населения составляет 10–15%, среди сельского — 13–35%, причем в некоторых регионах частота эндемического зоба достигает 80% [9, 10].

Согласно данным ВОЗ (2001) для детей в возрасте до 6 лет суточная потребность в йоде составляет 90 мкг, в 6–12 лет — 120 мкг, для подростков и взрослых — 150 мкг, для беременных и кормящих женщин — 200 мкг. В течение жизни человек потребляет 3–5 г йода [1, 9].

Наибольшее количество йода содержится в щитовидной железе. Так называемая йодидная помпа обеспечивает извлечение из крови, омывающей щитовидную железу, до 40% содержащегося в ней йода. Йод утилизируется щитовидной железой для синтеза тиреоидных гормонов — тироксина и трийодтиронина, которые играют важную роль в регуляции основного обмена в организме. Во внутриутробном периоде и в первые годы жизни тироксин является одним из основных гормонов, стимулирующих рост ребенка и развитие ЦНС; его низкий вследствие дефицита йода уровень может привести к необратимым последствиям.

Дефицит йода во внутриутробном периоде может обусловить самопроизвольный аборт, мертворождение, врожденные аномалии, повышенную перинатальную и детскую смертность, неврологический кретинизм (умственная отсталость, глухонмота, косоглазие), микседематозный кретинизм (умственная отсталость, гипотиреоз, карликовость), психомоторные нарушения. У новорожденных дефицит йода приводит к неонатальному гипотиреозу. Недостаток йода в детском и подростковом периодах сопровождается нарушениями умственного и физического развития. У взрослых основные его проявления — зоб и его осложнения, йодиндуцированный тиреотоксикоз. В любом возрасте последствиями йододефицита служат зоб, гипотериоз, нарушения когнитивных функций, повышенное поглощение радиоактивного йода при ядерных катастрофах [12].

К группам повышенного риска развития йододефицитных заболеваний относятся: беременные и кормящие женщины, дети до 3 лет, подростки, женщины репродуктивного возраста, работники атомных станций.

Профилактика дефицита йода имеет особое значение у грудных детей и детей раннего возраста из-за интенсивного психомоторного развития. При грудном вскармливании йод поступает в организм ребенка с грудным молоком, поэтому профилактические мероприятия сводятся к достаточному потреблению йода матерью. С этой целью женщины назначают 200 мкг йодида калия ежедневно. Начиная со второго полугодия жизни, когда вводится прикорм и доля грудного молока снижается, ребенок должен дополнительно получать 25 мкг йодида калия или употреблять специальные йодированные каши. С 9-го месяца доза йодида калия должна быть увеличена до 50 мкг/сут.

При искусственном вскармливании нужно использовать смеси, содержащие йодид калия. Дополнительное (при необходимости) назначение препаратов йода должно обеспечить поступление около 100 мкг/сут йодида калия (с учетом полученного со смесью). Дети, получающие смеси, не содержащие йод, или вскармливаемые матерью, не употребляющей препараты йода, должны получать 100 мкг йодида калия ежедневно [10–12].

Хотя токсическое действие избытка **хрома** известно более 200 лет, его значение для физиологических процессов установлено лишь в конце 50-х годов прошлого века. Являясь эссенциальным микроэлементом, хром в адекватных концентрациях содержится в грудном молоке, образуя комплексы с никотиновой кислотой, цистеином, глицином и глутаминовой кислотой, что способствует оптимальному кишечному всасыванию всех перечисленных веществ. В целом всасывание хрома осуществляется в тонкой кишке (не более 1% от введенного количества). При этом в присутствии щавелевой кислоты всасывание повышается, в присутствии фитиновой — снижается. Повышенное содержание в пище цинка и железа также сокращает всасывание хрома. Обычное содержание хрома в суточном рационе взрослого человека — не более 100 мг, но его количество может значительно уменьшаться при употреблении пищи, богатой жирами.

В крови хром переносится трансферрином, имея отличные от железа места связывания на молекуле. Концентрация хрома в тканях новорожденных значительно выше, чем в более старшем возрасте. При этом в печени и почках она остается высокой на протяжении всей жизни, что определяет важность адекватного поступления хрома в организм в течение первых месяцев жизни. Так, в волосах доношенных детей первого полугодия жизни концентрация хрома (0,9 мг/кг массы тела) в 2,5 раза выше, чем у детей старше 1 года (в 2-летнем возрасте — 0,44 мг/кг).

Наиболее изучена роль хрома в углеводном обмене: он участвует в процессе взаимодействия инсулина с его рецепторами. При дефиците хрома нарушается толерантность к глюкозе, она восстанавливается после устранения дефицита микроэлемента (интересно, что при сахарном диабете всасывание хрома в кишечнике значительно возрастает). При дефиците хрома могут также наблюдаться нейропатии и дефицит массы тела.

Дефицит хрома у взрослых способствует развитию атеросклероза, что связано с его участием в окислении липидов. Кроме того, при дефиците йода хром замещает его в тиреоидных гормонах и накапливается в щитовидной железе за счет уменьшения запасов в других органах.

Потребность в хrome взрослых составляет, по разным данным, 50–200 мкг/сут. Реальный современный рацион с большой долей рафинированных продуктов не может восполнить это количество. Но наиболее важно обеспечить необходимое количество хрома у детей, находящихся на искусственном вскармливании, в связи с чем предъявляются соответствующие требования к заменителям женского молока.

Токсические эффекты избытка **молибдена**, как и многих других микроэлементов, известны давно. Они описывались при употреблении его в избыточных количествах травоядными животными как «пастбищный понос» или «болотный понос» в Англии, Голландии и Новой Зеландии. Однако изучать дефицит молибдена у человека начали лишь в 70-х годах прошлого века.

Молибден хорошо всасывается в кишечнике, даже в составе малорастворимых соединений. В больших количествах он содержится в зеленых растениях. Молибден оказывает выраженное положительное воздействие на кишечную микрофлору, повышая ее активность, что имеет особое значение для травоядных животных, но важно и для человека, особенно в процессе становления кишечного микробиоценоза на первом году жизни.

Основное значение молибдена заключается в том, что он входит в состав ксантиноксидазы, альдегидоксидазы, сульфитоксидазы. Ксантиноксидаза является ключевым ферментом обмена пуринов; ее дефицит, в том числе и в связи с недостатком молибдена, приводит к накоплению промежуточных продуктов обмена. Сульфитоксидаза превращает сульфиты в сульфаты. Накопление сульфитов при ферментативной недостаточности может привести к поражению нервной системы.

Значение дефицита **кремния** для организма впервые показано в 1972 г. независимо друг от друга 2 исследовательскими группами Калифорнийского университета. Кремний поступает в кишечник в виде кремнезема в составе растений. В желудке из него частично образуется ортокремниевая кислота, которая хорошо всасывается в кишечнике. Всасывание снижается под воздействием оксидов магния, кальция, железа и соединений алюминия. Молибден также снижает всасывание кремния на уровне транспортных систем кишечника. Сам кремний нарушает всасывание марганца.

Кремний содержится во многих органах и тканях. Основное его значение в организме человека было показано для биохимических процессов в соединительной ткани. Установлено, что кремний входит в состав гликозаминогликанов и при его дефиците нарушаются рост и функция практически всех органов и систем. Особое значение это имеет для растущей костной ткани детей. Так, у новорожденного ребенка отмечается низкое содержание кремния в костях. В первые месяцы жизни по мере развития ребенка увеличивается содержание в его костях кальция и параллельно — кремния. В последующем концентрация кремния снижается, что указывает на его

Здоровый малыш – это счастливый малыш

Что может быть прекраснее, больше и нежнее маминой любви? И что может быть важнее заботы об этом маленьком, удивительном и таком еще беспомощном пока человечке?

И как быть уверенной и спокойной, что ребенок получает все необходимое при недостатке или отсутствии самого главного – маминого молока?

В полной мере позаботиться о потребностях растущего организма малыша поможет специально подобранный комплекс полезных элементов «Комплексная забота», входящий в состав молочных смесей «Малютка 2»*.

«Малютка 2» – это полноценная и нежная забота о самых маленьких. Любимая многими поколениями мам и их малышей «Малютка 2» обязательно понравится ребенку и обеспечит его всем необходимым, так как ее состав максимально приближен к грудному молоку. Современные молочные детские смеси «Малютка 2» обогащены железом – для профилактики развития анемии, йодом – для нормального роста и интеллектуального развития, а также селеном – для укрепления иммунитета.

Поэтому, выбирая «Малютку 2», мама может быть уверенной, что вместе с любовью и нежностью ее кроха получит и всю полноту заботы.



Реклама

Комплексная Забота

- ✓ 17 витаминов
12 минералов
- ✓ кальций, йод,
железо
- ✓ не содержит
сахара



МАЛЮТКА®

ВСЯ ПОЛНОТА ЗАБОТЫ

*Лучшим питанием для ребенка в возрасте до 1 года является грудное молоко. При недостатке или отсутствии молока у матери необходимо вскармливать младенца заменителем грудного молока, если нет иных предписаний врача. Необходимо помнить, что консультацию по выбору и использованию искусственного питания малышей может дать только педиатр.

важную роль именно в процессе раннего развития. Исключение кремния из рациона в эксперименте приводит к нарушению минерализации костей с формированием рахитоподобного синдрома. При этом нарушается трабекулярная структура костной ткани, скорее всего, в связи с нарушением синтеза коллагена.

Важным ростовым фактором для многих низших растений является **ванадий**. В частности, он необходим для роста черной плесени и зеленых водорослей. Ванадий в значительных количествах накапливается в красных мухоморах и во многих морских организмах, в том числе в голотуриях и некоторых моллюсках. Жизненно важное значение ванадия для высших организмов было доказано в 1971 г.

Всасывание ванадия зависит от степени растворимости соединения. Водорастворимые анионы всасываются лучше катионов, которыми особенно богаты растения. В то же время пищевые волокна повышают всасывание ванадия. В итоге у человека всасывается не более 1% ванадия, поступающего в кишечник.

Больше всего ванадия обнаруживают в составе костей, в почках, печени, селезенке, семенниках. Как было впервые показано в 1971 г., в эксперименте при дефиците ванадия у цыплят замедляется оперение крыльев и хвоста, нарушаются рост и формирование костей. У человека дефицит ванадия может возникнуть при полном парентеральном питании, проявляясь нарушением функции печени и почек.

Обогащение микроэлементами продуктов питания с учетом потребностей и реального их потребления — важнейшая задача, которую ставит современная нутрициология перед пищевой промышленностью. Особенно это важно при разработке смесей для питания детей первого года жизни, когда с позиций пищевого прог-

раммирования закладывается здоровье ребенка на всю его дальнейшую жизнь.

В состав продуктов «Малютка 1» с рождения и «Малютка 2» с 6 мес (Нутриция, Нидерланды) введен комплекс эссенциальных микроэлементов, включая селен, цинк, йод, марганец и железо, с учетом потребности в них детей в России. Важной особенностью смесей является их обогащение селеном (1,5 мкг на 100 мл готовой к употреблению смеси) с учетом важной роли этого микроэлемента в функционировании антиоксидантной системы организма и его антиканцерогенных свойств, введение оптимального количества йода (10 мкг на 100 мл готовой к употреблению смеси), что способствует интеллектуальному развитию ребенка, а также железа — с целью профилактики железодефицитной анемии (соответственно 0,7 и 1,1 мг на 100 мл готовой к употреблению смеси в продуктах «Малютка 1» и «Малютка 2»). Кроме того, в состав указанных смесей включены медь (соответственно 45 и 50 мкг на 100 мл), марганец (5 и 6 мкг) и цинк (0,5 и 0,6 мг).

Изучение роли микроэлементов в норме и при патологических процессах продолжается. Однако и сейчас очевидна необходимость не только получения с пищевым рационом адекватного возраста и условиям жизни количества микроэлементов, но и того, чтобы их состав был сбалансирован с учетом возможных взаимовлияний на уровне как кишечного всасывания, так и физиологических эффектов. Кроме того, при ряде заболеваний необходима коррекция содержания микроэлементов в питании. Не вызывает сомнений и то, что наиболее уязвимы в отношении дефицита микроэлементов дети первого года жизни, что должно обязательно учитываться при разработке продуктов питания для данной возрастной группы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. и др. Микроэлементозы человека. — М., 1991. — С. 496.
2. Cousins R. Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin // *Physiol. Rev.* — 1985. — V. 65, № 2. — P. 238–310.
3. Castillo-Duran C., Haresi G., Fisberg M. et al. Controlled clinical trial of zinc supplementation during recovery from malnutrition: effects on growth and immune function // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1987. — V. 45, № 3. — P. 602–608.
4. Roy S., Tomkins A. Impact of experimental zinc deficiency on growth, morbidity and ultrastructural development on intestinal tissue // *Bangladesh J. Nutr.* — 1989. — № 2. — P. 1–7.
5. Tomkins A., Behrens R., Roy S. The role of zinc and vitamin A deficiency in diarrhoeal syndromes in developing countries // *Proc. Nutrition Society.* — 1993. — V. 52, № 1. — P. 131–142.
6. Вскармливание недоношенных: Теоретические предпосылки и практические рекомендации / Под ред. В.А. Таболина. — М., 1998. — С. 30.
7. Jaakkola K., Tumavuori J., Pirinen A. et al. Selenium levels in whole blood of Finnish volunteers before and during organic and inorganic selenium supplementation // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 1983. — V. 43, № 6. — P. 473–476.
8. Ge K., Xue A., Bai J., Wang S. Keshan disease — an endemic cardiomyopathy in China // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* — 1983. — V. 401, № 1. — P. 1–15.
9. Дефицит йода — угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы: Национальный доклад. — М., 2006. — С. 36.
10. Йододефицитные заболевания у детей и подростков: диагностика, лечение, профилактика: Научно-практическая программа. — М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2005. — С. 48.
11. Шилин Д.Е., Пыков М.И., Логачева Т.С. и др. Йодная профилактика у детей первого года жизни // *Лечащий врач.* — 2001. — № 10. — С. 4–11.
12. Малоч А.В., Бельмер С.В., Карманов М.Е. и др. Дефицит йода и его профилактика // *Вопросы детской диетологии.* — 2008. — Т. 8, № 2. — С. 36–40.

Т.В. Спичак

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Кашель у детей: новое в решении старой проблемы

В СТАТЬЕ ОСВЕЩЕНЫ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ПРЕДСТАВЛЕНА КЛАССИФИКАЦИЯ ВИДОВ И УКАЗАНЫ ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ. ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ УДЕЛЕНО ПРОБЛЕМЕ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ, ВОЗМОЖНОСТЯМ СОВРЕМЕННЫХ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ, А ТАКЖЕ ПРИНЦИПАМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ И РЕЗУЛЬТАТАМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ФЕНСПИРИД (ЭРЕСПАЛ). В СТАТЬЕ ИСПОЛЬЗОВАЛИСЬ ДАННЫЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ И ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ, А ТАКЖЕ МАТЕРИАЛЫ АМЕРИКАНСКОГО ПРАКТИЧЕСКОГО РУКОВОДСТВА ПО ЛЕЧЕНИЮ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КАШЕЛЬ, ДЕТИ, ФЕНСПИРИД.

Контактная информация:

Спичак Татьяна Владимировна,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры педиатрии
с курсом детской ревматологии
ММА им. И.М. Сеченова,
заведующая лабораторией
стандартизации и клинической
фармакологии Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-65
Статья поступила 02.09.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Кашель — одна из наиболее частых жалоб, с которой дети обращаются к врачу. Несмотря на постоянное внимание исследователей к данной проблеме, она не утратила своей актуальности. Более того, появляются новые данные, меняющие или дополняющие представления о физиологии кашля и его причинах, уточняются диагностические алгоритмы и терапевтические подходы. Все это диктует необходимость периодического обновления содержания существующих руководств. В частности, при подготовке американскими торакальными специалистами практического руководства по кашлю (2006), в основу которого легли принципы медицины, основанной на доказательствах, выяснилось, что некоторые устоявшиеся в практике положения не имеют убедительных аргументов [1, 2].

Цель данной публикации — обратить внимание педиатров на новые данные в изучении проблемы кашля у детей, отметить дискуссионные и нерешенные вопросы, выделяя при этом известные факты, чтобы не нарушать логическую последовательность освещения проблемы.

Кашель, как известно, выполняет важную защитную функцию, способствуя очищению дыхательных путей от чужеродных частиц и избыточного секрета. В реализации кашлевого рефлекса участвуют волокна тройничного (*n. trigeminus*), языкоглоточного (*n. glossopharyngeus*), верхнего гортанного (*n. phrenicus*) и блуждающего (*n. vagus*) нервов. Импульсы, возникающие при раздражении чувствительных нервных окончаний (находящихся в ротовой полости, придаточных пазухах носа, гортани, голосовых связках, глотке, наружном слуховом проходе, евстахиевой трубе, трахее и в зоне ее бифуркации, а также в месте деления бронхов, плевре, перикарде, диафрагме, дистальной части пищевода и желудка), передаются через афферентные волокна в «кашлевой» центр, расположенный в продолговатом мозге, и по эфферентным волокнам вышеперечисленных нервов — к мышцам грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса. Кашлевые рецепторы дыхательных путей представлены 2 типами нервных окончаний: ирритантными рецепторами и С-волоконками. Ирритантные рецепторы реагируют на внешние (механические, термические и химические) раздра-

T.V. Spichak

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

Cough in children: new decision of old problem

THE MECHANISM OF DEVELOPMENT OF COUGH, CLASSIFICATION OF ITS TYPES AND MAIN REASONS OF IT ARE DESCRIBED IN THIS ARTICLE. SPECIAL ATTENTION WAS GIVEN TO THE PROBLEM OF DIAGNOSTICS OF CHRONIC COUGH, TO PECULIARITIES OF MODERN INSTRUMENTAL DIAGNOSTIC METHODS AND TO PRINCIPLES OF THERAPEUTIC TACTICS. THE RESULTS OF TREATMENT WITH ANTI-INFLAMMATORY MEDICATION FENSPIRIDE (EURESPAL) ARE PRESENTED. RUSSIAN AND FOREIGN LITERATURE DATA AND INFORMATION FROM AMERICAN GUIDELINE IN COUGH TREATMENT WAS USED IN THIS ARTICLE.

KEY WORDS: COUGH, CHILDREN, FENSPIRIDE.

жители и расположены в проксимальных отделах дыхательных путей, а С-рецепторы находятся преимущественно в их дистальных отделах и возбуждаются под влиянием эндогенных раздражителей — таких, как провоспалительные медиаторы (простагландины, брадикинин, субстанция Р и др.). Существуют высокочувствительные рефлексогенные зоны. К ним относятся задняя поверхность надгортанника, передняя межчерпаловидная поверхность гортани, бифуркация трахеи и места ответвления долевых бронхов.

Механизмы возникновения кашля и его клинические проявления во многом сходны у детей и взрослых. Тем не менее существуют различия, обусловленные незрелостью дыхательных путей, дыхательной мускулатуры и структур грудной клетки, а также особенностями регуляции дыхания и несовершенством респираторных рефлексов у детей раннего возраста.

Известно, что кашлевая чувствительность у взрослых более выражена у женщин [2]. У детей она не имеет половых различий, а зависит лишь от калибра дыхательных путей и возраста ребенка: кашлевая чувствительность практически отсутствует в мелких дыхательных путях и понижена у детей первого года жизни [3].

Кашель принято классифицировать по длительности (острый, подострый, или затяжной, и хронический). Острый кашель длится от 1 до 3 нед, затяжной — более 3 нед. Мнения о сроках, когда кашель становится хроническим, расходятся: диапазон колебаний охватывает сроки от 3 до 12 нед. Американские коллеги считают хроническим «ежедневный кашель, продолжающийся более 4 нед у детей и более 8 нед у взрослых» [1, 2]. Кашель может быть продуктивным (влажным) или непродуктивным (сухим). Если кашель является неотъемлемым симптомом конкретной болезни, то его называют специфическим. Кашель как изолированный симптом считается неспецифическим. Именно в этом случае возникают наибольшие диагностические проблемы.

Причины кашля

Причины кашля весьма разнообразны. Традиционно он ассоциируется с патологией органов дыхания, но может быть и нелегочного происхождения.

В большинстве случаев острый кашель у детей связан с острыми респираторными вирусными инфекциями, которыми дети болеют значительно чаще, чем взрослые. Острый кашель также является симптомом острого бронхита, пневмонии, плеврита, а иногда и аспирации.

Аспирация инородного тела в дыхательные пути возможна в любом возрасте, однако чаще происходит у детей раннего возраста, особенно — у мальчиков. Попадание инородного тела в дыхательные пути сопровождается кашлем в 70% случаев. Другие респираторные симптомы наблюдаются значительно реже: ослабленное дыхание — у 53%, свистящее дыхание — у 45%, эпизод удушья — у 32–51% детей [4]. Нередко эпизод аспирации инородного тела остается не замеченным родителями и приводит к серьезным последствиям в виде тяжелых нагноительных процессов в легочной ткани.

Причинами затяжного кашля у детей являются перенесенные респираторные вирусные инфекции, коклюш, микоплазменная инфекция, патология верхних дыхательных путей. Постинфекционный кашель, как правило, связан с развитием гиперреактивности стенок бронхов, с повышенной секрецией мокроты и нарушением мукоцилиарного клиренса [3, 5].

Возможной причиной затяжного, а иногда и хронического кашля у детей, является коклюш. В случаях когда кашель имеет характерный конвульсивный (судорожный) харак-

тер с репризами, его причина очевидна. Однако под влиянием антибактериальной терапии или вакцинации кашель при коклюше может утратить характерные черты, и тогда решающую роль в установлении его этиологии приобретает серологическое исследование, направленное на выявление специфических антител [6].

Патология верхних дыхательных путей наряду с астмой и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью входит в триаду наиболее частых причин хронического кашля у взрослых, и хотя нет убедительных доказательств такой же высокой частоты данной причины кашля у детей, в практике врача-педиатра ее необходимо учитывать [2].

По симптому стекания слизи по задней стенке глотки можно заподозрить воспалительные гиперсекреторные процессы в носоглотке (синусит, аденоидит, назофарингит). Используемый для описания этого состояния термин «синдром постназальной капли» в последнем американском руководстве по кашлю заменен на «синдром кашля верхних дыхательных путей» (upper airway cough syndrome), что точнее отражает возможные механизмы развития кашля: стекание секрета и попытку его удалить, раздражение или воспаление непосредственно в зоне кашлевых рецепторов, находящихся в верхних дыхательных путях [1]. Учитывая широкую распространенность синуситов, аденоидита и назофарингита у детей, важность этих заболеваний как причин появления кашля нельзя недооценивать, тем более что из-за отсутствия унифицированных диагностических подходов до сих пор отмечается гиподиагностика синуситов [7].

Наиболее важную проблему для всех клиницистов, включая педиатров, представляет хронический кашель. Далеко не во всех случаях этиология его очевидна. Установить причину кашля сложно еще и потому, что примерно у каждого 4-го больного при обследовании выявляют не 1, а как минимум 2 заболевания, каждое из которых может служить причиной хронического кашля [1].

Хронический продуктивный кашель с гнойной мокротой вызывает наибольшее беспокойство и требует углубленного обследования ребенка. Такой характер кашля характерен для пороков развития бронхолегочной системы, синдрома первичной цилиарной дискинезии, муковисцидоза, пропущенной аспирации инородного тела, иммунодефицитных состояний, бронхоэктатической болезни. Диагностический алгоритм для каждой из указанных болезней хорошо известен специалистам-пульмонологам, но требует хорошей профессиональной подготовки педиатров общего профиля.

Особого внимания заслуживает хронический сухой кашель. Сухой ночной кашель характерен для бронхиальной астмы, но после того, как в классификацию бронхиальной астмы был включен «кашлевой вариант астмы», педиатры начали связывать большинство случаев изолированного сухого кашля с астмой. Тем не менее это мнение до сих пор остается спорным, что обязывает врача при отсутствии убедительных признаков аллергии продолжить диагностический поиск [8–10].

У детей раннего возраста хронический кашель часто является следствием дисфагии и аспирации пищи, особенно в случае поражения ЦНС. Более редкой причиной попадания пищи в дыхательные пути служит трахеопищеводный свищ. Во всех этих ситуациях кашель у ребенка появляется в процессе еды или питья.

Сухой кашель во время сна грудного ребенка может быть связан с желудочно-пищеводным рефлюксом. В то же время у старших детей гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь редко бывает единственной причиной кашля [11]. Исследованиями последних лет установлено, что

лишь у половины больных гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь проявляется типичными симптомами в виде изжоги и отрыжки. В остальных случаях она может оставаться «немой», а рефлюкс — быть бескислотным, и причина кашля долго остается нераспознанной [11]. Наиболее чувствительным и специфичным тестом для диагностики указанного заболевания является 24-часовая рН-метрия пищевода, которая выявляет кислотный рефлюкс. Однако отрицательный результат теста не позволяет исключить бескислотный рефлюкс. При бескислотном рефлюксе снижается диагностическое значение и эзофагоскопии, так как в этом случае патологические изменения в слизистой оболочке пищевода отсутствуют. Помочь в диагностике как кислотного, так и бескислотного рефлюкса способен метод подсчета макрофагов, содержащих повышенное количество липидных включений, в жидкости бронхоальвеолярного лаважа или индуцированной мокроте, хотя данный метод не входит в число рутинных исследований. Причиной хронического кашля у детей может быть также туберкулез. В настоящее время об этом особенно важно помнить, так как повсеместно регистрируется значительный рост заболеваемости туберкулезом. При туберкулезе кашель возникает в основном из-за сдавления трахеи и бронхов увеличенными лимфатическими узлами или в связи с появлением гранулем на слизистой оболочке бронхов.

У детей, как и у взрослых, кашель может быть функционального характера. Клинические проявления подобного кашля достаточно разнообразны: от легкого навязчивого покашливания до резкого грубого кашля. Такой кашель обычно называют «привычным», «невротическим» или «психогенным». Важно заметить, что диагноз функционального кашля правомерен лишь тогда, когда исключены все другие его причины, включая редкие. При этом большее значение для диагностики имеют признаки повышенной психоэмоциональной возбудимости ребенка, чем отсутствие кашля во сне или его прекращение во время занятий (этим признаком обычно руководствуются педиатры при диагностике функционального кашля) [2].

Сухой кашель — как острый, так и хронический — может развиваться при вдыхании различных раздражающих веществ и поллютантов, в том числе печного дыма и бытового газа. Известны неблагоприятное воздействие табачного дыма и тесная связь между кашлем у детей и курением родителей [12–14].

К редким причинам хронического сухого кашля у детей относится отогенный кашель, который наблюдается у 2,3–4,2% детей, у которых имеется дополнительная ушная ветвь и регистрируется кашлевой рефлекс Арнольда [15]. Хронический сухой кашель может быть первой и единственной жалобой при интерстициальных болезнях легких, в большинстве случаев характеризующихся неблагоприятным течением и плохим прогнозом, а также при таких редких формах патологии, как папилломатоз гортани, опухоли средостения, аневризма аорты. Во всех этих случаях успешная диагностика невозможна без дополнительного обследования с участием специалистов [16].

Кашель может быть симптомом сердечной недостаточности вследствие развития перибронхиального и интерстициального отека легких.

К редким причинам сухого кашля у детей относится прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (у взрослых больных эта причина входит в число основных). Развитие кашля на фоне приема лекарственных препаратов указанной группы связано с повышением содержания брадикинина и субстанции P, поскольку ингибиторы АПФ блокируют разрушающие их медиаторы [17].

У 2,0–16,7% детей кашель возникает как нежелательное явление после ингаляции порошковых противоастматических средств.

Диагностика причин кашля

Диагностика причин кашля начинается с тщательного собранного анамнеза. Большое значение имеет информация о времени возникновения кашля, его особенностях и сопутствующих симптомах. Очень важна характеристика кашля. Иногда кашель достаточно специфичен и вполне определенно можно предположить его этиологию. Известно, что громкий, отрывистый (лающий) кашель наблюдается при патологии гортани и трахеи; конвульсивный (судорожный) с быстро следующими друг за другом толчками, прерывающимися шумным выдохом, — при коклюше; битональный — при туморозном бронхоадените, трахеобронхомаляции.

Приведенные характеристики кашля признаны большинством педиатров как классические (традиционные), хотя степень чувствительности и специфичности этих характеристик кашля, за исключением битонального кашля, до сих пор не определялась [18].

Внешний осмотр ребенка и данные физикального обследования могут дать полезную информацию и облегчить диагностику формы патологии (см. таблицу). Диагностический алгоритм и глубина последующего обследования часто определяются особенностями клинической картины заболевания, а также возрастом ребенка. В зависимости от данных анамнеза и клинических признаков инструментальное обследование следует начинать со спирографии (у детей старше 5 лет) либо с рентгенографии грудной клетки и (или) придаточных пазух носа. Далее диагностический поиск зависит от полученных результатов.

Исследование функции внешнего дыхания позволяет различить обструктивный и рестриктивный типы вентиляционных нарушений, хотя, заметим, что отсутствие их не исключает респираторную патологию.

Функциональные пробы с бронхолитиками помогают определить лабильность бронхиальных стенок и дифференцировать астму от других причин бронхиальной обструкции. При отрицательной пробе с бронходилататором можно провести тест на гиперреактивность бронхов (с метахолином или гистамином), хотя этот тест у детей используется главным образом при выполнении научных исследований.

Если у ребенка исключена бронхиальная астма, отправной точкой в обследовании больного с затяжным и тем более хроническим кашлем даже при отсутствии каких-либо физикальных изменений в легких становится рентгенологическое исследование грудной клетки.

При подозрении на бронхоэктазы, интерстициальную болезнь легких, объемные процессы в средостении хорошим дополнением к рентгенографии легких является компьютерная томография (КТ) высокого разрешения. При этом надо учитывать, что у детей (из-за большего риска побочных действий) показания к проведению КТ более ограничены, чем у взрослых. В связи с этим направлять ребенка на указанное исследование должен специалист (детский пульмонолог) [19].

Целесообразность проведения фибробронхоскопии у больного с кашлем зависит от данных анамнеза и результатов других исследований. Показанием для фибробронхоскопии являются: подозрение на аспирацию инородного тела, исследование при аспирационной легочной болезни, подозрение на аномалии развития дыхательных путей, локальные рентгенологические изменения в легких. Использование фибробронхоскопии с целью получе-

Таблица. Дифференциальная диагностика причин кашля в зависимости от клинических признаков

Клинические признаки	Возможные причины	Методы исследования
Поражение нервной системы	Аспирационная легочная болезнь	Рентгенография легких Трахеобронхоскопия Исследование ЖБАЛ
Деформация грудной клетки	Болезни легких или сердца	Рентгенография органов грудной клетки Эхокардиография Исследование ФВД
Утолщение концевых фаланг пальцев	Хронические болезни легких, сопровождающиеся гипоксемией	Рентгенография легких Исследование ФВД Трахеобронхоскопия Определение хлоридов пота Исследование уровня иммуноглобулинов
Дефицит массы тела, роста	Любые серьезные системные болезни, включая легочные (муковисцидоз)	Рентгенография легких Исследование ФВД Трахеобронхоскопия Определение хлоридов пота Исследование уровня иммуноглобулинов, ЦИК и ревмофакторов (по показаниям)
Акроцианоз	Болезни легких или сердца	Рентгенография органов грудной клетки Эхокардиография Исследование ФВД и газового состава крови
Одышка в покое	Болезни легких	Рентгенография органов грудной клетки (КТ легких — по показаниям) Исследование ФВД и газового состава крови
Одышка при физической нагрузке	Болезни легких	Исследование ФВД Проба с физической нагрузкой и бронходилататорами Аллергообследование
Постоянный продуктивный кашель	Хронические бронхолегочные болезни, хронический синусит	Рентгенография легких (КТ легких — по показаниям) Исследование ФВД Трахеобронхоскопия Определение хлоридов пота Исследование уровня иммуноглобулинов
Кровохарканье	Гнойные деструктивные болезни легких, гемосидероз, сосудистая патология	Рентгенография легких (КТ легких в сосудистом режиме или скитипневмография — по показаниям) Туберкулинодиагностика Исследование ФВД Трахеобронхоскопия с определением гемосидерофагов в ЖБАЛ Исследование уровня иммуноглобулинов
Хрипы в легких	Патология дыхательных путей или легочной паренхимы	Рентгенография легких (КТ — по показаниям) Исследование ФВД Трахеобронхоскопия Определение хлоридов пота Исследование уровня иммуноглобулинов
Шумы в сердце	Патология сердечной или легочно-сердечной систем	Эхокардиография ЭКГ Рентгенография органов грудной клетки

Примечание.

ЖБАЛ — жидкость бронхоальвеолярного лаважа; ФВД — функция внешнего дыхания (у детей старше 5 лет); ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы; КТ — компьютерная томография.

ния материала для микробиологического исследования или для исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа у детей, в отличие от взрослых, проводится редко.

Лечение кашля

Лечение как сухого, так и влажного кашля после установления его причины должно быть этиотропным и патогенетическим. Отхаркивающие, муколитические и противокашлевые препараты являются симптоматическими средствами.

Основной задачей при лечении сухого кашля, наиболее часто связанного с острым респираторным заболеванием (ОРЗ) — ларингитом, фарингитом, трахеитом, бронхитом, является его трансформация во влажный. Достичь этой цели можно разными средствами: обильным теплым питьем, теплыми щелочными ингаляциями и т.п. Необходимость в подавлении сухого кашля возникает при коклюше и сухом плеврите. При этом у детей используют неопиоидные противокашлевые препараты: глауцина гидрохлорид, преноксдиазин, бутамират.

Эреспал®

фенспирид

Новое эффективное
противовоспалительное средство

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

- ✓ Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии
- ✓ Уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты
- ✓ Противодействие бронхоконстрикции
- ✓ Улучшение отхождения мокроты
- ✓ Воздействие на кашель
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса
- ✓ Дети до 14 лет — сироп 2 мл/кг в день до 2 лет (до 10 кг) — 2-4 ч. л. в день старше 2 лет (более 10 кг) — 2-4 ст. л. в день



Рег. уд. П № 012547/02 от 26.08.2005 (Эреспал сироп)
Рег. уд. П № 012547/01 от 26.08.2005 (Эреспал таблетки)

Лечение влажного кашля направлено прежде всего на повышение его эффективности. Это подразумевает уменьшение количества и вязкости секрета, а также обеспечение его наилучшей эвакуации. В настоящее время в амбулаторной практике часто используются отхаркивающими средствами природного (растительного) происхождения. Препараты данной группы обеспечивают лишь улучшение продвижения секрета по дыхательным путям. Однако их эффективность ставится под сомнение в связи с тем, что они увеличивают количество секрета и тем самым повышают риск развития эффекта «заболачивания» легочной ткани у детей раннего возраста. Помимо этого, возможно развитие аллергических реакций, слабительного эффекта (препараты на основе аниса, солодки, душицы), а также повышение рвотного рефлекса (препараты ипекакуаны, термопсиса).

Современные муколитические препараты, оставаясь средствами симптоматической терапии, обладают свойствами, позволяющими при добавлении их к базовой этиотропной и патогенетической терапии, улучшить «качество» влажного кашля. Эти препараты снижают вязкость секрета, не увеличивая его объем, улучшают мукоцилиарный клиренс и нормализуют мукозальный иммунитет. Эффективность лечения влажного кашля муколитическими препаратами значительно повышается при сочетании с выполнением постурального дренажа у детей с бронхолегочной патологией.

Антибактериальную терапию при кашле следует назначать лишь при доказанной бактериальной инфекции (при отите, синусите, стрептококковом тонзиллите, пневмонии, бронхитах атипичной этиологии, обострении хронических бронхолегочных процессов). Однако при ОРЗ, которые являются самой распространенной причиной кашля у детей, использование антибактериальных препаратов не только нецелесообразно, но чревато увеличением резистентности возбудителей.

Необходимо отметить, что независимо от причины инфекции (вирусная или бактериальная) ключевым фактором патогенеза кашля является воспалительная реакция.

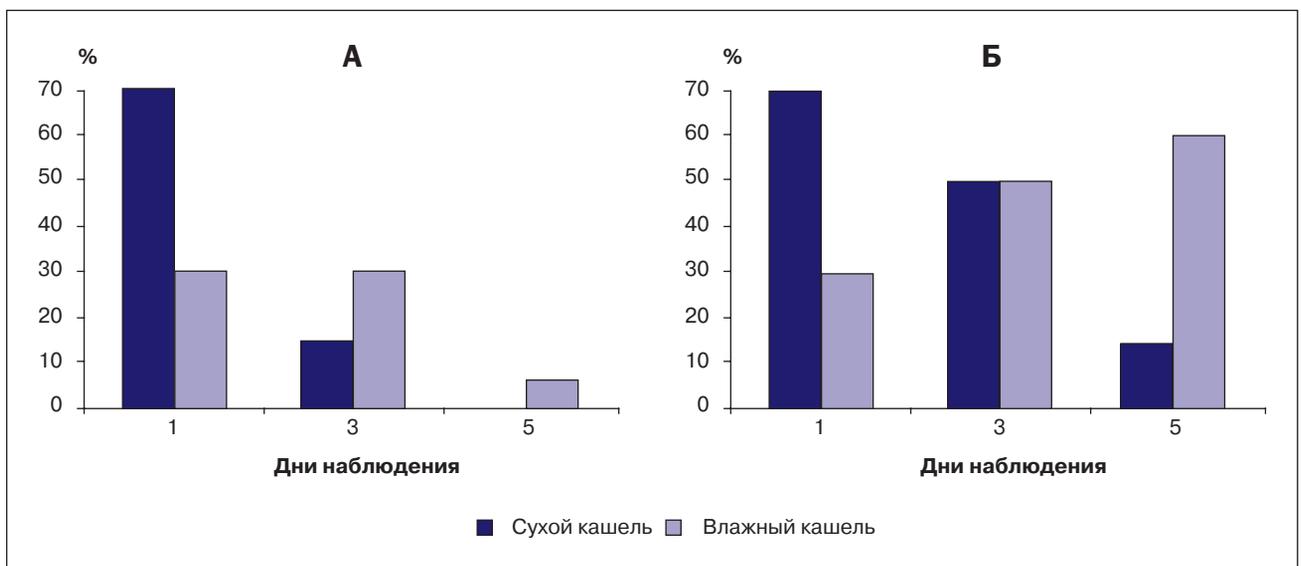
Именно воспаление приводит к отеку слизистой оболочки дыхательных путей, гиперсекреции мокроты, нарушению мукоцилиарного клиренса. Симптомом перечисленных процессов является кашель — сухой или влажный. Поэтому особенно важно и клинически оправдано использовать системную противовоспалительную терапию.

Для подавления возникающего при ОРЗ воспаления используется фенспирид (Эреспал, Сервье, Франция). Являясь противовоспалительным препаратом с выраженной тропностью к слизистой оболочке респираторного тракта, он оказывает действие практически на все звенья патогенеза как сухого, так и влажного кашля, инициированного вирусами.

Механизм действия фенспирида заключается в подавлении синтеза лейкотриенов, простагландинов, фактора некроза опухоли α и других провоспалительных цитокинов. Фенспирид взаимодействует с H_1 -гистаминовыми рецепторами, препятствуя высвобождению гистамина из тучных клеток. Кроме того, он воздействует и на α_1 -адренорецепторы. С этим связывают спазмолитическое и противокашлевое действие препарата. Воздействие фенспирида на основные звенья патогенеза воспаления в дыхательных путях приводит к уменьшению лейкоцитарной инфильтрации их стенок, образованию в их ткани тромбосанов, снижению проницаемости стенок микрососудов бронхов и бронхиол и, как следствие, торможению экссудации и отека.

За последнее десятилетие в нашей стране приобретен большой клинический опыт по применению фенспирида, получены объективные данные о его эффективности [20–23]. Использование фенспирида у детей с обструктивным бронхитом, связанным с острой респираторной вирусной инфекцией, способствует прекращению сухого кашля в большинстве случаев на 2–3-й день, а влажного — к 5-му дню лечения (рис. 1) [20]. На фоне приема другого муколитического препарата кашель сохранялся дольше, а смена сухого кашля на влажный происходила лишь к 5-му дню лечения. Эффективность фенспирида при ОРЗ у детей доказана в ходе широкомасштабного открытого контролируемого исследования ЭЛЬФ, в котором приняли участие 1230 вра-

Рис. 1. Динамика кашля у детей с ОРЗ в результате лечения [20]



Примечание.

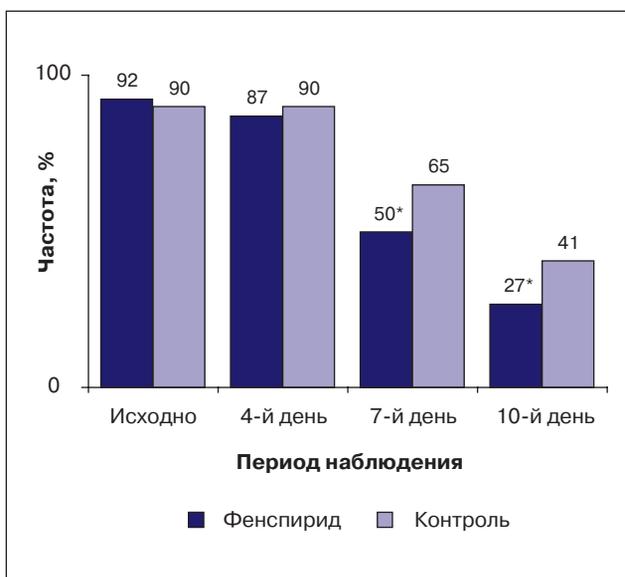
А — монотерапия препаратом фенспирид; Б — другое лечение.

чей из 35 городов России и более 5 тысяч детей с ОРЗ легкой и средней тяжести [22]. Анализ результатов показал, что при использовании для лечения ОРЗ фенспирида происходит более быстрое разрешение основных симптомов болезни, в том числе кашля, чем в контрольной группе (симптоматическая терапия). К 7-му дню лечения фенспиридом кашель исчезал у 51% больных, в то время как в контрольной группе на 3 дня позднее (рис. 2). Полученные данные позволяют сделать заключение о том, располагая возможностью выбора препаратов из числа современных средств для лечения кашля у детей, важно стремиться к уменьшению полипрагмазии и повышению эффективности лечения при разумном снижении экономических затрат. Эту задачу у детей с ОРЗ можно эффективно решить с помощью препарата фенспирид (Эреспал). В заключение следует отметить, что успешная диагностика причин затяжного и хронического кашля у детей на современном этапе невозможна без оснащения всех детских поликлиник современными приборами для исследования функции внешнего дыхания. Большую пользу в решении проблемы кашля могли бы принести расширение детской пульмонологической службы и введение в номенклатуру врачебных специальностей детского пульмонолога. По всей вероятности, пришло время заменить многочисленные методические рекомендации по кашлю у детей современным национальным практическим руководством.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Irwin R., Baumann M., Bolser D. et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest*. — 2006. — № 129. — P. 1–23.
2. Chang A., Glomb W. Guidelines for evaluating cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest*. — 2006. — № 129. — P. 260–283.
3. Chang A., Phelan P., Sawyer S. et al. Cough sensitivity in children with asthma, recurrent cough and cystic fibrosis // *Arch. Dis. Child*. — 1997. — № 77. — P. 331–334.
4. Oguz F., Citak A., Unuvar E. et al. Airway foreign bodies in children // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 2000. — № 52. — P. 11–16.
5. Chang A., Phelan P., Sawyer S. et al. Airway hyperresponsiveness and cough-receptor sensitivity in children with recurrent cough // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — № 155. — P. 1935–1939.
6. Tozzi A., Rava L., Ciofi degli Atti M.L. et al. Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of life // *Pediatrics*. — 2003. — № 112. — P. 1069–1075.
7. Ioannidis J., Lau G. Technical report: evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic overview // *Pediatrics*. — 2001. — № 108. — P. 57.
8. Callahan C. Cough with asthma: variant or norm // *J. Pediatr. Child. Health*. — 1996. — № 128. — P. 440.
9. Seear M., Wensley D. Chronic cough and wheeze in children: do they all have asthma? // *Eur. Respir. J.* — 1997. — № 10. — P. 342–345.
10. Thomson F., Masters I., Chang A. Persistent cough in children: overuse of medications // *J. Pediatr. Child. Health*. — 2002. — № 38. — P. 578–581.
11. Yellon R., Coticchia J., Dixit S. Esophageal biopsy for the diagnosis of gastroesophageal reflux associated otolaryngologic problems in children // *Am. J. Med.* — 2000. — № 108 (Suppl.). — P. 131–138.
12. Gibson P., Simpson J., Chalmers A. et al. Airway eosinophilia is associated with wheeze but is uncommon in children with persistent cough and frequent chest colds // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — № 164. — P. 977–981.

Рис. 2. Эффективность препарата фенспирид в лечении детей с ОРЗ (динамика кашля) [22]



Примечание.

* — статистически значимое ($p < 0,05$) отличие по сравнению с показателем в контрольной группе.

13. Chang A., Harry V., Simpson J. et al. Cough, airway inflammation and mild asthma exacerbation // *Arch. Dis. Child*. — 2002. — № 86. — P. 270–275.
14. Courial J. Passive smoking and the health of children // *Thorax*. — 1994. — № 49. — P. 731–734.
15. Tekdemir I., Aslan A., Elhan A. A clinico-anatomic study of the auricular branch of the vagus nerve and Arnold's ear-cough reflex // *Surg. Radiol. Anat.* — 1998. — № 20. — P. 253–257.
16. Спичак Т.В. Альвеолиты. Рациональная фармакотерапия в педиатрии / Под ред. А.А. Баранова, В.В. Володина, Г.А. Самсыгиной. — М.: Литтерра. — 2007. — С. 514–527.
17. Rokicki W., Borowicka E. Use of converting angiotensin inhibitors in children: II, Personal experience with enalapril // *Wiad. Lek.* — 1997. — № 50. — P. 85–93.
18. Chang A., Eastburn M., Gaffney J. et al. Cough quality in children: a comparison of subjective vs. bronchoscopic findings // *Respir. Res.* — 2005. — № 6, 3 [CrossRef].
19. Brenner D. Estimating cancer risks from pediatric CT: going from the qualitative to quantitative // *Pediatr. Radiol.* — 2002. — № 32. — P. 228–233.
20. Коровина Н.А., Овсянникова Е.М., Далилова И.Е. Комплексная терапия обструктивного бронхита с применением фенспирида (Эреспала) у детей раннего возраста // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2001. — № 5. — P. 1–4.
21. Серeda Е.В. Современные принципы противовоспалительной терапии при хронических воспалительных заболеваниях у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 35–39.
22. Геппе Р.А. Применение Эреспала (фенспирида) при острых респираторных заболеваниях у детей: эффективность и безопасность (результаты исследования по программе «ЭЛЬФ») // *Вопросы современной педиатрии*. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 53–58.
23. Самсыгина Г.А. Фенспирид при лечении острой респираторной инфекции у детей раннего возраста // *Вопросы современной педиатрии*. — 2007. — Т. 6, № 5. — С. 49–53.

Е.И. Алексеева¹, И.Е. Шахбазян², С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, К.Б. Исаева¹, А.М. Чомахидзе¹,
Е.Ю. Афонина², О.С. Розвадовская², В.Я. Ельяшевич², Д.В. Апаева²

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Опыт пятнадцатилетнего применения циклоспорина в детской ревматологии

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ О ПЯТНАДЦАТИЛЕТНЕМ ОПЫТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОСПОРИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНОГО ВАРИАНТА ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. ПОКАЗАНО, ЧТО ЦИКЛОСПОРИН ВЫСОКО ЭФФЕКТИВЕН КАК В КАЧЕСТВЕ МОНО-, ТАК И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С МЕТОТРЕКСАТОМ. ТАКЖЕ ПОКАЗАНО, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛОСПОРИНА В ДОЗАХ 3,5–4,5 МГ/КГ МАССЫ ТЕЛА В СУТКИ НЕ СОПРОВОЖДАЕТСЯ ЗНАЧИТЕЛЬНЫМИ ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ КАК ПРИ МОНО- ТАК И ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С МЕТОТРЕКСАТОМ В СРЕДНИХ И ВЫСОКИХ ДОЗАХ. В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ ПО ЛЕЧЕНИЮ ТЯЖЕЛОГО СИСТЕМНОГО ВАРИАНТА ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА БОЛЕЕ ЧЕМ У 100 ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ЦИКЛОСПОРИН, ЛЕЧЕНИЕ.

104

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая ревматологическим
отделением Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-14-94
Статья поступила 02.10.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание с неизвестной этиологией и сложным аутоагрессивным патогенезом. Иммуное воспаление приводит к развитию хронического синовита и экстраартикулярных проявлений, а также вызывает деструкцию хрящевой и костной ткани суставов. Подобные изменения являются причиной инвалидизации, а в некоторых случаях (при системных проявлениях ЮРА) — смерти пациентов [1].

В основе развития болезни лежит активация как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. При системных вариантах ЮРА в основном имеет место смешанный Th1/Th2-ответ с преобладанием активации Т-хелперов 1-го типа [1, 2]. Многие исследователи связывают системные проявления ЮРА с повышенным синтезом и активностью провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ 6 и фактора некроза опухолей альфа (ФНО) α. При системном варианте заболевания обнаруживается повышенный уровень рецепторов к ИЛ 2, ИЛ 6 и его растворимых рецепторов, а также растворимых рецепторов к ФНО. Провоспалительные цитокины также играют ведущую роль в поддержании хронического воспаления и деструкции хряща и кости [1–3].

Поскольку этиология ЮРА остается неизвестной, достижение контроля над течением заболевания представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы его развития. При этом контроль над течением заболевания подразумевает подавление

Ye.I. Alekseeva¹, I.Ye. Shakhbazyan², S.I. Valieva¹,
T.M. Bzarova¹, K.B. Isaeva¹, A.M. Chomakhidze¹,
Ye. Yu. Afonina², O.S. Rozvadovskaya²,
V.Ya. Yel'yashevich², D.V. Apaeva²

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

² I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

A DATA OF FIFTEEN-YEAR EXPERIENCE OF USE OF CYCLOSPORIN IN TREATMENT OF SYSTEMIC TYPE OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS IS PRESENTED IN THIS ARTICLE. CICLOSPORIN IS HIGH-EFFECTIVE MEDICATION IN MONOTHERAPY AND COMBINED WITH METHOTREXATE. CYCLOSPORINE IN DOSE 3.5–4.5 MG/KG OF BOGY MASS HAS NO SIGNIFICANT ADVERSE EVENTS AS IN MONOTHERAPY, AS IN COMBINATION WITH METHOTREXATE IN MODERATE AND HIGH DOSE. PROPER DATA OF TREATMENT OF SEVERE SYSTEMIC TYPE OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN MORE THEN 100 CHILDREN IS PRESENTED.

KEY WORDS: CHILDREN, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, CYCLOSPORIN, TREATMENT.

Experience of fifteen-year
use of cyclosporin
in paediatric rheumatology

системных проявлений, активности синовита, максимальное восстановление функции суставов, замедление прогрессирования деструктивных изменений в суставах, а также купирование боли и уменьшение психологических ограничений, связанных с заболеванием. В настоящее время к противоревматической терапии предъявляются требования достижения ремиссии или хотя бы очень низкой активности болезни [1–4]. Многие специалисты указывают на необходимость назначения болезнь-модифицирующих препаратов в возможно более ранние сроки (в первые 6–12 мес с момента верификации диагноза ревматоидного артрита), до развития костно-хрящевой деструкции в суставах [1–7]. Главным ориентиром в выборе тактики лечения должна являться не столько нозологическая форма ЮРА, сколько оценка вероятности агрессивного течения болезни на основании маркеров неблагоприятного прогноза. К ним относятся: развитие болезни в раннем возрасте (до 5 лет), системные варианты дебюта заболевания, быстрое (в течение первых 6–12 мес болезни) формирование симметричного полиартикулярного или генерализованного суставного синдрома, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, стойко повышенные показатели СОЭ (40–60 мм/ч и выше), сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ), нарастание уровня IgG, положительный ревматоидный фактор (РФ) в сыворотке крови, быстрое прогрессирование функциональной недостаточности суставов с ограничением способности к самообслуживанию. При наличии маркеров неблагоприятного прогноза терапия должна быть «опережающей» и достаточно агрессивной, чтобы противостоять агрессивному течению болезни [1, 6, 8].

Иммуносупрессивная терапия занимает ведущее место в лечении ЮРА. От сроков назначения, способности лекарственных препаратов контролировать системные проявления заболевания и тормозить анатомическую деструкцию в суставах, а также переносимости терапии зависит прогноз для жизни пациента и развития болезни.

Лечение системных форм ЮРА является одной из наиболее сложных проблем детской ревматологии. Использование глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) не только не обеспечивает контроль над активностью и прогрессированием заболевания, но и вызывает развитие тяжелых, зачастую необратимых побочных эффектов. Традиционные иммунодепрессанты, такие как метотрексат, эффективны у больных суставными вариантами ЮРА. Наибольшая эффективность метотрексата отмечена при олигоартикулярном, в меньшей степени — при полиартикулярном варианте ЮРА [6–11]. Многие исследователи приводят данные о недостаточной эффективности метотрексата в низких и стандартных дозах при системных вариантах ЮРА как в отношении суставного синдрома, так и системных проявлений заболевания [6–11].

Одним из селективных иммунодепрессантов, который стал применяться в ревматологической практике 20 лет назад, является циклоспорин [6, 12, 13].

Циклоспорин — нейтрофильный липофильный циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Впервые был выделен в 1970 г. из двух штаммов плесневых грибов (*Tolypocladium inflatum* Gums и *Cylindrocarpum lucidum*) в процессе разработки новых противогрибковых препаратов. При изучении биологических свойств продуктов жизнедеятельности этих грибов было установлено, что циклоспорины, в первую очередь циклоспорин А, обладают не противогрибковой, а иммуномодулирующей активностью. Это позволило с 1978 г. применять этот препарат

в трансплантологии, а затем и при заболеваниях, развитие которых связано с нарушениями в системе иммунологического надзора, в частности, в лечении ревматоидного артрита взрослых и ЮРА [1, 6, 13–15].

Циклоспорин всасывается в тонком кишечнике. При пероральном приеме максимальная концентрация в крови достигается в течение 1–8 ч. Его биодоступность составляет в среднем 30% (от 5 до 70%). Метаболизм циклоспорина зависит от возраста. Клиренс его у детей в 1,5–2 раза выше, а период полувыведения меньше, чем у взрослых. Эти особенности фармакокинетики предрасполагают к его использованию в педиатрической практике в более высоких дозах, чем у взрослых больных [14, 15].

Циклоспорин относится к селективным иммунодепрессантам. Он ингибирует синтез ИЛ 2 — основного цитокина, стимулирующего пролиферацию Th1 лимфоцитов. Это происходит благодаря угнетению транскрипции генов, участвующих в синтезе ИЛ 2 и других цитокинов (ИЛ 3, ИЛ 4, ИЛ 12, ФНО α и β , интерферона γ , фактора дифференцировки В лимфоцитов, гранулоцитарно-макрофагального-колониестимулирующего фактора) [5, 8, 12]. Получены данные о способности циклоспорина повышать концентрацию противовоспалительного цитокина ИЛ 10 в крови больных ревматоидным артритом. Создается впечатление, что результатом действия циклоспорина является нормализация соотношения Th1/Th2, которое значительно сдвинуто в сторону Th1 у больных ЮРА и ревматоидным артритом взрослых. Таким образом, действие циклоспорина приводит к значительному снижению или даже прекращению синтеза цитокинов. Результатом этого является подавление клональной экспансии Т лимфоцитов и, соответственно, ингибирование продукции антител В лимфоцитами и синтеза медиаторов воспаления [1, 6, 13–17].

Циклоспорин оказывает свое влияние только в фазах G0 и G1 клеточного цикла. В более поздних фазах деления синтез ДНК этим препаратом не подавляется. Действие циклоспорина на лимфоциты обратимо, он не оказывает лимфо- и миелотоксического эффекта [6, 14, 15].

Особый интерес представляет влияние циклоспорина на процессы деструкции хрящевой и костной ткани. Он воздействует не только на иммунные, но также и на немимунные клетки — макрофаги, хондроциты, остеокласты, остеобласты, препятствуя выработке ими цитокинов, являющихся мощными стимуляторами резорбции кости. Все это обуславливает способность циклоспорина значительно тормозить скорость костно-хрящевой деструкции суставов у больных ЮРА и ревматоидным артритом взрослых, что было показано многими исследованиями [15, 16]. Более того, циклоспорин показал свою способность стимулировать репаративные процессы в хрящевой и костной ткани суставов, нормализовать процессы роста хряща и кости. На фоне терапии циклоспорином было отмечено уменьшение числа и степени выраженности костно-хрящевых эрозий у больных ЮРА и ревматоидным артритом [1, 6, 15–16]. Препарат купирует острый коксит, предотвращает или приостанавливает развитие асептического некроза головок бедренных костей и способствует восстановлению их структуры [1, 6].

Во многих открытых и плацебоконтролируемых испытаниях было убедительно показано, что циклоспорин не только вызывал симптоматическое улучшение, но и оказывал базисное противоревматическое действие (уменьшение числа припухших и болезненных суставов, сокращение длительности скованности, улучшение функциональной способности суставов, торможение скорости рентгенологической прогрессии). При этом его клиническая эффек-

тивность была продемонстрирована у больных тяжелым, длительно текущим ревматоидным артритом, нередко рефрактерным к терапии другими иммунодепрессантами [14, 16, 17]. По данным проведенных исследований, циклоспорин был достоверно эффективнее плацебо и, по крайней мере, так же эффективен, как Д-пеницилламин, азатиоприн, метотрексат [16, 17].

Циклоспорин является препаратом выбора для лечения синдрома активации макрофагов — грозного, угрожающего жизни осложнения системных вариантов ЮРА [1, 6, 15–17].

Циклоспорин обычно хорошо переносится больными ЮРА. По сравнению с другими иммунодепрессантами, препарат вызывает меньше побочных эффектов. Вместе с тем на фоне лечения циклоспорином у больных в ряде случаев наблюдается развитие специфических осложнений, в частности, так называемая нефротоксичность, приводящая к повышению сывороточных концентраций креатинина и мочевины. Она связана с вазоконстрикцией афферентных артериол клубочков. Нефротоксический эффект четко дозозависим и, как правило, не сопровождается явными морфологическими нарушениями. Многие авторы указывают на возможность нивелирования нефротоксического эффекта циклоспорина за счет снижения дозы или полной отмены НПВП [17–19].

Другим относительно частым побочным эффектом циклоспорина является артериальная гипертензия. Обычно артериальное давление (в основном диастолическое) повышается в течение первых недель лечения, чаще у больных, страдающих заболеваниями, которые сами по себе предрасполагают к развитию гипертензии. После отмены циклоспорина артериальное давление обычно быстро нормализуется.

К побочным реакциям, развивающимся на фоне лечения циклоспорином, относят также гипертрихоз, гиперплазию слизистой оболочки рта, тремор, парестезии, желудочно-кишечные расстройства. Эти побочные явления развиваются, как правило, в течение нескольких дней после назначения препарата и затем исчезают, несмотря на продолжение лечения.

Показано, что при использовании циклоспорина в дозах не более 5 мг/кг в сутки побочные эффекты развиваются намного реже, чем при превышении данной дозы [1, 6].

Эффективность монотерапии циклоспорином при ЮРА

В российской детской ревматологической практике циклоспорин впервые начал применяться с 1 февраля 1994 года в качестве монотерапии у больных тяжелым ЮРА, рефрактерным к стандартной противоревматической терапии [1, 6]. Было показано, что циклоспорин наиболее эффективен в лечении тяжелого системного варианта ЮРА [1, 6].

В исследование, проводившееся в отделении по изучению ювенильных хронических артритов клиники детских болезней ММА им. И.М. Сеченова, было включено 52 ребенка с системными вариантами ЮРА: 25 детей получали лечение метотрексатом (1-я группа), 27 — циклоспорином (2-я группа). Клиническая характеристика больных, лечившихся метотрексатом и циклоспорином, представлена в табл. 1.

Больные, включенные в исследование, были сопоставимы по основным клиническим и демографическим показателям. Основной особенностью всех пациентов был агрессивно текущий, торпидный к проводимой терапии системный вариант ЮРА.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных системными вариантами ЮРА, лечившихся метотрексатом и циклоспорином

Показатель	Группа метотрексата (n = 25)	Группа циклоспорина (n = 27)
Возраст, годы	10,7 ± 0,7	9,1 ± 0,6
Системный ЮРА, абс.		
Аллергосептический вариант	13	13
Вариант Стилла	12	14
Длительность заболевания, годы	7,3 ± 0,8	6,0 ± 0,9
Мальчики/девочки	6/19	8/18
Активность заболевания, %		
2 степень	30	–
3 степень	70	100
Функциональный класс, %		
I	0	0
II	24	20
III	68	50
IV	8	30
Анатомический класс, %		
I	16	20
II	60	30
III	8	50
IV	16	–
Фоновая терапия, %		
ГК для орального приема	60	62
НПВП	100	100
ГК для внутрисуставного введения	100	100

Примечание.

Здесь и далее: количественные показатели представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка.

ГК — глюкокортикоиды; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Анализ противоревматической терапии показал, что НПВП с начала заболевания получали все пациенты, преднизолон в дозе $21,5 \pm 0,12$ мг ($1,5-2$ мг/кг массы тела) в сутки получали 37 (73%) пациентов: 18 и 19 из 1-й и 2-й группы соответственно.

Несмотря на проводимую терапию, ревматоидный артрит характеризовался непрерывным рецидивированием, высокой степенью активности и быстрым прогрессированием. К концу второго года болезни деструктивные изменения в суставах выявлялись у 88 и 80% детей из 1-й и 2-й группы соответственно.

Перед началом исследования у всех больных отмечался активный ревматоидный артрит с полиартикулярным и генерализованным суставным синдромом, нарушением функции суставов и признаками инвалидизации. По данным рентгенологического обследования, структурные изменения в суставах были выявлены у всех пациентов. В группе больных, получавших циклоспорин, у половины отмечались множественные эрозии поверхности суставов и сужение суставных щелей; в группе детей, лечившихся метотрексатом, — у 2/3 пациентов отмечался эпифизарный остеопороз и единичные эрозии, у 16% — анкилоз в лучезапястных суставах.

Результаты лечения показали, что метотрексат и циклоспорин по-разному влияют на течение системного варианта ЮРА. Анализ эффективности метотрексата в средней дозе $7,3$ мг/м² поверхности тела в неделю показал, что препарат вызывал снижение воспалительной активности до 0–1-й степени, улучшение функционального статуса и приостановление прогрессирования анатомической деструкции суставов у пациентов с вариантом Стилла, пограничного по своему течению с суставной формой заболевания. Суставной синдром у этих пациентов носил полиартикулярный характер, системные проявления ограничивались умеренно выраженными лимфаденопатией, гепатомегалией и/или спленомегалией, активность соответствовала 2–3-й степени, функциональная недостаточность суставов сопровождалась ограничением способности к самообслуживанию (функциональный класс II + III), но без выраженной инвалидизации. Это были дети млад-

шего и среднего школьного возраста, заболевшие в период после 4–5 лет.

У подавляющего большинства пациентов, заболевших в раннем возрасте, у которых ЮРА протекал как типичный вариант Стилла (с генерализованным суставным синдромом и лимфаденопатией, лихорадкой, гепатоспленомегалией, перикардитом, активностью заболевания 3-й степени, ранней инвалидизацией и структурными изменениями в хрящевой и костной ткани суставов), а также у 90% пациентов с аллергосептическим вариантом ЮРА, терапевтический эффект метотрексата в низких дозах (в среднем $7,3$ мг/м² в неделю) был менее выражен. У этих больных лечение метотрексатом незначительно влияло на активность заболевания и функциональный статус и не снижало скорость прогрессирования структурных изменений в хрящевой и костной ткани суставов, что не позволило отменить или существенно снизить дозу преднизолона у 87% детей, получавших его в течение длительного времени.

Развитие костной деструкции связывается преимущественно с повышенной активностью цитокинов ИЛ 6 и ФНО α . Метотрексат в низких дозах лишь незначительно ингибирует синтез ИЛ 6 и не ингибирует синтез ФНО α , а, следовательно, не препятствует развитию деструкции хряща и кости, а также аваскулярного некроза при системном варианте ЮРА. Недостаточная блокада синтеза ИЛ 1, являющаяся следствием неполного подавления активности гидрофолатредуктазы, способствует прогрессированию процесса анатомической деструкции у больных с тяжелым течением ЮРА — вариантом Стилла. Избирательное подавление метотрексатом в низких дозах продукции коллагеназы и отсутствие влияния на синтез стромелизина и металлопротеиназы, играющих основную роль в разрушении хряща, также не предотвращает развития структурных изменений в суставах у пациентов с системными вариантами заболевания.

Влияние циклоспорина на клинические и лабораторные показатели активности у больных с аллергосептическим вариантом ЮРА и вариантом Стилла было неравнозначным (табл. 2, 3). В отличие от метотрексата, циклоспорин

Таблица 2. Динамика показателей активности заболевания у пациентов с вариантом Стилла, лечившихся метотрексатом и циклоспорином А

Показатель	Группа метотрексата (n = 12)		Группа циклоспорина (n = 14)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Количество опухших суставов	$17,5 \pm 3,5$	$10,5 \pm 3,7$	$21,1 \pm 1,8$	$5,6 \pm 0,4^{**}$
Количество болезненных суставов	$19,4 \pm 4,0$	$11,5 \pm 4,7$	$27,8 \pm 1,6$	$8,1 \pm 1,5^{**}$
Индекс Ричи	$60,6 \pm 2,3$	$35,5 \pm 3,3^{**}$	$56,4 \pm 0,5$	$10,4 \pm 0,5^{**}$
Количество системных проявлений	$2,75 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,5^*$	$3,76 \pm 0,17$	$0,9 \pm 0,3^{**}$
СОЭ, мм/ч	$53,5 \pm 5,7$	$30,0 \pm 15,0$	$47,9 \pm 4,0$	$41,1 \pm 3,5$
Гемоглобин, г/л	$97,4 \pm 2,3$	$106,7 \pm 4,3$	$97,2 \pm 1,7$	$105,0 \pm 30,9$
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	$12,3 \pm 5,3$	$10,5 \pm 3,3$	$11,5 \pm 1,5$	$10,8 \pm 1,0$
СРБ, абс.				
Нет	–	2	–	1
++	5	4	8	9
+++	7	6	5	3
IgG, мг%	1719 ± 235	1094 ± 144	2282 ± 110	2120 ± 102

Примечание.

* — статистически значимое ($p < 0,05$) различие по сравнению с показателем до начала терапии; ** — $p < 0,001$.

Таблица 3. Динамика показателей активности заболевания у пациентов с аллергосептическим вариантом ЮРА, лечившихся метотрексатом и циклоспорином

Показатель	Группа метотрексата (n = 13)		Группа циклоспоринона (n = 13)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Количество опухших суставов	8,5 ± 2,1	9,8 ± 1,1	13,5 ± 2,65	4,3 ± 1,5**
Количество болезненных суставов	9,0 ± 2,2	12,3 ± 1,5	18,3 ± 3,1	4,3 ± 0,7**
Индекс Ричи	55,6 ± 4,4	64,3 ± 3,2	30,5 ± 1,7	4,1 ± 0,3**
Количество суставов с ограничением движений	10,5 ± 3,2	13,5 ± 3,7	18,3 ± 3,1	4,5 ± 1,1**
Количество системных проявлений	3,6 ± 0,3	3,4 ± 0,5	3,5 ± 0,2	1,3 ± 0,5**
СОЭ, мм/ч	50,5 ± 5,5	52,6 ± 5,0	53,8 ± 4,2	13,3 ± 1,5*
Гемоглобин, г/л	98,5 ± 3,5	97,3 ± 4,4	98,3 ± 1,4	112,3 ± 1,5*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	15,6 ± 4,4	15,3 ± 2,9	16,6 ± 1,3	10,1 ± 0,8**
СРБ, абс.				
Нет	–	1	–	2
++	3	5	6	11
+++	10	5	7	–
IgG, мг%	215 ± 156	2136 ± 145	2250 ± 98	1500 ± 73**

Примечание.

* — статистически значимое ($p < 0,05$) различие по сравнению с показателем до начала терапии; ** — $p < 0,001$.

статистически достоверно снижал клиническую активность заболевания и лабораторные показатели у 92% пациентов с аллергосептическим вариантом ЮРА. У 85% больных с вариантом Стилла лечение циклоспорином снижало клиническую активность ревматоидного процесса, но не влияло на лабораторные показатели. В зависимости от динамики последних на фоне терапии цикло-

спорином функциональная способность пораженных суставов улучшалась у всех пациентов, а скорость прогрессирования структурных изменений в суставах снижалась у 73% больных с обоими вариантами ЮРА (табл. 4). Однако наблюдение в течение 5 лет лечения выявило, что у 3 больных с вариантом Стилла медленно, но прогрессируют структурные изменения преимущественно в луже-

Таблица 4. Динамика функционального статуса и процесса костно-хрящевой деструкции у больных с вариантом Стилла, лечившихся метотрексатом и циклоспорином

Показатель	Группа метотрексата (n = 12)		Группа циклоспоринона (n = 14)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Функциональный класс, %				
I	–	–	–	8
II	–	27	15	62
III	91	64	54	30
IV	9	9	31	–
Средний функциональный класс	3,1 ± 0,1	2,8 ± 0,2	3,2 ± 0,2	2,3 ± 0,2*
Индекс качества жизни	2,8 ± 0,5	1,9 ± 0,2	2,9 ± 0,1	1,5 ± 0,1*
Анатомический класс, абс.				
I	–	–	–	–
II	45	27	70	70
III	18	27	30	30
IV	37	46	–	–
Средний анатомический класс	2,9 ± 0,2	3,3 ± 0,2	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1
Индекс Ларсена для крупных суставов	5,5 ± 0,8	11,3 ± 1,0**	9,2 ± 0,5	9,3 ± 0,6
Индекс Ларсена для мелких суставов	24,7 ± 0,6	26,8 ± 0,8	36,1 ± 0,5	36,1 ± 0,5
Индекс Ларсена для тазобедренных суставов	3,4 ± 0,9	3,9 ± 0,3	4,3 ± 0,9	4,3 ± 0,9

Примечание.

* — статистически значимое ($p < 0,05$) различие по сравнению с показателем до начала терапии; ** — $p < 0,001$.

запястных суставах. Это проявлялось сужением межсуставных щелей, особенно в мелких костях запястья. Анализ эффекта циклоспорина у этих больных показал, что за весь период лечения эффект ограничивался клиническим улучшением: исчезновением системных проявлений, уменьшением числа активных суставов (с болью, скованностью и экссудацией), улучшением функциональной способности пораженных суставов. Однако стойкой клинической ремиссии процесса добиться не удавалось, а лабораторные показатели активности у этих детей оставались высокими. Отмечалась лишь тенденция к снижению СОЭ, сывороточной концентрации СРБ и IgG. У больных с аллергосептическим вариантом ЮРА эффект циклоспорина был более выражен.

В дозе 4,5–5,0 мг/кг в день циклоспорин стимулировал репаративные процессы в хрящевой и костной ткани, купировал острый коксит, предотвращал либо приостанавливал развитие асептического некроза головок бедренных костей и способствовал восстановлению их структуры (рис. 1, 2).

Высокая противовоспалительная и иммуносупрессивная активность циклоспорина позволила отменить преднизолон у 54% и значительно снизить его дозу у 46% больных, получавших глюкокортикоид в течение 3–10 лет, а также отменить НПВП большинству пациентов. Снижение дозы и отмена преднизолона сопровождались уменьшением или исчезновением побочных эффектов, связанных с его

применением, включая также возобновление процесса роста у детей.

Высокая эффективность в большинстве случаев сочеталась со сравнительно низкой концентрацией циклоспорина в крови ($55,6 \pm 19,6$ и $59,8 \pm 9,4$ нг/мл на 3-м и 10-м месяцах лечения соответственно), что, вероятно, связано с повышенным клиренсом циклоспорина и сокращенным периодом его полувыведения у детей.

Циклоспорин в дозах 3,0–5,0 мг/кг в день хорошо переносился больными. У подавляющего большинства пациентов препарат не вызывал нефротоксических, гепатотоксических, цитопенических и инфекционных осложнений, а также артериальной гипертензии.

Эффективность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом при тяжелых системных вариантах ЮРА

Положительные результаты первого опыта применения циклоспорина у больных тяжелым системным ревматоидным артритом явились поводом к дальнейшему поиску новых, более эффективных схем терапии иммунодепрессантами. Одним из таких подходов к лечению ЮРА явилось применение комбинированной иммуносупрессивной терапии. В частности, эффективность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом оказалась выше, чем монотерапии каждым из этих препаратов в отдельности [20–23]. Многие исследователи считали комбина-

Рис. 1. Рентгенологическая картина области тазобедренных суставов у больной ЮРА до (А) и после (Б) лечения циклоспорином

А — больная А., 10 лет (1998 г.); Б — та же больная в возрасте 16 лет (2004 г.)



Рис. 2. Рентгенологическая картина области тазобедренных суставов у больного ЮРА до (А) и после (Б) лечения циклоспорином

А — больной Р., 12 лет (1998 г.); Б — тот же больной в возрасте 18 лет (2005 г.)



цию циклоспорина с метотрексатом одной из наиболее эффективных среди различных схем комбинированной иммуносупрессивной терапии при тяжелом ревматоидном артрите и ЮРА [24, 25]. Сообщалось о достижении 20, 50 и 70% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов и ремиссии у достоверно большего числа больных по сравнению с группами пациентов, получавших монотерапию, а также о способности комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом приостанавливать прогрессирование анатомической деструкции в суставах [26–28]. Возможной причиной подобной высокой эффективности данной комбинации препаратов может быть влияние циклоспорина и метотрексата на различные звенья патогенеза болезни. Кроме того, сообщалось о блокирующем влиянии циклоспорина на трансформацию метотрексата в неактивный метаболит (7-ОН-МТ), что может играть определенную роль в потенцировании эффекта метотрексата [29]. Показано, что назначение комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом приводит к достоверному снижению выработки ФНО α *in vitro* без угнетения экспрессии ФНО-мРНК [29].

Все вышеизложенное явилось основанием для проведения очередного исследования, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных тяжелым ЮРА [30]. В исследование было включено 47 детей (16 мальчиков и 31 девочка) (табл. 5). В связи с тяжестью состояния всем больным была назначена комбинированная терапия циклоспорином в средней дозе $4,3 \pm 0,58$ мг/кг/сут и метотрексатом в средней дозе $8,1 \pm 1,07$ мг/м²/нед.

Основанием для назначения второго препарата у больных, включенных в исследование, была неэффективность монотерапии каждым из препаратов в отдельности: сохраняющаяся активность суставного синдрома, рецидивирование системных проявлений, высокие лабора-

Таблица 5. Характеристика больных ювенильным ревматоидным артритом, включенных в исследование

Показатель	Значение
Число больных, абс.	47
Мальчики/девочки, абс.	17/30
Возраст, годы	$12,1 \pm 0,7$
Возраст дебюта заболевания, годы	$5,4 \pm 0,7$
Длительность заболевания, годы	$6,7 \pm 0,7$

торные показатели активности, прогрессирование функциональной недостаточности.

Все больные проходили стандартное клинико-лабораторное обследование. Контроль уровня гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови осуществлялся 1 раз в 2 недели. Концентрацию IgA, IgM, IgG, ревматоидного фактора, СРБ в сыворотке крови определяли ежемесячно. Контроль общего анализа мочи осуществлялся 1 раз в 2 нед. Измерение артериального давления проводилось ежедневно.

Терапию циклоспорином и метотрексатом все пациенты получали в течение 6 мес, 36 (90%) пациентов — в течение 9 мес, 22 (55%) больных — в течение 12 мес, 14 (35%) пациентов — в течение 24 мес. Средняя продолжительность комбинированной терапии составила 11,5 мес (от 6 до 24 мес). Как показали результаты проведенного исследования, уже через 6 мес от начала лечения у всех больных, включенных в исследование, отмечалась выраженная положительная динамика со стороны активности суставного синдрома: достоверно уменьшились число припухших и болезненных суставов, значение индекса Ричи (табл. 6).

Таблица 6. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных ЮРА

Показатель	До начала терапии (n = 47)	После начала терапии		
		через 6 мес (n = 47)	через 12 мес (n = 22)	через 24 мес (n = 14)
Индекс DAS	$4,00 \pm 0,32$	$2,36 \pm 0,48$	$1,54 \pm 0,21^{**}$	$1,38 \pm 0,18^{***}$
Число припухших суставов	$7,8 \pm 1,0$	$4,2 \pm 1,0^{**}$	$2,6 \pm 0,6^{**}$	$2,2 \pm 0,3^{***}$
Число болезненных суставов	$7,4 \pm 1,0$	$4,8 \pm 0,9^{**}$	$2,2 \pm 0,3^{***}$	$2,0 \pm 0,3^{***}$
Индекс Ричи	$9,4 \pm 1,3$	$6,2 \pm 0,9^{**}$	$4,3 \pm 0,2^{***}$	$3,6 \pm 0,1^{***}$
Число суставов с нарушением функции	$10,8 \pm 1,2$	$8,6 \pm 1,0$	$5,2 \pm 0,6^{***}$	$2,8 \pm 0,3^{***}$
Число системных проявлений на одного больного	$3,2 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,3^*$	$1,1 \pm 0,2^{***}$	$0,8 \pm 0,01^{***}$
СОЭ, мм/ч	$46,4 \pm 4,4$	$37,5 \pm 3,3$	$28,6 \pm 3,0$	$22,1 \pm 5,0^{**}$
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	$15,4 \pm 2,1$	$9,4 \pm 1,6^*$	$9,7 \pm 1,7$	$10,0 \pm 1,2$
Тромбоциты, $\times 10^{12}$ /мл	795 ± 56	712 ± 38	$545 \pm 42^{***}$	$470 \pm 21^{***}$
Гемоглобин, г/л	$80,0 \pm 4,6$	$88,0 \pm 4,3$	$93,0 \pm 4,0^*$	$106,0 \pm 5,0^{***}$
IgG, мг%	1750 ± 211	$1280 \pm 107^*$	1189 ± 88	$900 \pm 57^{***}$
СРБ, мг%	$15,4 \pm 4,3$	$9,7 \pm 2,0$	$5,2 \pm 1,0^*$	$2,3 \pm 1,0^{**}$

Примечание.

* — статистически значимое ($p < 0,05$) различие по сравнению с показателем до начала терапии; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Индекс DAS стал менее 2,4, что соответствует низкой активности заболевания. Также достоверно и значительно уменьшилось число системных проявлений на одного больного. У больных перестали рецидивировать лихорадка, сыпь, серозит, кардит, пневмонит. Сохраняющиеся системные проявления болезни не носили характера угрожающих жизни; в основном отмечались лимфаденопатия, умеренная гепатомегалия. В последующем показатели активности заболевания продолжали снижаться у всех больных, получавших комбинированную терапию. Через 12 мес лечения средний индекс DAS стал менее 1,6. К концу первого года проводимой комбинированной терапии отмечено достоверное снижение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ (табл. 6).

Проведение комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом позволило уменьшить дозу глюкокортикоидов, получаемых больными *per os*. 11 пациентам через 24 месяца от начала комбинированной терапии средняя доза преднизолона была снижена с $8,9 \pm 1,24$ до $4,2 \pm 0,96$ мг в сутки ($p < 0,001$); 4 пациентам преднизолон был отменен через $1,25 \pm 0,32$ года, двум больным снизить дозу глюкокортикоида не удалось.

На фоне комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом значительно выросла функциональная активность пациентов: через 24 мес лечения функциональной недостаточности не наблюдалось (ФК I) у 55% пациентов, у 35% больных функциональная недостаточность была, но не сопровождалась ограничением способности к самообслуживанию (ФК II), и лишь у 10% больных сохранялось ограничение способности к самообслуживанию (ФК III) (рис. 3).

Глобальная оценка эффективности комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом показала, что у 50% пациентов через 12 мес терапии была зафиксирована клиничко-лабораторная ремиссия, у 15% пациентов — I степень активности, активность соответствовала II степени у 20% пациентов. Третья степень активности болезни сохранялась лишь у 15% больных. В дальнейшем у детей, продолжающих лечение, наблюдалось снижение общей активности процесса: через 24 мес после начала комбинированной терапии клиничко-лабораторная ремиссия отмечалась у 55% пациентов, I степень активности заболевания — у 25% пациентов, II степень активности — у 5% больных, III степень активности — по-прежнему сохранялась у 15% пациентов (рис. 4).

Побочные эффекты комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом были редкими и незначительными. Они включали транзиторное повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови у 2 больных, транзиторное повышение уровня билирубина — у 2, транзиторное повышение уровня креатинина и мочевины — у 2, умеренную артериальную гипертензию — у 8 пациентов. У 1 больного была отмечена умеренная эритропения, у 1 — эритроцитурия. Эти явления требовали лишь временной отмены препаратов и назначения симптоматической терапии.

Эффективность терапии циклоспорином и пульс-терапии метотрексатом при тяжелом системном ревматоидном артрите

У определенной части пациентов с тяжелым системным ЮРА комбинированная терапия циклоспорином и метотрексатом в стандартной дозе оказывала недостаточный терапевтический эффект, что явилось основанием для проведения исследования эффективности терапии циклоспорином и пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м^2 поверхности тела в неделю [31].

Рис. 3. Динамика функциональной активности больных ЮРА на фоне терапии циклоспорином и метотрексатом

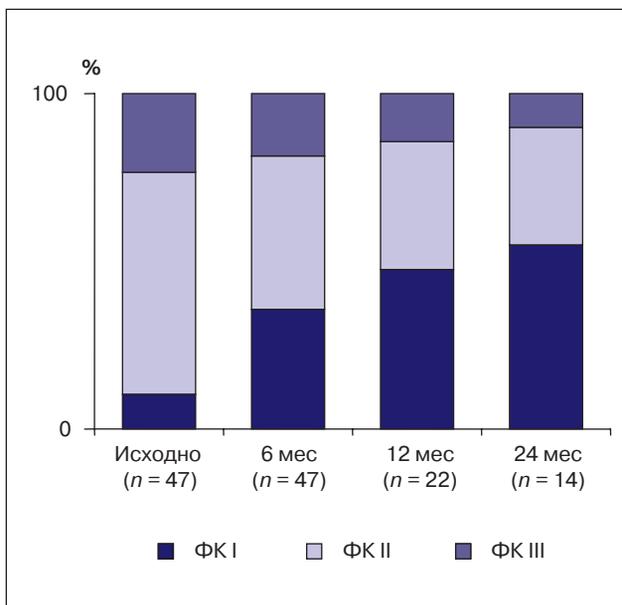
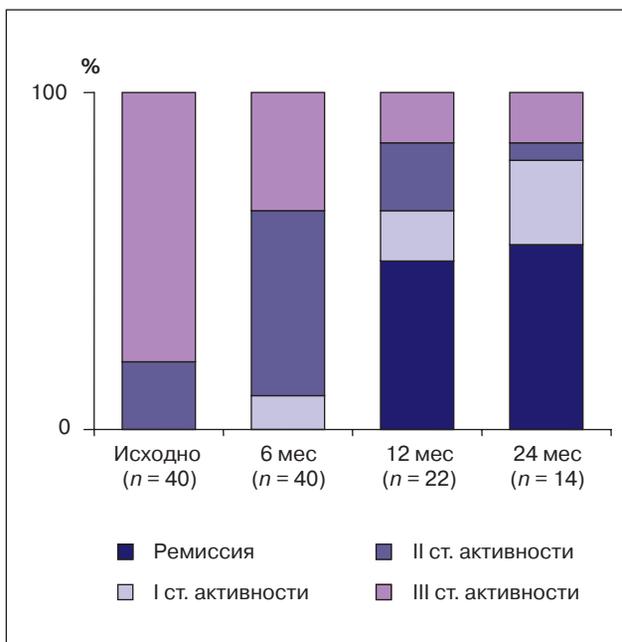


Рис. 4. Общая эффективность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных ЮРА



В исследование было включено 80 детей (32 мальчика и 48 девочек). Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от характера иммуносупрессивной терапии. В основную группу вошло 40 пациентов с системным вариантом ЮРА, получавших циклоспорин в дозе $3,5-4,0 \text{ мг/кг}$ массы тела в сутки и пульс-терапию метотрексатом в дозе 50 мг/м^2 поверхности тела в неделю. Группу сравнения составили 40 больных с системным вариантом ЮРА, получавших комбинированную терапию циклоспорином в дозе $4,0 \text{ мг/кг}$ массы тела в сутки и метотрексатом в стандартной дозе (не более 15 мг/м^2 поверхности тела в неделю внутримышечно (табл. 7).

Таблица 7. Демографическая и клиническая характеристика больных ЮРА, включенных в исследование

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Число больных, абс.	40	40
Мальчики/девочки, абс.	18/22	14/26
Возраст, годы	7,5 ± 4,1	12,1 ± 0,7
Возраст дебюта заболевания, годы	2,8 ± 2,0	5,4 ± 0,7
Длительность заболевания, годы	4,7 ± 3,7	6,7 ± 0,7
Индекс DAS	4,70 ± 0,55	4,00 ± 0,32
Число припухших суставов	11,9 ± 3,2	7,8 ± 1,0
Число болезненных суставов	13,9 ± 4,5	7,4 ± 1,0
Индекс Ричи	26,8 ± 6,7	9,4 ± 1,3
Число суставов с нарушением функции	13,8 ± 4,3	10,8 ± 1,2
Число системных проявлений на одного больного	3,2 ± 0,4	3,2 ± 0,4
СОЭ, мм/ч	50,2 ± 4,4	46,4 ± 4,4

Несмотря на проведение активной противоревматической терапии, перед началом исследования у пациентов обеих групп имелись признаки активного артрита (индекс DAS > 2,4). В основной группе индекс активности болезни составил $4,7 \pm 0,6$, в группе сравнения — $4,0 \pm 0,3$, что соответствовало высокой активности болезни. Достоверной разницы по степени активности заболевания между двумя группами не выявлялось (табл. 7).

У больных обеих групп наблюдались системные проявления болезни, причем среди них значительную часть составляли такие опасные для жизни клинические симптомы, как фебрильная лихорадка (у 90% больных основной и 54% больных контрольной группы), кардит (у 40 и 63% пациентов соответственно), пневмонит (у 20 и 17% пациентов). Выраженная гепатоспленомегалия выявлялась у 29 и 20% пациентов соответственно.

Наряду с системными проявлениями у всех пациентов, включенных в исследование, отмечалось нарушение функциональной способности различной степени выраженности. В основной группе нарушений функциональной способности (I ФК) не было лишь у 3 (7%) пациентов, у 20 (50%) — функциональные нарушения были, но не сопровождались ограничением способности к самообслуживанию (II ФК), у 17 (43%) — функциональные нарушения в суставах сопровождались ограничением способности к самообслуживанию, что соответствовало ФК III (рис. 5). В группе сравнения функциональных нарушений не было у 4 (10%) больных, 26 (65%) больных относились к ФК II, 12 (23%) пациентов — к ФК III.

Учитывая тяжесть состояния, активный суставной синдром и системные проявления заболевания, больным основной группы был назначен циклоспорин в средней дозе $4,4 \pm 0,61$ мг/кг массы тела в сутки и одновременно начата пульс-терапия метотрексатом дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю. Пульс-терапия проводилась 1 раз в неделю в течение 8 нед с дальнейшим постепенным снижением дозы метотрексата до 25 мг/м² поверхности тела в/м 1 раз в неделю. Больным группы сравнения была назначена комбинированная терапия циклоспорином в средней дозе $4,3 \pm 0,58$ мг/кг/сут и метотрексатом в средней дозе $8,1 \pm 1,07$ мг/м²/нед.

Уже через 3 мес от начала лечения у больных обеих групп наблюдалась значительная положительная динамика со стороны активности суставного синдрома: достоверно уменьшились число припухших и болезненных суставов, а также значение индекса Ричи (табл. 8). У больных основной группы индекс DAS стал менее 1,6 (соответствует критериям клинико-лабораторной ремиссии), у больных контрольной группы этот показатель был менее 2,4 (указывает на низкую активность заболевания). Также достоверно и значительно снизилось число системных проявлений на одного больного у пациентов обеих групп, причем в основной группе этот показатель составил менее 1 на одного больного. У больных перестали рецидивировать лихорадка, сыпь, серозит, кардит, пневмонит. Сохраняющиеся системные проявления болезни не носили характера угрожающих жизни; в основном отмечались лимфаденопатия, умеренная гепатомегалия. В последующем показатели активности заболевания продолжали снижаться у всех больных (табл. 8).

Через 6 мес лечения и у больных контрольной группы средний индекс DAS был менее 2,4, но выше 1,6, что свидетельствовало о низкой активности заболевания, но не позволяло констатировать развитие клинико-лабораторной ремиссии. В то же время у больных основной группы индекс DAS был по-прежнему низким, то есть ремиссия заболевания, достигнутая к 3-му мес от начала терапии, сохранялась.

На фоне комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом в высокой дозе значительно выросла функциональная активность пациентов: через 3 мес лечения функциональная недостаточность не наблюдалась (ФК I) у 60% больных основной группы, у 35% детей функциональная недостаточность была, но не сопровождалась ограничением способности к самообслуживанию (ФК II), лишь у 5% пациентов этой группы сохранялось ограничение способности к самообслуживанию (ФК III). В контрольной группе восстановление функциональной активности больных отмечено в значительно более поздние сроки: через 3 мес от начала терапии у 45% больных движения в суставах были в полном объеме

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



Раннее начало
лечения



Активное
динамическое
наблюдение



Комбинированная
терапия



Сандиммун®
Неорал®

САНДИММУН® НЕОРАЛ® (SANDIMMUN® NEORAL®) САНДИММУН® (SANDIMMUN®)

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Циклоспорин, Сандиммун® Неорал®, Капсулы мягкие 10 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг, Раствор для приема внутрь 100 мг/мл, Сандиммун®, Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл (содержит полиоксизилированное касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; профилактика отторжения аллотрансплантатов солидных органов: почек, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы, профилактика и лечение болезни «трансплантата против хозяина» (БТХ); для Сандиммуна Неорала – лечение отторжения трансплантата у больных, ранее получавших другие иммунодепрессанты. Для Сандиммуна Неорала – лечение эндогенных увеитов; нефротического синдрома; тяжелой формы активного ревматоидного артрита; тяжелой формы псориаза; тяжелой формы атопического дерматита. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от показаний и пути введения. См. инструкцию по применению препарата. **ПЕРЕХОД ОТ САНДИММУНА К САНДИММУНУ НЕОРАЛУ.** Рекомендуемое соотношение доз составляет 1:1. См. инструкцию по применению препарата для соблюдения специальных мер по обеспечению безопасности применения в трансплантологии и при аутоиммунных заболеваниях. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспориному или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна – концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксизилированному касторовому маслу (например, Кремфор® ЕП). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Сандиммун Неорал должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, концентрации липидов в крови, концентрации циклоспорина в крови. Следует избегать избыточной иммуносупрессии, поскольку это может привести к развитию лимфопролиферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, а также повысить риск развития инфекционных заболеваний. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и избегать избыточной инсоляции. Не следует использовать калийсодержащие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать потребления с пищей большого количества калия. Рекомендуется мониторирование концентрации калия и магния в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при лечении больных с гиперурикемией, в случаях вакцинации (следует избегать применения живых аттенуированных вакцин), при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий, при одновременном назначении с лекрадиолом. Опыт применения у детей ограничен. Для Сандиммуна Неорала при показании, не связанных с трансплантацией: соблюдать осторожность при нарушениях функции почек (для нефротического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, пациентам пожилого возраста.

Не следует применять при беременности за исключением случаев крайней необходимости. При лечении Сандиммуном и Сандиммуном Неоралом следует отказаться от грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Амниогликозиды, амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, мелфалан, триметоприм (+сульфаметоксазол); НПВС; блокаторы гистаминовых H2-рецепторов; такролимус, нифидипин, лерканидипин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колхицин, дигоксин, звероломус, сироломус; производные фибровой кислоты; кетоназол, вориконазол, флуконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин; пероральные контрацептивы, дилтиазем, нифедипин, верапамил, метоклопрамид, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амиодарон; холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз; иматиниб, азитромицин, барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфамидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, звероной продырявленный, тиклопидин, сульфиниразол, тербинафин. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушение функции почек, повышение артериального давления, тремор, головная боль, гиперлипидемия. Часто: нарушение функции печени, гипертрихоз, гипертрофия десен, парестезии, чувство усталости, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипомagneмия, мышечные судороги, миалгии. Иногда: признаки энцефалопатии, такие как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, агитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия; увеличение массы тела, отеки, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Редко: панкреатит, нарушение менструального цикла, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, моторная полинейропатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия. Очень редко: отек зрительного нерва, включая диск зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** Сандиммун®, Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл в ампулах по 1 мл по 10 шт. в упаковке. Сандиммун Неорал®, Капсулы 10 мг по 60 шт. в упаковке. Капсулы 25 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 50 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 100 мг по 50 шт. в упаковке. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 50 мл во флаконе по 1 шт. в упаковке. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

САНДИММУН

«Новartis Фарма АГ», Швейцария

САНДИММУН НЕОРАЛ

Раствор для приема внутрь

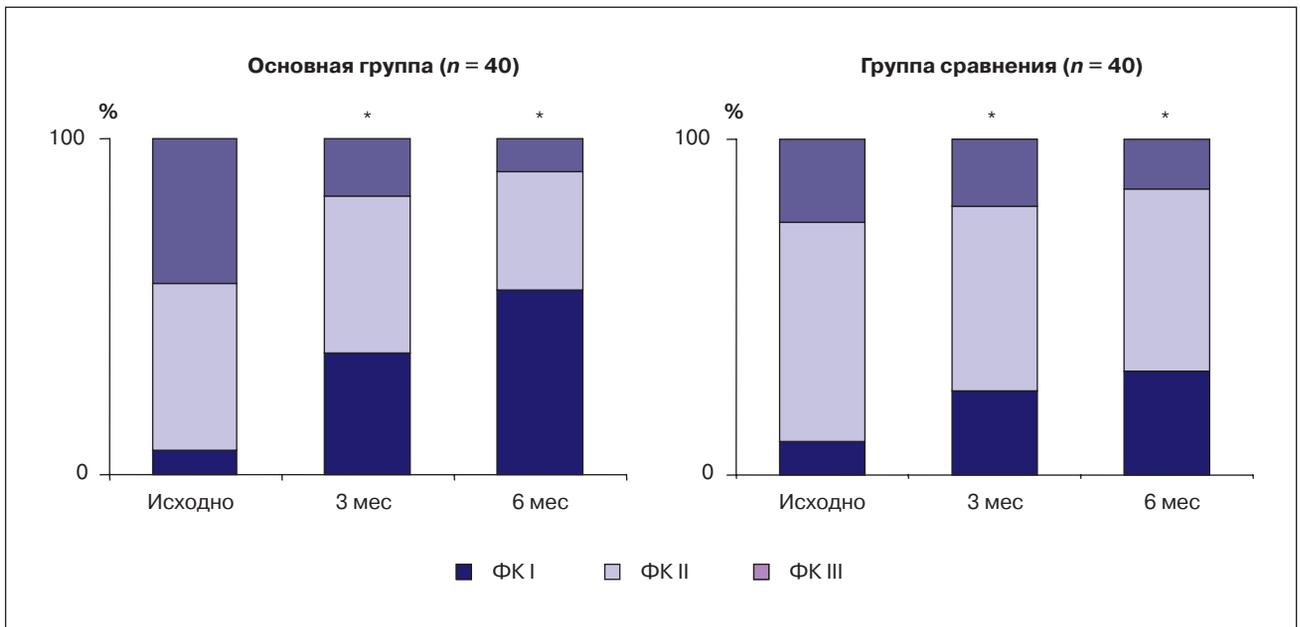
«Новartis Фарма АГ», Швейцария, произведено «Новartis Фарма С.А.С.», Франция

Капсулы

«Новartis Фарма АГ», Швейцария, произведено «Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ», Германия

Упаковано «Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ», Германия или ЗАО «Скопинский фармацевтический завод», Россия

Рис. 5. Динамика функциональной активности больных ЮРА на фоне терапии циклоспорином и пульс-терапии метотрексатом



Примечание.

* — статистически значимое ($p < 0,05$) различие по сравнению с распределением детей с ФК I–III.

Таблица 8. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне пульс-терапии метотрексатом и терапии циклоспорином больных ЮРА

Показатель	До начала терапии (n = 40)	После начала терапии		
		через 8 нед (n = 40)	через 3 мес (n = 40)	через 6 мес (n = 40)
Индекс DAS	4,7 ± 0,55	2,18 ± 0,4	1,51 ± 0,33**	1,47 ± 0,23***
Число припухших суставов	11,9 ± 3,2	5,0 ± 1,2**	3,0 ± 0,7**	3,0 ± 0,3***
Число болезненных суставов	13,9 ± 4,5	5,4 ± 1,0**	2,2 ± 0,3***	2,0 ± 0,3***
Индекс Ричи	26,8 ± 6,7	7,2 ± 1,9**	2,4 ± 1,8***	2,2 ± 1,0***
Число суставов с нарушением функции	13,8 ± 4,3	6,6 ± 1,0	3,2 ± 0,9***	2,7 ± 0,4***
Число системных проявлений на одного больного	3,1 ± 1,0	0,4 ± 0,6*	0,3 ± 0,8***	0,4 ± 1,0***
СОЭ, мм/ч	50,2 ± 4,4	21,5 ± 3,3	12,1 ± 4,0	15,6 ± 5,0**
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	16,9 ± 5,1	10,9 ± 1,6	9,6 ± 1,7	10,9 ± 1,2
Тромбоциты, ×10 ¹² /мл	689 ± 87	491 ± 58	449 ± 51***	461 ± 21***
Гемоглобин, г/л	98,6 ± 4,6	107,6 ± 4,6	117,0 ± 6,0*	121,0 ± 5,0***
IgG, мг%	1371 ± 243	982 ± 102*	918 ± 88	982 ± 57***
СРБ, мг%	17,7 ± 5,2	2,5 ± 2,0	1,4 ± 1,0*	1,2 ± 1,0**

Примечание.

* — статистически значимое ($p < 0,05$) различие по сравнению с показателем до начала терапии; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

(ФК I), а у 40% пациентов наблюдалась умеренная функциональная недостаточность суставов (ФК II). Ограничения к самообслуживанию отмечались у 15% пациентов. Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение, что в группе пациентов, получавших терапию циклоспорином и пульс-терапию

метотрексатом, снижение активности заболевания и числа системных проявлений, а также нарастание функциональной активности пациентов наступало в более ранние сроки, чем у больных, получавших комбинированную терапию циклоспорином и метотрексатом в стандартной дозе. Через 3 мес после начала терапии у

большинства больных основной группы была достигнута клиничко-лабораторная ремиссии, в то время как у больных контрольной группы была отмечена лишь тенденция к снижению активности заболевания.

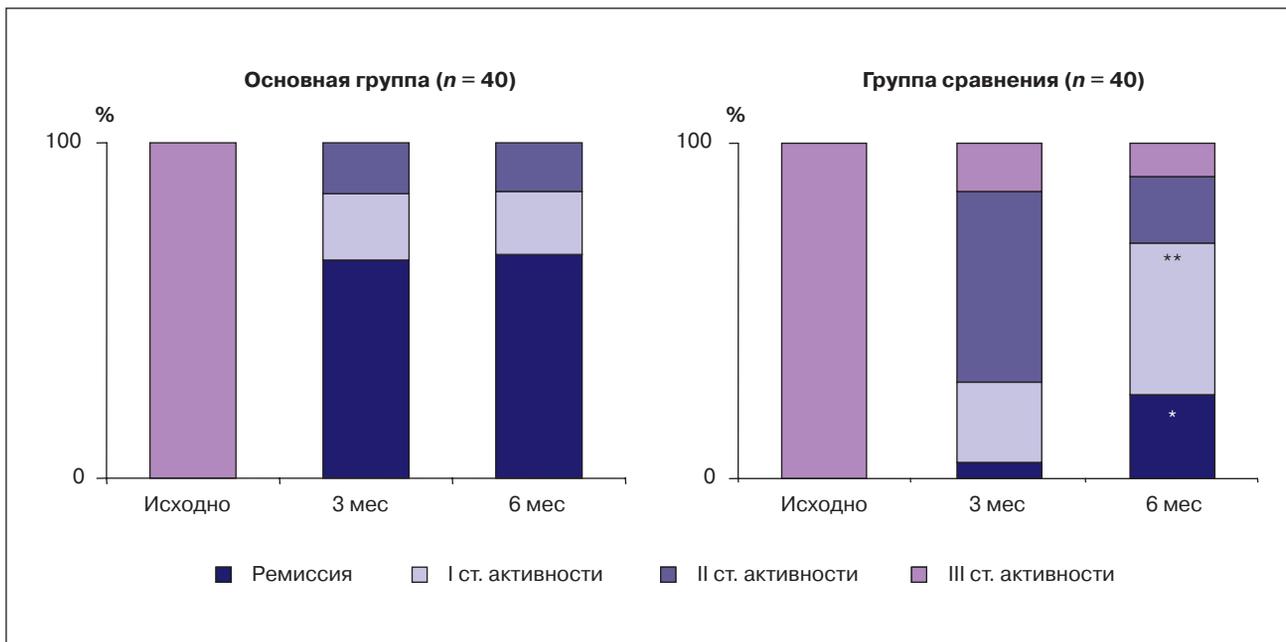
Глобальная оценка эффективности пульс-терапии метотрексатом и циклоспорином показала, что у 65% пациентов через 3 мес от начала терапии была зафиксирована клиничко-лабораторная ремиссия, у 20% пациентов активность заболевания соответствовала I степени, и лишь у 15% больных сохранялась II степень активности болезни. В дальнейшем у больных, продолжающих лечение, наблюдалось снижение общей активности процесса: через 6 мес после начала комбинированной терапии клиничко-лабораторная ремиссия отмечалась у 70% пациентов, I степень активности заболевания — у 20% пациентов, II степень активности — у 15% пациентов (рис. 6). В контрольной группе через 3 мес клиничко-лабораторная ремиссии была зафиксирована лишь у 5% больных, I степень активности заболевания отмечалась у 25%, II и III степень активности — у 60% и 15% больных соответственно.

В основной группе побочные эффекты от проводимой терапии также были нечастыми и нетяжелыми. У 3 больных отмечалось транзитное повышение уровня транаминаз в сыворотке крови. На фоне пульс-терапии метотрексатом у 4 детей отмечено присоединение вторичной инфекции, что проявлялось фебрильной лихорадкой, повышением числа лейкоцитов, по данным клинического анализа крови, а также подтверждалось показателями прокальцитонинового теста (больше 2 нг/мг в сыворотке крови). На фоне антибактериальной и заместительной терапии человеческим нормальным иммуноглобулином для внутривенного введения все проявления вторичной инфекции были купированы, и в дальнейшем пульс-терапия метотрексатом была продолжена.

Фактические данные, полученные в ходе проведенных исследований и опыт длительного многолетнего использования циклоспорина, позволили сделать ряд заключений.

1. Циклоспорин в дозах 3,5–5,0 мг/кг массы тела в сутки существенно улучшает функциональный статус, снижает скорость нарастания структурных изменений в суставах, стимулирует репаративные процессы в хрящевой и костной ткани у больных с тяжелыми системными вариантами ЮРА вне зависимости от динамики лабораторных показателей активности [6].
2. Влияние циклоспорина на функциональный статус больных, а также скорость прогрессирования анатомической деструкции проявляется уже через 10–12 мес после начала лечения. У больных с вариантом Стилла препарат эффективен в дозах 3,5–4,0 мг/кг массы тела в сутки, с аллергосептическим вариантом — 4,0–4,5 мг/кг в массы тела в сутки, у пациентов с кокситом и асептическим некрозом головки бедренной кости — 4,5–5,0 мг/кг массы тела в сутки. Эффект сохраняется и нарастает в последующие годы лечения.
3. Циклоспорин приостанавливает прогрессирование деструкции хрящевой и костной ткани у больных с вариантом Стилла и стимулирует репаративные процессы у пациентов с аллергосептическим вариантом ЮРА.
4. Комбинированная терапия циклоспорином в дозе $4,3 \pm 0,58$ мг/кг массы тела в сутки и метотрексатом в дозе $8,1 \pm 1,07$ мг/м² поверхности тела в неделю эффективна у больных тяжелым системным «поздним» (длительность более 2-х лет) ЮРА, резистентным к монотерапии каждым из препаратов. Она индуцирует развитие клиничко-лабораторной ремиссии у 55% больных с длительно текущим ЮРА в среднем через год после начала лечения.

Рис. 6. Влияние терапии циклоспорином и пульс-терапии метотрексатом на степень активности заболевания у больных ЮРА



Примечание:

* — статистически значимое ($p < 0,01$) отличие по сравнению с предыдущим значением; ** — $p < 0,001$.

5. Применение комбинированной терапии циклоsporином и метотрексатом позволяет снизить дозу преднизолона и отменить его, а также не назначать самому тяжелому контингенту больных с системным вариантом ЮРА.
6. Комбинированная терапия циклоsporином и метотрексатом значительно улучшает функциональную способность суставов у больных ЮРА, тем самым уменьшая степень инвалидизации пациентов и предотвращая развитие социальной и психологической дезадаптации детей.
7. Терапия циклоsporином в дозе $4,3 \pm 0,58$ мг/кг в сутки и метотрексатом в высокой дозе — 50 мг/м² поверхности тела в неделю эффективна у больных тяжелым системным ЮРА, резистентным к терапии другими иммунодепрессантами. Она индуцирует развитие клинико-лабораторной ремиссии у 65% больных ЮРА в среднем через 3 месяца после начала лечения.
8. Комбинация циклоsporина и метотрексата в высокой дозе позволяет быстро купировать системные проявления заболевания, такие как лихорадка, кардит, пневмонит, гепатоспленомегалия.
9. Применение пульс-терапии метотрексатом в сочетании с приемом циклоsporина эффективнее, чем комбинированная терапия циклоsporином и метотрексатом в стандартной дозе. Уже через 3 мес после начала терапии у большинства больных основной группы достигается клинико-лабораторная ремиссия, в то время как у больных, лечившихся стандартными дозами препаратов, через 3 мес была отмечена лишь тенденция к снижению активности заболевания.

В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН накоплен большой опыт по применению циклоsporина у детей. В настоящее время терапию этим препаратом в разных режимах получает более 150 пациентов с тяжелым системным вариантом ЮРА. У всех больных применяется только оригинальный препарат циклоsporина в виде микроэмульсии, что позволяет свести к минимуму риск развития побочных эффектов и в то же время обеспечивает достаточно высокую эффективность проводимой терапии.

Оригинальный препарат циклоsporина — Сандимму Неорал (Новартис Фарма, Швейцария) выпускается в форме микроэмульсии. Это обеспечивает более быстрое и равномерное всасывание препарата, повышает его биодоступность на 29% по сравнению с обычной формой циклоsporина. Кроме того, всасывание микроэмульсионной формы циклоsporина не зависит от количества желчи. Все эти преимущества эмульсионной технологии значительно снижают интраиндивидуальные колебания концентрации циклоsporина в крови, делают предсказуемым фармакологический профиль, что значительно снижает риск передозировки и недостаточной эффективности терапии при длительном использовании [33, 34].

В последнее время на отечественном фармацевтическом рынке появилось большое количество препаратов-дженериков. Их использование сопряжено со значительными сложностями, поскольку эти препараты обладают фармакокинетическими характеристиками,

отличными от оригинального препарата. При использовании препаратов-дженериков Сандимму Неорала возникает два принципиальных вопроса: об идентичности их биодоступности, под которым понимаются сходство фармакокинетических параметров, оригинальному препарату, и о биоэквивалентности, т.е. сходстве клинической эффективности различных препаратов циклоsporина.

Необходимо отметить, что эффективность препаратов-дженериков циклоsporина при различных нозологических формах не исследовалась в многоцентровых, двойных слепых плацебоконтролируемых испытаниях.

В исследованиях, проведенных в НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, было показано, что у пациентов, получавших дженерики циклоsporина, достоверно чаще развивалось такое жизнеугрожающее состояние, как острое отторжение трансплантата. Трехлетняя выживаемость пациентов, получающих препараты-дженерики после трансплантации почки, также была достоверно ниже [34, 35].

Химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова провел исследование качественного состава препаратов, произведенных на основе циклоsporина, а именно Биорала, Консупрена, Вероциклоsporина, Equoral и Циклоsporина Гексал [34]. Аналогичные исследования ранее проводились и в Брайтонском университете [36, 37].

Как показали результаты проведенного исследования, качественный состав всех препаратов-дженериков существенно отличался от состава оригинального препарата — Сандимму Неорала. Так, в Биорале нет этанола, в Консупрене содержание DL- α -токоферола снижено до 13% (контрольные пределы 20–120%), этанола — до 65% (контрольные пределы 80–120%) и нет пропиленгликоля. В Циклоспорине Гексал содержание этанола повышено до 171%, а пропиленгликоля нет. В Equoral отсутствует DL- α -токоферол.

Также в исследуемых препаратах-дженериках было снижено содержание действующего вещества — циклоsporина А: его содержание составляет 82,5% — в Биорале, 90,7% — в Циклоспорине Гексал, в оригинальном препарате — 93,5%.

Необходимо отметить, что при сниженном количестве необходимых примесей и действующего вещества циклоsporина в Циклоспорине Гексал были обнаружены посторонние примеси, содержание которых значительно превышало предельно допустимые концентрации.

Таким образом, ни один из представленных препаратов по качественному составу не соответствовал оригинальному препарату. Кроме того, ни одно из этих лекарственных средств не выпускается в виде микроэмульсии, которая обеспечивает равномерное всасывание препарата и его биодоступность.

Подводя итог вышеизложенному, можно сделать заключение, что пятнадцатилетний опыт применения циклоsporина в детской ревматологической практике свидетельствует о том, что этот препарат занял прочное место в протоколе лечения тяжелого системного ревматоидного артрита. Высокая эффективность, хорошая переносимость и доступный контроль за токсичностью препарата делает его незаменимым в практике детского ревматолога.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ревматоидный артрит. Этиология, патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. — М.: Веди, 2007. — С. 359.
2. Kutukculer N., Caglayan S., Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF alpha, IL 1 alpha, IL 6) and T-cell derived (IL 2, IL 4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: Correlations with clinical and laboratory parameters // *Clin. Rheumatol.* — 1998. — № 17. — P. 288–292.
3. Mangge H., Kenzian H., Gallistl S. et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis: correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes // *Arthr. Rheum.* — 1995. — № 38. — P. 211–220.
4. Sesin C.A., Bingham C.O. 3rd. Remission in rheumatoid arthritis: wishful thinking or clinical reality? // *Semin. Arthritis. Rheum.* — 2005. — V. 35, № 3. — P. 185–196.
5. Fleischmann R. Safety and efficacy of disease-modifying antirheumatic agents in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis // *Expert Opin. Drug Saf.* — 2003. — V. 2, № 4. — P. 347–365.
6. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия «Аутоиммунные болезни» № 5. — М., 2002. — С. 127.
7. Reiff A., Shaham B., Wood B.P. et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1995. — V. 13, № 1. — P. 113–118.
8. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // *JAMA.* — 2005. — V. 294, № 13. — P. 1671–1684.
9. Tambic-Bukovac L., Malcic I., Prohic A. Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis // *Reumatizam.* — 2002. — V. 49, № 1. — P. 20–24.
10. Ravelli A., Viola S., Migliavacca D. et al. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis // *J. Pediatr.* — 1999. — V. 135, № 3. — P. 316–320.
11. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // *Arthr. Rheum.* — 2000. — V. 43, № 8. — P. 1849–1857.
12. Chikanza I.C. Juvenile rheumatoid arthritis: therapeutic perspectives // *Paediatr. Drugs.* — 2002. — V. 4, № 5. — P. 335–348.
13. Алексеева Е.И. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2000. — С. 48.
14. Drosos A.A., Voulgari P.V., Katsaraki A. et al. Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective study // *Rheumatol. Int.* — 2000. — V. 19, № 3. — P. 113–118.
15. Drosos A.A., Voulgari P.V., Papadopoulos I.A. et al. Cyclosporine A in the treatment of early rheumatoid arthritis. A prospective, randomized 24-month study // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1998. — V. 16, № 6. — P. 695–701.
16. Marcos J.C., Maccagno A., Gutfraind E. et al. Efficacy, tolerability and safety of cyclosporine for microemulsion in the treatment of active rheumatoid arthritis. Open study // *Medicina (B Aires).* — 2000. — V. 60, № 4. — P. 435–440.
17. Gerloni V., Cimaz R., Gattinara M. et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study // *Rheumatol.* — 2001. — V. 40, № 8. — P. 907–913.
18. Haagsma C.J., van Riel P.L. Combination of second-line antirheumatic drugs // *Ann. Med.* — 1997. — V. 29, № 2. — P. 169–173.
19. Johnsen V., Forre O., Haga H.J. et al. Combination therapy in rheumatoid arthritis // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* — 2003. — V. 123, № 11. — P. 1511–1513.
20. Ravelli A., Moretti C., Temporini F. et al. Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2002. — V. 20, № 4. — P. 569–572.
21. Ferraccioli G.F., Gremese E., Tomietto P. et al. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years // *Rheumatol.* — 2002. — № 41. — P. 892–898.
22. Tugwell P., Pincus T., Yocum D. et al. Combination Therapy with Cyclosporine and Methotrexate in Severe Rheumatoid Arthritis // *N. Eng. J. Rheumatol.* — 1995. — V. 333, № 3. — P. 137–142.
23. Garrood T., Scott D.L. Combination therapy with disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis // *BioDrugs.* — 2001. — V. 15, № 8. — P. 543–561.
24. Sarzi-Puttini P., D'Ingianna E., Fumagalli M. et al. An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* — 2005. — V. 25, № 1. — P. 15–22.
25. Darmawan J., Rasker J.J., Nuralim H. Ten-year radiographic outcome in patients with rheumatoid factor positive rheumatoid arthritis treated with aggressive immunosuppressive combination therapy // *J. Rheumatol. Suppl.* — 2004. — № 69. — P. 66–69.
26. Marchesoni A., Battafarano N., Arreghini M. et al. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone // *Rheumatol.* — 2003. — V. 42, № 12. — P. 1545–1549.
27. Gerards A.H., Landewé R.B.M., Prins A.P.A. et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — № 62. — P. 291–296.
28. Fox R.I., Morgan S.L., Smith H.T. et al. Combined oral cyclosporin and methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis elevates methotrexate levels and reduces 7-hydroxymethotrexate levels when compared with methotrexate alone // *Rheumatol.* — 2003. — № 42. — P. 989–994.
29. Giacomelli R., Cipriani P., Matucci Cerinic M. et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis soon inhibits TNF alpha production without decreasing TNF alpha mRNA levels. An in vivo and in vitro study // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2002. — V. 20, № 3. — P. 365–372.
30. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В. Эффективность и безопасность комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных тяжелым ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006 — Т. 5, № 2 (приложение «Ревматические болезни»). — С. 19–27.
31. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В. Эффективность различных режимов иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2007 — Т. 6, № 2. — С. 29–34.
32. Столяревич Е.С., Сандимун-Неорал и генерические препараты циклоспорина; проблема взаимозаменяемости // *Нефрология и диализ.* — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 141–146.
33. Столяревич Е.С., Суханов А.В., Томилина Н.А. и др. К вопросу об оптимизации мониторинга терапии препаратами Циклоспорина в поздние сроки после аллотрансплантации почки // *Нефрология и диализ.* — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 145–154.
34. Суханов А.В., Столяревич Е.С., Котенко О.Н., и др. Хроническая нефротоксичность циклоспорина А: функционально-морфологическая характеристика и клинические проявления в поздние сроки после трансплантации почки // *Нефрология и диализ.* — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 170–177.
35. Tanaka Y., Tsujimura S. Clinical implication of cyclosporin for rheumatoid arthritis // *Nippon Rinsho.* — 2002. — V. 60, № 12. — P. 2345–2350.
36. Noble S., Markham A. Cyclosporin: a review of its pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of micriemulsion-based formulation (Neoral) // *Drugs.* — 1995. — № 50. — P. 924–941.
37. Толушин А.Г., Куликов А.Ю. Материалы Международного Конгресса развития фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации. — 2006. — С. 216–217.

С.Ю. Артёмова, Т.Е. Таранушенко, З.Н. Гончарук

Красноярская государственная медицинская академия

Эффективность топических бактериальных лизатов в лечении острых респираторных инфекций у детей младшего школьного возраста в организованных коллективах

ПРЕДСТАВЛЕН ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СМЕСИ ЛИЗАТОВ БАКТЕРИЙ (ИРС 19) У МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ (1-Й КЛАСС) С ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (ОРИ). ПОКАЗАНО, ЧТО ПРЕПАРАТ СПОСОБСТВУЕТ БЫСТРОМУ РЕГРЕССУ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ И УСКОРЕНИЮ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ ДЕТЕЙ. ОТМЕЧЕНО, ЧТО В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛЕЧЕНИЯ ИЗМЕНЯЕТСЯ СООТНОШЕНИЕ КЛЕТОК В ОТДЕЛЯЕМОМ СО СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОГЛОТКИ И ПОЛОСТИ НОСА: СНИЖАЕТСЯ КОЛИЧЕСТВО НЕЙТРОФИЛОВ И МАКРОФАГОВ, УВЕЛИЧИВАЕТСЯ КОЛИЧЕСТВО ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК. В ХОДЕ ПРОСПЕКТИВНОГО 4-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ОТМЕЧЕНО, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ СМЕСИ ЛИЗАТОВ БАКТЕРИЙ У МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ ЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ НОВЫХ СЛУЧАЕВ ОРИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ШКОЛЬНИКИ ПЕРВЫХ КЛАССОВ, ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, СМЕСЬ ЛИЗАТОВ БАКТЕРИЙ.

118

Контактная информация:

Таранушенко Татьяна Евгеньевна,
доктор медицинских наук,
заведующая кафедрой детских
болезней № 1 Красноярской
государственной медицинской академии
Адрес: 660022, Красноярск,
ул. Партизана Железняка, д. 1,
тел. (3912) 43-39-52
Статья поступила 19.04.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Ежегодно в мире регистрируется более 1 млрд случаев острой респираторной инфекции (ОРИ). Помимо собственного негативного влияния на организм человека, ОРИ часто способствуют формированию хронической патологии [1]. Согласно эпидемиологическим данным, за один эпидемический сезон дети переносят ОРИ до 10 раз и более, при этом наиболее подвержены заболеваниям дети раннего возраста, посещающие организованные коллективы, в том числе школьники младших классов [2]. В патогенезе ОРИ определенную роль играет снижение эффективности физиологических защитных механизмов и общей резистентности организма под действием инфекционных факторов (вирусов, ферментов бактерий, эндотоксинов). В этой связи одним из направлений в лечении ОРИ является стимуляция специфической и неспецифической защиты дыхательной системы бактериальными лизатами [3, 4]. Препарат ИРС 19 (смесь лизатов бактерий) — дозированный аэрозоль для интраназального применения, содержащий лизаты

**S.Yu. Artyomova, T.Ye. Taranushenko,
Z.N. Goncharuk**

Krasnoyarsk State Medical Academy

Effectiveness of topical bacterial lysates in treatment of acute respiratory infections in younger schoolchildren in organized groups

AN EXPERIENCE OF TREATMENT OF YOUNGER SCHOOLCHILDREN WITH ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS (ARI) WITH BACTERIAL LYSATES MIXTURE (IRS 19) IS PRESENTED. THIS MEDICATION FAVORS TO RAPID REGRESS OF CLINICAL SIGNS OF DISEASE AND TO ACCELERATION OF A RECOVERY. CELL RATIO IN MUCUS, PRODUCED BY MUCOUS TUNIC OF FAUCES AND NASAL CAVITY DIFFERS UNDER THE INFLUENCE OF TREATMENT: THE NUMBER OF NEUTROPHILS AND MACROPHAGES DECREASES, AND THE NUMBER OF EPITELIOCYTES INCREASES. THE 4-MONTHS PROSPECTIVE TRIAL SHOWED THAT USE OF MIXTURE OF BACTERIAL LYSATES IN YOUNGER SCHOOLCHILDREN GREATLY DECREASES THE RISK OF INCIDENCE OF NEW CASES OF ARI.
KEY WORDS: YOUNGER SCHOOLCHILDREN, ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS, BACTERIAL LYSATES MIXTURE.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- ринит
- синусит
- ларингит и трахеит
- фарингит,
ринофарингит
- ТОНЗИЛЛИТ
- бронхит
- ОТИТ
- предоперационная
подготовка
- послеоперационный
период

18 штаммов наиболее часто встречающихся возбудителей инфекций верхних дыхательных путей и среднего уха. Препарат оказывает лечебное и профилактическое действие за счет стимуляции местного иммунитета. Это выражается в повышении активности фагоцитирующих макрофагов и выработки эндогенного лизоцима и интерферона [5], также в стимуляции продукции секреторных иммуноглобулинов класса А [1].

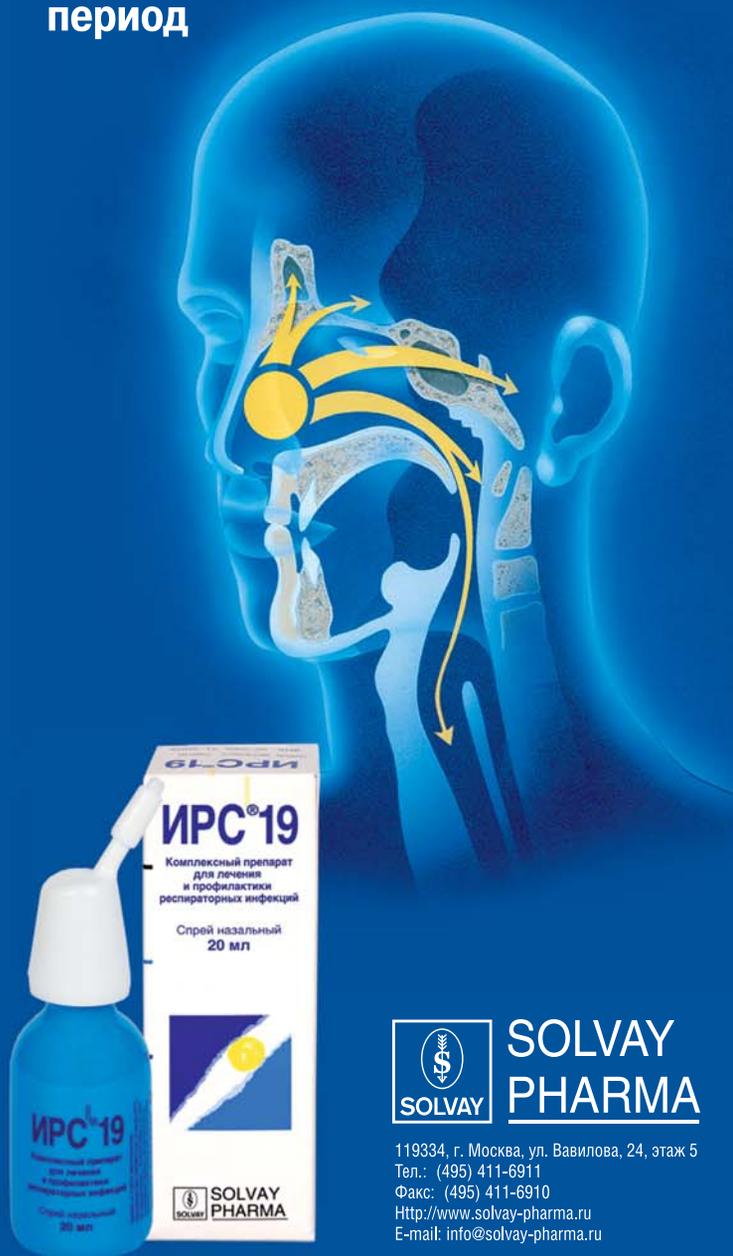
Ниже представлен опыт применения смеси лизатов бактерий (ИРС 19, Солвей Фарма, Франция) у школьников младших классов с ОРИ с анализом влияния препарата на клеточный состав отделяемого со слизистой оболочки полости носа и ротоглотки.

Лечебный эффект смеси лизатов бактерий оценивали у детей с клиническими симптомами ОРИ (основными признаками заболевания были ринит, катаральные проявления в зеве, заложенность носа, редкий кашель), посещающих начальную школу (1-й класс). Были сформированы 2 группы. Основную составили 14 детей, которым назначали препарат ИРС 19 по одной дозе аэрозоля в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 14 дней. Контрольную группу составили 15 детей, получавших в стационаре только симптоматическую терапию: деконгестанты, муколитики, полоскание зева отварами противовоспалительных трав (шалфей и др.), нестероидные противовоспалительные препараты — парацетамол, ибупрофен. Антибактериальная терапия в указанных группах не проводилась. Средний возраст детей в основной группе составил $7,4 \pm 0,4$ года, в контрольной — $7,2 \pm 0,5$ года.

Об эффективности проводимой терапии судили по динамике клинических симптомов ОРИ (ежедневный клинический осмотр ротоглотки и полости носа врачом-педиатром в течение 14 дней). Цитологическое исследование слизистой оболочки ротоглотки и полости носа выполняли в день включения в исследование и на 14-е сутки наблюдения. Мазки-отпечатки готовили из слизистого отделяемого полости носа и зева, полученного ватными туфферами, с последующей фиксацией в смеси Никифорова и окраской по Романовскому–Гимзе. Объектами исследования служили фагоцитирующие клетки — нейтрофилы и макрофаги, а также эозинофилы и эпителиальные клетки. Последующее проспективное наблюдение проводилось в течение 4 мес после начала исследования.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы Primer of Biostatistics v. 4.03. Различия количественных переменных, представленных в виде среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка, оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Изменение количественных переменных, зафиксированное в конце исследования, оценивалось с помощью *t*-критерия Стьюдента для зависимых групп. Качественные переменные представлены в виде частоты события, выраженной в процентах к общему числу наблюдений. Их сравнение проводилось с помощью критерия Пирсона χ^2 . Различия переменных считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В результате проведенного лечения регресс симптомов ОРИ (заложенность носа, ринит, гиперемия зева) отмечен у всех детей. У детей, получавших смесь лизатов бактерий, средние сроки регресса симптомов были статистически значимо короче, чем в контрольной группе (рис. 1).



**SOLVAY
PHARMA**

119334, г. Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-6911
Факс: (495) 411-6910
[Http://www.solvay-pharma.ru](http://www.solvay-pharma.ru)
E-mail: info@solvay-pharma.ru

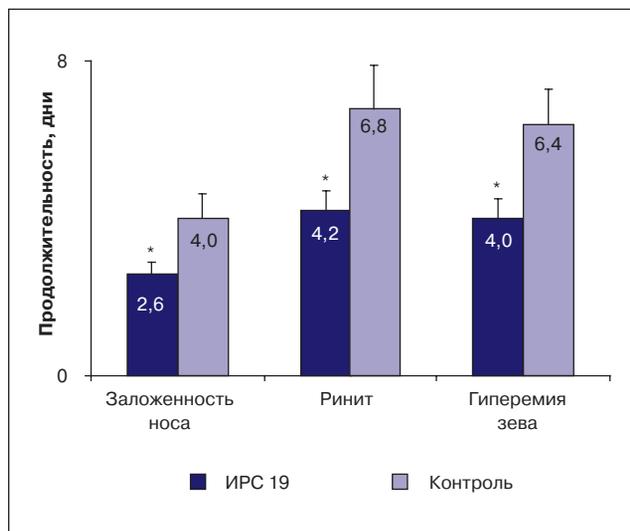
Таблица. Данные цитогаммы мазка слизистого отделяемого ротоглотки и носа до (А) и после (Б) лечения

Группа	Нейтрофилы		Макрофаги		Эозинофилы		Эпителиальные клетки	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Среднее количество клеток (ротоглотка)								
Основная	17,4 ± 2,7	9,0 ± 3,1*	14,0 ± 3,5	3,7 ± 1,9*	1,8 ± 0,7	1,1 ± 1,1	59,9 ± 7,0	86,1 ± 5,6*
Контрольная	17,0 ± 3,3	20,7 ± 3,4	10,9 ± 3,3	9,3 ± 2,2	5,1 ± 1,7	0,7 ± 1,2*	67,9 ± 6,4	69,1 ± 5,3
Среднее количество клеток (полость носа)								
Основная	58,4 ± 3,4	41,0 ± 4,5*	11,4 ± 2,3	13,6 ± 1,9	13,4 ± 3,3	23,7 ± 3,6*	16,1 ± 6,0	14,6 ± 5,1
Контрольная	61,7 ± 3,4	42,2 ± 4,7*	13,2 ± 3,0	12,1 ± 2,6	12,3 ± 3,0	16,8 ± 4,7	12,8 ± 2,7	22,9 ± 6,5

Примечание.

* — Статистически значимое ($p < 0,05$) отличие по сравнению с показателем до лечения.

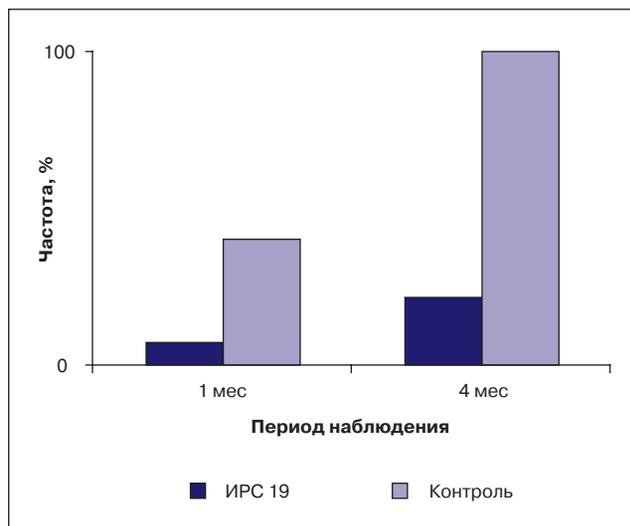
Рис. 1. Продолжительность основных симптомов ОРВИ у детей



Примечание.

* — Статистически значимое отличие ($p < 0,05$) по сравнению с показателем у детей 2-й группы.

Рис. 2. Частота повторного эпизода ОРВИ у детей через 1 и 4 мес после включения в исследование



Анализ цитогаммы слизистого отделяемого из полости носа показал, что назначение смеси лизатов бактерий детям основной группы способствовало статистически значимому снижению числа нейтрофилов — с 17,0 до 9,0% от общего числа выявляемых клеток ($p = 0,03$). Кроме того, отмечено уменьшение числа макрофагов — с 14,0 до 3,7% ($p = 0,008$), и напротив, увеличение числа эпителиальных клеток — с 59,9 до 86,1% ($p = 0,003$; табл.). Содержание эозинофилов существенно не изменилось. У больных детей, не получавших смесь лизатов бактерий, число нейтрофилов, макрофагов и эпителиальных клеток в мазке осталось без изменений; отмечено снижение содержания эозинофилов — с 5,1 до 0,7% ($p = 0,02$). Изучение клеточного состава секрета ротоглотки на фоне применения смеси лизатов бактерий показало, что к концу курса лечения число нейтрофилов уменьшилось у 12 (86%) детей основной группы и 6 (40%) детей группы сравнения ($p < 0,05$). У детей основной группы отмечена тенденция и к большему снижению числа макрофагов — у 11 (79%) детей в сравнении с 8 (53%) в группе сравнения ($p = 0,08$). Увеличение числа эпителиальных клеток наблюдалось у 12 (86%) и 10 (67%) пациентов соответственно ($p = 0,095$). Выявленная динамика клеточного состава отделяемого со слизистой оболочки зева отражает уменьшение воспалительного процесса в этом отделе респираторного тракта и начало репаративных изменений с восстановлением эпителиального барьера.

Результаты анализа клеточного состава назального секрета показали, что у детей с катаральными проявлениями на фоне приема смеси лизатов бактерий с 1-го дня болезни наблюдалось статистически значимое снижение числа нейтрофилов с 58 до 41% ($p = 0,005$) и повышение числа эозинофилов с 13,4 до 23,7% ($p = 0,05$; см. табл.). У детей контрольной группы наблюдалось статистически значимое снижение числа нейтрофилов — с 61,7 до 42,2% ($p = 0,003$). Содержание эозинофилов и эпителиальных клеток в мазке назального секрета у детей этой группы не изменилось.

Из числа детей основной группы снижение числа нейтрофилов в мазке отделяемого со слизистой оболочки полости носа к концу исследования отмечено в 11 (79%) случаях. Одновременно обнаружено повышение количества макрофагов и эозинофилов соответственно у 10 (71%) и 11 (79%) детей. Рост числа клеток эпителия отмечался в 8 (57%) случаях. В контрольной группе сни-

жение количества нейтрофилов в назальном секрете к концу исследования наблюдалось у 11 (73%) детей, макрофагов — у 9 (60%), эозинофилов — в 8 (53%) случаях. Из 14 больных основной группы в течение первого месяца наблюдения повторный эпизод ОРИ был отмечен только в 1 (7%) случае, тогда как во 2-й группе — у 6 (40%) детей ($p < 0,05$). В последующие 4 мес после приема смеси лизатов бактерий частота ОРИ была существенно ниже — зарегистрирована лишь у каждого пятого ребенка. В группе сравнения хотя бы однократно ОРИ перенесли все дети ($p < 0,001$; рис. 2).

Таким образом, применение смеси лизатов бактерий (ИРС 19) способствует не только более быстрому регрессу клинических симптомов и ускорению выздоровления, но и обуславливает значительное снижение риска заболевания острыми респираторными инфекциями у младших школьников в организованных коллективах. Статистически значимая динамика числа нейтрофилов, макрофагов и эпителиальных клеток, отмечаемая в мазке отделяемого со слизистой оболочки верхних дыхательных путей, подтверждает положительное иммуномодулирующее влияние препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шмелева Н.И., Леонова О.В. Оценка эффективности препарата ИРС 19 при лечении острых инфекций верхних дыхательных путей у детей // Профилактика и лечение респираторных инфекций. — М.: Solvay pharma, 2002. — С. 56–59.
2. Лыткина И.Н., Волкова Н.А. Оценка эффективности некоторых современных препаратов при проведении неспецифической профилактики ОРВИ в детских организованных коллективах // Детские инфекции. — 2004. — № 4. — С. 45–54.
3. Намазова Л.С., Таранушенко Т.Е. Иммуномодулирующая терапия часто болеющих детей мегаполисов. — М., 2005. — С. 24.
4. Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И. Опыт применения препарата ИРС19 в лечении острых заболеваний верхних дыхательных путей у детей // Профилактика и лечение респираторных инфекций. — М.: Solvay pharma, 2002. — С. 51–53.
5. Петров В.А., Бобров М.В. Современные аспекты профилактики острых респираторных инфекций у детей // МЕДЛАЙН экспресс. — 2005. — № 3 (179). — С. 16–18.

Знаменательные и юбилейные даты истории медицины 2008 года

3 марта — 90 лет со дня рождения Артура КОРНБЕРГА (A. Kornberg, род. в 1918 г.), американского биохимика. Им был выделен и изучен фермент, который известен как ДНК-полимераза Корнберга. Используя в качестве «затравки» природную ДНК, разработал гипотезу механизма репликации ДНК в интактной клетке. За открытие механизма биосинтеза нуклеиновых кислот удостоен Нобелевской премии (1959).

9 марта — 250 лет со дня рождения Франца ГАЛЛЯ (Fr. Gall, 1758–1828), австрийского врача-нейроморфолога, создателя френологии. Основные труды посвящены описанию анатомического строения головного мозга. На основании данных об анатомическом взаимоотношении отдельных частей мозга

пытался установить закономерности психических функций. Ряд работ посвящен анатомии нервной системы. В четырехтомном труде «Анатомия и физиология нервной системы» с большим атласом (1810–1820) обобщил имевшиеся в то время сведения в этой области.

18 марта — 150 лет со дня рождения Василия Федоровича ДЕМИЧА (1858–1930), отечественного врача, историка медицины, этнографа, доктора медицины. Исследования посвящены разнообразным аспектам народной медицины в России. В.Ф. Демич — автор книги «Педиатрия у русского народа» (1891).

27 марта — 150 лет со дня рождения Петра Ивановича КУРКИНА (1858–1934),

русского санитарного статистика, заслуженного деятеля науки. С 1895 г. заведовал медико-статистическим отделом санитарного бюро Московского губернского земства. С 1919 г. руководил санитарно-статистической и регистрационной комиссиями Наркомздрава РСФСР. Его разработка методологии изучения общей заболеваемости на основе обращаемости населения за медицинской помощью была удостоена почетного диплома на Международной гигиенической выставке в Дрездене (1911). Создал первую схему санитарно-статистических исследований с учетом влияния социальных факторов. Разработал «Пироговскую номенклатуру и классификацию болезней» (1899). Автор монографии «Смертность малых детей» (1910).

Е.А. Корниенко, Е.Л. Игуменова

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Висцеральная абдоминальная боль и возможности спазмолитической терапии

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ ($N = 30$) С ВИСЦЕРАЛЬНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛЬЮ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА И РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕЙРОТРОПНОГО СЕЛЕКТИВНОГО М-ХОЛИНОЛИТИКА ГИОСЦИНА БУТИЛБРОМИДА (БУСКОПАН). ПОКАЗАНО, ЧТО ПРИЕМ ГИОСЦИНА БУТИЛБРОМИДА ПОЗВОЛИЛ ПОЛНОСТЬЮ КУПИРОВАТЬ БОЛИ У 93% ПАЦИЕНТОВ; СРЕДНЯЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АБДОМИНАЛЬНЫХ БОЛЕЙ ПРИ ЭТОМ СОСТАВИЛА $3,4 \pm 1,2$ ДНЯ ($4,2 \pm 1,4$ ДНЯ В ГРУППЕ ДЕТЕЙ, ПРИНИМАВШИХ ДРОТАВЕРИН, $P < 0,05$). НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ НАБЛЮДАЛОСЬ УМЕНЬШЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ДИСПЕПСИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ. ПЕРЕНОСИМОСТЬ ГИОСЦИНА БУТИЛБРОМИДА БЫЛА ХОРОШЕЙ, ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ОТМЕЧЕНО НЕ БЫЛО. ТАКИМ ОБРАЗОМ, ГИОСЦИНА БУТИЛБРОМИД ЭФФЕКТИВНО КУПИРУЕТ ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ АБДОМИНАЛЬНЫЕ БОЛИ У ДЕТЕЙ, СОКРАЩАЯ ИХ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДАЖЕ В БОЛЬШЕЙ СТЕПЕНИ, ЧЕМ ДРОТАВЕРИН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ВИСЦЕРАЛЬНАЯ АБДОМИНАЛЬНАЯ БОЛЬ, ГИОСЦИНА БУТИЛБРОМИД.

122

Контактная информация:

Корниенко Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Президент Ассоциации детских гастроэнтерологов Санкт-Петербурга
Адрес: 192289, Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, д. 134, тел. (812) 365-75-77
Статья поступила 09.07.2008 г., принята к печати 01.12.2008 г.

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли, *боль* — это неприятное чувство, связанное с действительным или возможным повреждением тканей, описанное в терминах этого повреждения [1]. Жалобы на боли в животе — одна из самых частых причин обращения детей и их родителей к педиатру-гастроэнтерологу. Обычно они свойственны детям в возрасте старше 4 лет, поскольку именно с этого возраста ребенок способен описать свои ощущения и может указать место локализации боли. Поэтому термин «рецидивирующие боли в животе» обычно используют в отношении детей в возрасте старше 4 лет; им обозначают боли в животе, которые повторяются не менее 3 раз в течение 3 мес и нарушают естественную активность ребенка [2].

Причины рецидивирующей боли в животе многообразны, некоторые авторы предлагают их подразделять на органические и неорганические, подразумевая в последнем случае прежде всего психологические аспекты [3]. Другие выделяют 5 категорий причин рецидивирующей боли: анатомические, инфекционные, неинфекционные воспалительные, биохимические и функциональные [4]. Последние обычно служат диагнозом исключения.

Боль в животе является следствием возбуждения рецепторов поврежденной ткани. Существуют 2 группы рецепторов:

- соматические болевые механорецепторы (ноцицепторы), для которых характерен высокий порог чувствительности; их чрезмерная стимуляция вызывает чувство боли;
- висцеральные полимодальные рецепторы, которые при слабом раздражении передают информацию о состоянии органа и лишь при сильном дают ощущение боли. Соответственно, боли в животе могут быть соматическими или висцеральными [5].

E.A. Kornienko, E.L. Igumenova

St-Petersburg State Pediatric Medical Academy

Visceral abdominal pain and opportunities of spasmolytic treatment

RESULTS OF TREATMENT OF 30 CHILDREN WITH VISCERAL ABDOMINAL PAIN CAUSED BY DIFFERENT ETIOLOGICAL FACTORS WITH NEUROTROPIC SELECTIVE M-CHOLINERGIC ANTAGONIST HYOSCINE BUTILBROMIDE (BUSCOPAN) ARE PRESENTED IN THIS ARTICLE. TWO GROUPS OF CHILDREN WERE TREATED WITH HYOSCINE BUTILBROMIDE AND DROTAVERINE ACCORDINGLY. ADMINISTRATION OF HYOSCINE BUTILBROMIDE ALLOWS TO STOP PAIN IN 93% OF PATIENTS; MEAN DURATION OF ABDOMINAL PAIN WAS $3,4 \pm 1,2$ DAYS ($4,2 \pm 1,4$ DAYS IN CHILDREN TREATED WITH DROTAVERINE, $P < 0,05$). ACTIVITY OF DYSPEPTIC DISORDERS WAS DECREASED AT THE TIME OF TREATMENT. A TOLERANCE TO HYOSCINE BUTILBROMIDE WAS SATISFACTORY, AND NO ADVERSE EVENTS WERE REGISTERED. HYOSCINE BUTILBROMIDE IS EFFECTIVE IN TREATMENT OF VISCERAL ABDOMINAL PAIN IN CHILDREN, ALLOWING SHORTENING ITS DURATION MORE ACTIVELY THEN DROTAVERINE.

KEY WORDS: CHILDREN, VISCERAL ABDOMINAL PAIN, HYOSCINE BUTILBROMIDE.

Соматическими рецепторами богато снабжены париетальная брюшина (поэтому такие боли иногда называют париетальными) и брыжейка. Они же имеются в желчных протоках и мочеточниках. Расположены рецепторы в основном на поверхности органов, поэтому, чем грубее поражение, тем вероятнее их раздражение. Возбуждение этих рецепторов передается по афферентным нейронам в задний рог спинного мозга. При этом дуга на спинальном уровне может замыкаться на эфферентные двигательные волокна, стимуляция которых вызывает сокращение мышц, играющее защитную роль. Передача афферентного импульса по спиноталамическому тракту в диэнцефальную область, ретикулярную формацию и кору головного мозга способствует формированию чувства и осознания боли, а также формирует память о ней. Соматическая боль характеризуется строгой локализацией в области действия патогена. Пациенты могут указать место ощущения максимума боли 1 или 2 пальцами. Как правило, причиной соматической боли в животе являются глубоко расположенные очаги воспаления, например, при аппендиците, панкреатите и т.д.

Слизистая оболочка и гладкая мускулатура полых органов (желудка, кишечника) не имеет соматических рецепторов, поэтому патологические процессы, возникающие в них, могут не сопровождаться отчетливым болевым синдромом. Внутренние рецепторы в физиологических условиях передают импульсы через волокна блуждающего нерва, посредством чего и осуществляется контроль над многочисленными функциями органов. Слабое раздражение этих рецепторов не воспринимается как боль, последняя возникает только при сильном раздражении. Висцеральные рецепторы имеют более широкое поле, поэтому боль строго не локализована. Импульсы могут наслаиваться, усиливая друг друга и снижая «порог» чувствительности. Кроме того, известно, что висцеральные афферентные пути тесно переплетаются с соматическими, поэтому боль может иррадиировать [6]. Обычно, определяя локализацию таких болей, пациенты проводят раскрытой ладонью циркулярно по всему животу или по большей его части. С учетом возможности иррадиации висцеральных болей их максимум может ощущаться во все не в зоне возникновения.

Висцеральные боли в животе чаще обусловлены моторными нарушениями: спазмом или растяжением, возникающими вследствие препятствия пассажу по пищеварительному тракту. Хроническое воспаление, ограниченное слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), не приводит к возбуждению соматических рецепторов из-за более глубокой их локализации. В то же время многочисленные медиаторы воспаления, в частности простагландины, провоспалительные цитокины, могут оказывать воздействие на моторику ЖКТ. Они обуславливают и повышенную чувствительность висцеральных рецепторов больного органа, являясь причиной гипералгезии — снижения болевого порога. Поэтому боли в животе при хронических воспалительных заболеваниях ЖКТ (гастрите, дуодените, энтерите, колите), как и при функциональных расстройствах, по механизму относятся к висцеральным. Это, с одной стороны, создает дополнительные трудности при дифференциальной диагностике органических и функциональных заболеваний органов пищеварения, поскольку сопровождающие их симптомы могут быть весьма сходными. С другой стороны, единый механизм болевого синдрома при функциональной и органической патологии органов пищеварения позволяет использовать один и тот же патогенетический фармакотерапевтический принцип для его купирования. Он заключается в

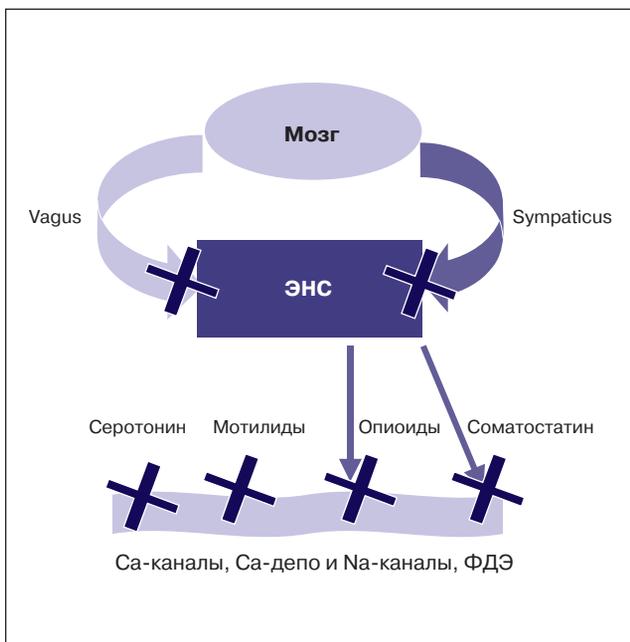
коррекции передачи нервных импульсов и моторных нарушений.

Как известно, моторная функция ЖКТ регулируется сложными нейрогуморальными механизмами. Внешняя регуляция осуществляется преимущественно через волокна *n. vagus*, которые принимают афферентные импульсы от всех органов пищеварения и передают эфферентные сигналы от ЦНС. Симпатические нервы представлены во всех отделах ЖКТ, но в норме они мало участвуют в регуляции его функции. Парасимпатические нейроны являются основными стимулирующими двигательными нейронами гладкой мускулатуры пищеварительной трубки. Их возбуждение вызывает деполяризацию и инициирует потенциал действия в продольных мышцах. Основным медиатором парасимпатической нервной системы является ацетилхолин, он может воздействовать на рецепторы 2 типов: никотиновые (Н-) и мускариновые (М-). В ЖКТ М-холинорецепторы представлены 3 видами: M_1 , M_2 и M_3 . Возбуждение 1-го вида сопряжено в основном со стимуляцией секреции, 2-го и 3-го — с активацией моторики. М-холинергические рецепторы имеют неодинаковую плотность в разных отделах пищеварительного тракта: больше всего их в желудке, меньше — в толстой кишке, еще меньше — в тощей и двенадцатиперстной. Наряду с М-холинорецепторами в ЖКТ есть и Н-холинорецепторы, которые активируются местным высвобождением ацетилхолина непосредственно в интрамуральных ганглиях, то есть ацетилхолин является важнейшим нейромедиатором, осуществляющим как центральную, так и местную стимуляцию моторики ЖКТ. Кроме того, он может инициировать возбуждение нехолинергических нейронов и эндокринных клеток ЖКТ с последующим высвобождением целого каскада нейрогуморальных медиаторов: серотонина, опиатов, нейропептида, тахикинов и т.д. С другой стороны, некоторые из них (например, опиаты), могут блокировать на уровне ганглиев возбуждающие холинергические импульсы, координируя внешнюю регуляцию. Конечная реализация стимулирующего сигнала на уровне гладкой мускулатуры ЖКТ происходит с участием ионов кальция, который при деполяризации клеточной мембраны входит в клетку или высвобождается из внутриклеточного депо и инициирует сокращение мышц.

Сложная нейрогуморальная регуляция моторной функции ЖКТ создает широкий спектр возможностей для фармакологической коррекции ее нарушений (рис. 1). Обоснованным является воздействие на уровне центральных механизмов регуляции: холинергического или адренергического, местных ганглионарных нейромедиаторов (серотонин, опиаты) и гормонов (мотилин, соматостатин), кальциевых, натриевых каналов и кальциевых депо клеток гладкой мускулатуры, внутриклеточных энергетических процессов в мышцах (накопление Ca^{2+}). В соответствии с конечным результатом (сокращение или расслабление мышц) все влияющие на моторику ЖКТ препараты принято подразделять на 2 группы: прокинетики и спазмолитики. Поскольку основным механизмом висцеральной абдоминальной боли является спазм гладкой мускулатуры, то 2-я группа препаратов (спазмолитики) является основной в купировании болевого синдрома при абсолютном большинстве заболеваний органов пищеварения. Все спазмолитики в соответствии с механизмом их действия можно подразделяют на 2 группы: миотропные и нейротропные (см. табл.).

Ингибиторы фосфодиэстеразы (папаверин, дротаверин и др.) обуславливают повышение концентрации Ca^{2+} и соотношения $\text{Ca}^{2+}/\text{cГМФ}$, нарушая тем самым энерге-

Рис. 1. Возможные фармакологические способы регуляции моторики ЖКТ



Примечание:
ЭНС — энтеральная нервная система; ФДЭ — фосфодиэстераза.

Таблица. Примеры миотропных и нейротропных спазмолитиков

Миотропные спазмолитики	Нейротропные спазмолитики
Ингибиторы фосфодиэстеразы: <ul style="list-style-type: none"> • Папаверин • Дротаверин • Феникаберан • Бенциклан 	Неселективные холинолитики: <ul style="list-style-type: none"> • Атропин • Метацин • Платифиллин • Хлорозил
Блокаторы Na-каналов: <ul style="list-style-type: none"> • Мебеверин • Геликромон 	Селективные холинолитики: <ul style="list-style-type: none"> • Гиосцина бутилбромид
Блокаторы Са-каналов: <ul style="list-style-type: none"> • Отилония бромид • Пинаверия бромид 	

тические процессы в клетках гладкой мускулатуры и вызывая ее расслабление. Препараты не отличаются селективностью и оказывают воздействие также на тонус сосудов, что может вызвать нежелательное снижение артериального давления, головную боль, головокружение. Блокаторы натриевых каналов (мебеверин, геликромон), препятствуя проникновению натрия через мембрану клетки, способствуют закрытию кальциевых каналов и высвобождению ионов кальция из внутриклеточных депо. Благодаря этому уровень кальция в клетке снижается, обеспечивая расслабление гладких мышц. Поскольку внутриклеточные депо кальция в большей мере представлены в гладкой мускулатуре толстой кишки, препараты имеют некоторую селективность в отношении нее. Многочисленные исследования показали высокую эффективность препаратов этой группы, в частности мебеверина, в лечении функциональных расстройств: синдрома раздраженной кишки, дисфункций сфинктера Одди.

Применение у детей ограничено возрастом и возможно только у пациентов 12 лет и старше.

Антагонисты кальция (отилония бромид, пинаверия бромид) оказывают спазмолитическое действие путем блокирования медленных потенциалзависимых кальциевых каналов и выхода кальция из депо в гладких мышцах ЖКТ. Аналогично блокаторам натриевых каналов препараты этой группы эффективно устраняют спазмы толстой кишки, поэтому предпочтительны при синдроме раздраженной кишки. Применение препаратов этой группы также имеет возрастные ограничения у детей — они назначаются с 12 лет.

Группа нейротропных спазмолитиков представлена антихолинергическими средствами, которые подразделяются на неселективные (блокируют М-холинорецепторы разных органов) и селективные (избирательно блокируют М₂- и М₃-холинорецепторы гладкой мускулатуры ЖКТ). Неселективные холинолитики (атропиноподобные) снижают тонус всех гладких мышц, в том числе бронхов, сосудов, вызывают тахикардию, мидриаз, повышение внутриглазного давления, снижают желудочную и панкреатическую секрецию, а также выработку секрета в бронхах. Эти эффекты нежелательны при купировании абдоминального болевого синдрома, поэтому предпочтение следует отдавать селективным холинолитикам. Холинолитики различаются также по способности вызывать центральные воздействия. Третичные холинолитики (атропин, платифиллин) проникают через гематоэнцефалический барьер и способны оказывать действие на ЦНС, четвертичные (метацин, хлорозил, гиосцина бромид) не проникают через гематоэнцефалический барьер.

Гиосцина бутилбромид (Бускопан) — четвертичное аммониевое производное, М-холинолитик направленного действия, избирательно воздействующий на М₂- и М₃-холинорецепторы гладкой мускулатуры ЖКТ. Благодаря высокой аффинности к рецепторам препарат накапливается в стенке кишечника, преимущественно в местах спазма мышц. Действие его начинается уже через 20–30 мин и продолжается до 6 ч. Гиосцина бутилбромид имеет очень низкую биодоступность (< 0,5%), что практически нивелирует риск побочных реакций. Препарат разрешен к применению у детей с 6 лет.

Ниже представлен опыт применения нейротропного М-холинолитика направленного действия — гиосцина бутилбромид (Бускопана), у детей с висцеральной абдоминальной болью различного генеза и сравнение его эффективности с миотропным спазмолитиком дротаверином. Под наблюдением находилось 30 детей в возрасте от 6 до 18 лет (средний возраст 12,3 ± 3,4 года) — 18 девочек и 12 мальчиков, которые поступили в гастроэнтерологическое отделение Детской инфекционной больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова (Санкт-Петербург) с жалобами на боли в животе. Критериями включения в исследование были: выраженный болевой абдоминальный синдром в начальный период наблюдения, отсутствие острых заболеваний, исключение других препаратов, оказывающих обезболивающее или влияющее на моторику ЖКТ действие. Поскольку детей направляли для обследования, этиотропная или патогенетическая терапия (антибактериальная, антисекреторная) до выяснения причин заболевания не проводилась. Лечебные мероприятия были ограничены назначением спазмолитических препаратов. Позднее было установлено, что большинство пациентов, включенных в исследование, страдали хроническим гастроэнтеритом (73%), из них у 65% диагностирован хеликобактериоз; эрозивных и язвенных поражений слизистой оболочки выявлено не было. У 32% детей был выявлен

Бускопан®

лямблиоз. В 68% случаев обнаружены признаки дисфункции сфинктера Одди. У 22% диагностирован синдром раздраженной кишки. Таким образом, наблюдаемые пациенты представляли собой разнообразную по характеру патологии группу, которая включала больных с функциональными расстройствами кишечника и желчевыводящих путей, а также незначительными воспалительными изменениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. На 1-м этапе обследования (до установления диагноза) дети получали гиосцина бутилбромид (по 10 мг 3 раза в день — 15 больных; 1-я группа) либо дротаверин (по 40 мг 3 раза в день в течение 7 дней — 15 больных, 2-я группа). После установления диагноза, на 2-м этапе, проводилась этиотропная терапия. Эффективность спазмолитиков оценивали на 1-м этапе; для этого использовалась анкета, которую ежедневно заполняли пациент и лечащий врач. До начала лечения большинство детей (33%) каждой группы указывали на боли в верхних отделах живота; 27% — в области пупка; 20% — в нижних отделах живота; 20% не могли указать точную локализацию, либо жаловались на боли по всему животу. В большинстве случаев (60%) боли были приступообразными; в 30% — ноющими и в 10% — меняющимися по характеру. Почти у половины детей (49%) боли повторялись 1–2 раза в сутки; у 20% больных они были более частыми (3 раза и более); 29% больных беспокоили почти ежедневные (через день) боли; у 2% они были более редкими. Продолжительность болей варьировала от 5–10 мин (27%) до 2–3 ч (13%), но чаще она составляла 15–30 мин (40%), несколько реже — 40–60 мин (20%). Субъективная оценка интенсивности боли по 5-балльной шкале составила у 40% — 3 балла, у 28% — 4, у 26% — 2, у 6% — 1 балл. В течение 7 суток полностью устранить боль удалось у 93% пациентов, принимавших гиосцина бутилбромид, и у 87% — дротаверин. Следует отметить, что у 40% больных 1-й группы боли прошли уже после 2 суток терапии (во 2-й группе — у 23%), у 60% детей 1-й группы и у 54% — 2-й группы боли были купированы к 4-му дню спазмолитической терапии (рис. 2). Средняя продолжительность абдоминальных болей при лечении гиосцина бутилбромидом составила $3,4 \pm 1,2$ суток, дротаверином — $4,2 \pm 1,4$ ($p < 0,05$). Субъективно эффективность лечения



Останавливает спазмы, останавливает боль!

Спазмы и боль в животе являются широко распространенным и непредсказуемым болезненным состоянием. В этом случае Вам необходимо эффективное средство, которое быстро устранил боль.

БУСКОПАН® — специально разработанное средство на натуральной основе для устранения спазмов и боли в области живота

БУСКОПАН® — это быстрое наступление и длительное сохранение спазмолитического эффекта

БУСКОПАН® — обладает направленным действием

БУСКОПАН® — имеет минимум побочных эффектов

БУСКОПАН® — может применяться у детей

с 6-ти летнего возраста

БУСКОПАН® продается в аптеках без рецепта врача в форме таблеток, покрытых сахарной оболочкой и в форме суппозитория ректального.

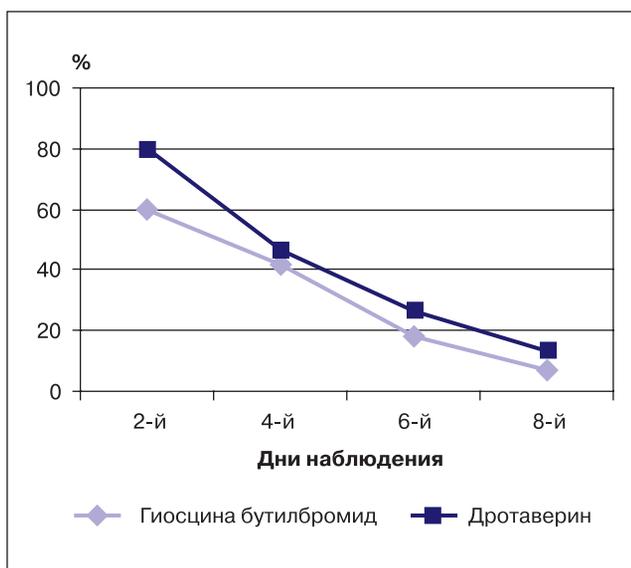
Реклама

Суппозитории ректальные — П № 014739/01 от 29.12.2006

Таблетки, покрытые сахарной оболочкой — П № 014393/01-2002 от 26.09.2002

Имеются противопоказания. Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией.

Рис. 2. Динамика относительного числа пациентов с абдоминальной болью на фоне приема спазмолитиков



 **Boehringer
Ingelheim**

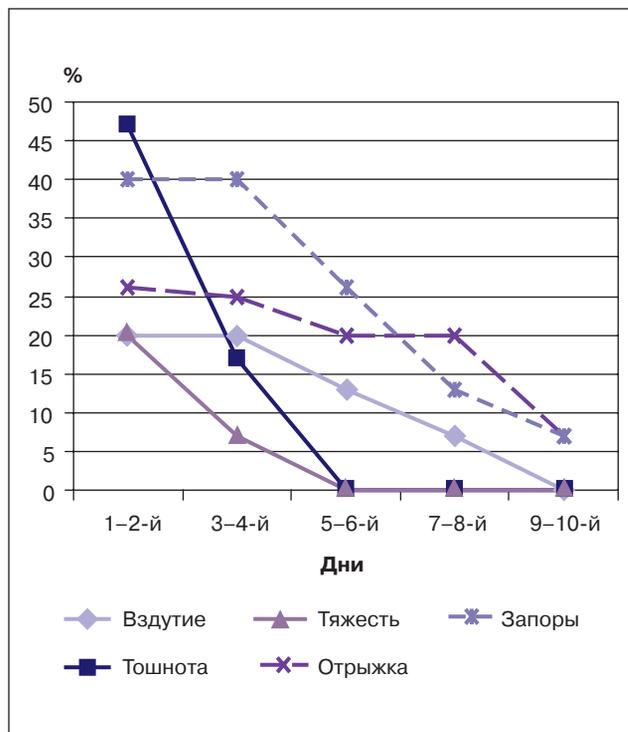
у 10 из 15 детей, получавших гиосцина бутилбромид, была оценена как хорошая, у 2 — отличная, у 1 — удовлетворительная и лишь у 1 — как недостаточная. Эффект лечения дротаверином был оценен как хороший у 8 пациентов, удовлетворительный — у 5, отличный — у 1, недостаточный — у 1. Таким образом, средний балл субъективной оценки лечения с применением гиосцина бутилбромида составил 3,7 балла, дротаверина — 3,5 балла.

Ретроспективный анализ эффективности лечения с учетом установленной после проведения исследования причины абдоминальных болей показал, что лечение гиосцином бутилбромидом оказалось наиболее эффективным у детей с гастроудоденитом, лямблиозом и дисфункцией сфинктера Одди. У этих больных наблюдались более раннее купирование болевого синдрома и лучшая субъективная оценка лечения.

Переносимость гиосцина бутилбромида была хорошей. На фоне лечения наблюдалось уменьшение интенсивности диспепсических расстройств — тошноты, отрыжки, запора (рис. 3). Ни у одного из пациентов не было каких-либо побочных эффектов: артериальной гипотензии, тахикардии, сухости во рту. Прием дротаверина также не сопровождался какими-либо побочными реакциями.

Таким образом, отмечено, что нейротропный селективный холинолитик гиосцина бутилбромид эффективно купирует висцеральные абдоминальные боли у детей. Об этом свидетельствуют положительная динамика болевого синдрома в результате приема препарата и высокая субъективная оценка его действия. Гиосцина бутилбромид оказался эффективным при болях в животе различного генеза — как функциональных, так и обусловленных воспалением. При этом отмечена более высокая терапевтическая эффективность при патологии верхних отделов ЖКТ (гастроудодените, дискинезиях желчевыводящих путей) по сравнению с патологией толстой кишки. Возможно, это объясняется большей плотностью М-холинорецепторов в верхних отделах ЖКТ [7]. Следует отметить хорошую переносимость гиосцина бутилбромида: побочных реакций на препарат как со стороны пищеварительного тракта, так и других органов, в ходе наблюдения отмечено не было. Это позволяет рекомендовать гиосцина бутилбромид детям при висцеральных абдоминальных болях любого генеза и любой локализации.

Рис. 3. Динамика относительного числа пациентов с диспепсическими симптомами на фоне приема гиосцина бутилбромида



Оптимальная доза гиосцина бутилбромида у детей 6 лет и старше составляет 10 мг 3 раза в день; курс лечения — 7 дней. Поскольку в клинической практике педиатра-гастроэнтеролога жалобы на боли в животе являются одними из ведущих, и лечащий врач часто оказывается в затруднительном положении перед выбором препаратов на этапе обследования ребенка (когда точная причина болей еще не установлена), гиосцина бутилбромид может быть препаратом выбора, эффективно устраняющим болевой синдром.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Боль и болевой синдром у детей. — «Детские болезни» Н.П. Шабалова. Изд. 5. — СПб.: Питер, 2002. — Т. 2. — С. 573–580.
2. Apley J. The child with abdominal pains. — Oxford: Blackwell Scientific publications, 1959.
3. Hyams J.S. Recurrent abdominal pain in children // Curr. Opin. Pediatr. — 1995. — V. 7, № 5. — P. 529–532.
4. Boyle J.T. Functional abdominal pain as etiology of recurrent abdominal pain. — Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders.: NY, 1994. — P. 106–114.
5. Найхус Л.М., Вителло Д.М., Конден Р.Э. Боль в животе. — М., Бином, 2000. — С. 287.
6. Zeltzer L.K., Arnoult S., Hamilton A. et al. Visceral pain in children. Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders.: NY, 1994. — P. 156–176.
7. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Клиническая фармакология средств, влияющих на моторно-эвакуаторную функцию пищеварительного тракта. — М.: РГМУ, 1998. — С. 38.

Опечатки

Уважаемые читатели!

В журнале «Вопросы современной педиатрии» № 2 за 2008 г. на С. 2 и 77 фамилию автора следует читать: М.В. Федосеенко.

Е.Ю. Радциг, Н.В. Ермилова, Н.А. Лобеева, М.Р. Богомилский

Российский государственный медицинский университет, Москва

Особенности ведения больных с затяжными формами острых синуситов

В СТАТЬЕ ОБСУЖДАЮТСЯ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, КЛАССИФИКАЦИИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СИНУСИТАМИ. ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ ОБРАЩАЕТСЯ НА ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СОХРАНЯЮЩИМИСЯ ЖАЛОБАМИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО СТАНДАРТНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ ВОЗМОЖНЫЕ СХЕМЫ ИХ ВЕДЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ОСТРЫЙ СИНУСИТ, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Радциг Елена Юрьевна,
доктор медицинских наук,
доцент кафедры оториноларингологии
педиатрического факультета РГМУ
Адрес: 117049, Москва,
4-й Добрынинский пер., д. 1,
тел. (495) 959-87-58
Статья поступила 28.05.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Острый синусит — воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух, длительность которого не превышает 30 дней. Воспаление может быть бактериальным или вирусным, серозным или гнойным, охватывать все околоносовые пазухи — лобную, решетчатую, верхнечелюстную, либо затрагивать одну из них. Диагностика острого синусита у детей первых лет жизни бывает затруднена, так как околоносовые пазухи плохо визуализируются на обзорной рентгенограмме. Кроме того, верхнечелюстная пазуха формируется с 3-летнего возраста, а лобные пазухи редко вовлекаются в воспалительный процесс у дошкольников [1, 2].

Классификация синуситов основана на учете длительности симптомов и анатомической локализации поражения. Острым считается синусит, длящийся до 4 нед, при подостром течении заболевания легкие или умеренно выраженные симптомы определяются в течение 4–12 нед. Хронический синусит диагностируется при продолжительности симптомов более 12 нед. Рецидивирующую форму синусита определяют при наличии 4 или более эпизодов заболевания в течение года, каждый из которых длится более 7 дней с обязательным периодом полного выздоровления между ними. Факторы, predisposing к рецидивированию и хроническому течению синуситов, представлены в таблице 1.

Наиболее частой причиной развития острого синусита является острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), которую большинство дошкольников и школьников переносят от 3 до 8 раз в год. Исследования детей с ОРВИ, включающие методы оценки состояния околоносовых пазух показывают, что даже неосложненные заболевания приводят к риносинуситу, регулярно вызывая затруднение носового дыхания (отек, гиперемия) вследствие воспаления слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух [3–5]. Последнее приводит к обструкции естественных соустьев пазух и накоплению в них патологического содержимого. В период острой вирусной инфекции страдает респираторный (мерцательный) эпителий полости носа, особенно в области остиомаатального комплекса. При этом нарушается функция ресничек, повышается секреторная активность клеток. Без должного дренажа бакте-

E.Yu. Radtsig, N.V. Yermilova, N.A. Lobeyeva,
M.R. Bogomil'skiy

Russian State Medical University, Moscow

**Management of patients
with prolonged types
of acute sinusitis**

THE QUESTIONS OF ETIOLOGY, CLASSIFICATION AND MANAGEMENT OF CHILDREN WITH SINUSITIS ARE DISCUSSED IN THIS ARTICLE. SPECIAL ATTENTION WAS GIVEN TO THE TACTICS OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PERMANENT CLAIMS AFTER STANDARD COURSE OF MEDICAL TREATMENT. POSSIBLE SCHEMES OF MANAGEMENT OF THESE PATIENTS AND THE RESULTS OF PROPER CLINICAL TRIAL WERE PRESENTED.

KEY WORDS: CHILDREN, ACUTE SINUSITIS, TREATMENT.

Таблица 1. Факторы, ассоциированные с развитием синуситов

Группа	Характеристика
Анатомические особенности	Искривление носовой перегородки, аномалии строения остеомаеального комплекса <i>concha bullosa</i> , аномалии строения <i>pr. incinatus</i> , парадоксальный изгиб средней носовой раковины и др.
Мукоцилиарные расстройства	Фиброзная дисплазия, первичная цилиарная дискинезия
Воздействие факторов окружающей среды	Инфекция (вирусы, бактерии), ятрогенные факторы (в результате применения медикаментов, хирургических вмешательств, одонтогенные), экологические факторы (урбанизация, широкое использование в рационе консервантов и генно-модифицированных продуктов)
Другие причины	Аллергия, иммунодефицит, травма, специфические процессы

рии, являющиеся частью нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей, могут задерживаться и размножаться в пределах узких анатомических структур. Обычно эпизод ОРВИ длится от 7 до 14 дней, затем наступает полное выздоровление [6]. Как и при остром среднем отите, примерно 60% эпизодов риносинусита разрешаются спонтанно (самостоятельно), без антимикробной терапии [7, 8].

Клинический диагноз бактериального синусита основывается на учете продолжительности признаков и симптомов, в том числе и таких ярко выраженных симптомов, как повышение температуры тела (не менее 39°C), отеки и боль в области лица. Острый синусит у детей старшего возраста и у взрослых обычно диагностируют на основании классических симптомов: болезненность в области проекции околоносовых пазух, боль в зубах, головная боль, повышение температуры тела. Однако у детей такие симптомы редки. При постановке диагноза у маленьких детей длительность заболевания более 10–14 дней представляет большую клиническую значимость в дифференциации неосложненных ОРВИ и бактериального риносинусита, чем просто наличие вышеупомянутых симптомов.

В большинстве случаев неосложненных ОРВИ улучшение наступает на 5–7-й день, хотя у 20% больных кашель или заложенность носа сохраняются примерно 14 дней. Известно, что 5–10% случаев ОРВИ у маленьких детей осложняются острым синуситом. Многие клиницисты полагают, что слизисто-гнойный ринит (с непрозрачным, вязким или бесцветным отделяемым из полости носа) служит проявлением бактериального синусита, тогда как в экспериментальных условиях было показано, что изменение характера отделяемого из полости носа от слизистого к гнойному, происходящее в течение первых нескольких дней, является частью естественного течения неосложненной инфекции, а не признаком бактериального осложнения синусита.

Исследования на добровольцах (взрослые) с экспериментально вызванной инфекцией и пациентов с подтвержденной ОРВИ, обусловленной риновирусом, позволили установить «естественную историю» неосложненного ОРВИ. Так, в группе добровольцев с экспериментально вызванной риновирусной инфекцией по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 1/3 наблюдаемых отмечалось утолщение слизистой оболочки или скопление жидкости в пазухах носа [9]. Более того, признаки синусита по данным МРТ обнаруживались у 50% де-

тей, обратившихся к педиатру с заложенностью носа, у 80% — с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей или двусторонними слизистыми выделениями из носа, в 100% случаев при наличии гнойных выделений из носа [4].

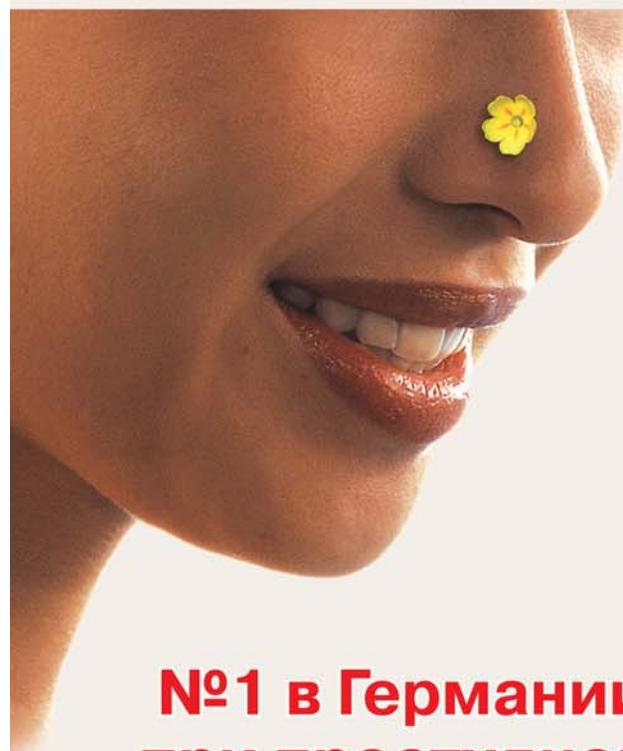
Хотя только на основании рентгенографии околоносовых пазух диагноз «синусит» не ставится, обнаруженные изменения могут подтвердить клинический диагноз. Изменения на рентгенограмме позволяют установить наличие воспаления, но не установить его природу — вирусную, бактериальную или аллергическую этиологию заболевания. Кроме того, обзорная рентгенограмма позволяет выявить такие изменения, характерные для острого синусита, как диффузное затемнение, утолщение слизистой оболочки (от 4 мм) или уровень жидкости в пазухе. Поскольку околоносовые пазухи у детей окончательно не сформированы, рентгенологические находки бывает сложно интерпретировать, а в ряде случаев возможна и гипердиагностика синусита.

Острый синусит обычно вызывают те патогены, что и острый средний отит, — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (обычно не типизируемая), *Moraxella catarrhalis*. Эти бактерии находят примерно в 3/4 аспиратов из околоносовых пазух у пациентов с острым синуситом, хотя вирусный риносинусит встречается чаще, чем бактериальный. В качестве причины острого синусита можно также назвать вирусы гриппа (парагриппа), респираторно-синтициальный и аденовирус. Грибковая инфекция — редкая, но серьезная причина синуситов, особенно у старших детей. Грибковый синусит обычно выявляется у лиц, многократно принимавших антибиотики, у больных с назогастральным зондом или инородными телами, у пациентов с нарушениями иммунитета.

В вопросе как лечить синусит единого мнения нет; это касается и положения о необходимости и длительности антимикробной терапии. Неоднократно отмечалось, что острый синусит «разрешается» без антимикробной терапии более чем в половине случаев. Так, среди взрослых с острым синуситом через 2 нед приема плацебо улучшение отмечалось в 77% случаев [8]. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании было показано, что выздоровели 55% больных, принимавших плацебо [10]. Кроме того, клиническое улучшение было установлено у 60% детей с симптомами острого синусита, принимавших плацебо, и у 77%, принимавших антибиотики [10]. Мета-анализ 27 рандомизированных клинических

Синупрет®

Растительный лекарственный препарат
Рег. уд. П № 014247/01, 014247/02 от 28.03.07



ких исследований показал, что в 2/3 случаях при синусите отмечается либо улучшение, либо выздоровление без лечения антибиотиками [10]. Вместе с тем, по данным литературы, назначение любых антибиотиков наполовину снижает выраженность клинических проявлений. Лечение должно быть направлено на этиологически значимые в развитии острого синусита бактериальные агенты: *S. pneumonia*, *H. influenza*, *M. catarrhalis*. Высокая встречаемость β-лактамазпродуцирующих штаммов микроорганизмов заставляет использовать более дорогие антибиотики широкого спектра действия. В недавно опубликованных работах, анализирующих результаты нескольких клинических исследований, было показано, что в качестве стартового средства амоксициллин столь же эффективен как и более дорогие антибиотики при лечении неосложненных синуситов, несмотря на способность некоторых микроорганизмов продуцировать β-лактамазу [11, 12]. Периодически используемые тетрациклин и эритромицин часто не эффективны против *S. pneumonia* и *H. influenza*. Ко-тримоксазол — мощная альтернатива, однако он не эффективен в отношении стрептококков группы А; часто к нему резистентен и *S. pneumonia* [13]. Кроме того, при применении антибактериальных препаратов возможно развитие серьезных побочных эффектов, что в каждом отдельном случае требует решения сложной дилеммы о соотношении пользы и риска при их назначении.

Широкое распространение антимикробных агентов приводит к появлению резистентных организмов. Связь резистентности с использованием антибиотиков хорошо документирована [14, 15]. С учетом этого не следует использовать антибиотики широкого спектра действия у пациентов без клинического ответа в течение 48–72 ч первичного лечения «стартовыми» антибиотиками, у больных с рецидивирующими инфекциями или с частым приемом различных антибиотиков в анамнезе. В этих случаях должны назначаться препараты, устойчивые к действию β-лактамаз (например, амоксициллин-клавуланат) или цефалоспорины II поколения (которые активны и против пенициллинрезистентных пневмококков) [16]. Однако существует определенный процент больных, у которых после курса проведенной терапии (7, 10 и даже 14-дневной) сохраняются жалобы на заложенность и выделения из носа. При эндоскопическом исследовании в таких случаях выявляют патологическое отделяемое в среднем носовом ходе. С данной проблемой встречаются в основном врачи амбулаторного звена (оториноларингологи, педиатры), так как такие дети либо уже выписаны из стационара, либо прошли курс лечения амбулаторно. Общее их состояние страдает не настолько, чтобы думать о повторном назначении антибактериальных препаратов. Деконгестанты также не могут быть использованы, поскольку существуют временные ограничения их применения (не более 10 дней).

Препаратами выбора в данной ситуации являются мукоактивные препараты (топические или системные). Воздействуя на механизм мукоцилиарного клиренса, они способствуют уменьшению отека, а также эвакуации патологического секрета и восстановлению аэрации околоносовых пазух. Одним из препаратов этой группы является фитопрепарат Синупрет (Бионорика АГ, Германия). Компоненты, входящие в его состав, обеспечивают секретолитическое, противовирусное, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие (табл. 2). Многочисленные исследования подтвердили эффективность

**№1 в Германии
при простудном
насморке и
риносинусите!**

Комплексное действие:

- противовоспалительное
- иммуномодулирующее
- секретолитическое
- противовирусное

Может применяться
с двухлетнего возраста




BIONORICA®
The phytoneering company

БИОНОРИКА АГ
Тел.: (495) 502-90-19
факс: (495) 734-12-00
<http://www.bionorica.ru>
e-mail: bionorica@co.ru

Таблица 2. Синупрет, его компоненты и выраженность их действия

Действие	Синупрет	Компоненты препарата				
		корень горечавки	цветки первоцвета	травя щавеля	цветки бузины	травя вербены
Секретолитическое	+++	+	+	+	+	+
Противовоспалительное	+++	–	+	+	+	+
Антивирусное	++	–	+	–	–	+
Иммуномодулирующее	+	–	–	+	–	–

Примечание:

(–) — отсутствие действия; (+) — слабый эффект; (++) — умеренно выраженный эффект; (+++) — сильный эффект.

фитопрепарата при остром и хроническом синусите [17–19].

Ниже представлен опыт применения этого фитопрепарата у детей с затяжными формами острого синусита. В основную группу были включены 50 детей с острым синуситом: 27 мальчиков и 23 девочки в возрасте от 3 до 15 лет. Все дети на момент включения в исследование получали базисную терапию острого синусита (антибиотики и деконгестанты), но, несмотря на проведенный курс лечения, у них сохранялись жалобы на заложенность и выделения из носа. При эндоскопическом исследовании отмечалось патологическое отделяемое в среднем носовом ходе. Учитывая, что все больные принимали топические деконгестанты в течение 7–10 дней (обычно в форме сосудосуживающих капель в нос), необходимо было прекратить их дальнейшее использование. Всем детям этой группы был назначен препарат Синупрет в возрастной дозировке 3 раза в день внутрь; эффект лечения оценивали на 7-й и 21-й дни с момента включения в исследование.

Группу сравнения составили 50 детей: 31 мальчик и 19 девочек в возрасте от 3 до 15 лет, у которых, так же как и в основной группе, по завершению базисного лечения сохранялись жалобы на заложенность и выделения

из носа. Детям этой группы никаких медикаментозных препаратов не назначали, рекомендовалось промывание полости носа, в том числе и с использованием физиологического раствора.

Для оценки результатов лечения использовалась балльная оценка симптомов риносинусита (заложенность носа, наличие выделений и их характер, отек и гиперемия полости носа) по 3-балльной шкале, где 0 — симптом отсутствует, 3 — выражен максимально.

Несмотря на проводившееся ранее лечение, отек слизистой оболочки носа был умеренно выражен, а его выраженность при включении в исследование составила в среднем 2,17 балла в основной группе и 2,24 балла в группе сравнения (рис. 1, 2). На 7-й и 21-й дни лечения была отмечена отчетливая положительная динамика, так что к концу исследования суммарная выраженность отека слизистой оболочки полости носа в группах сравнения составила 0,35 и 0,89 балла соответственно. Исходно пациенты или их родители достаточно высоко оценивали и выраженность такого симптома как заложенность носа — средняя оценка составила 2,21 и 2,19 балла у детей основной группы и группы сравнения. В результате лечения на 7-й день наблюдения заложенность носа уменьшилась у пациентов обеих групп притом, что легко

Рис. 1. Изменение выраженности отека слизистой оболочки полости носа у детей в результате лечения

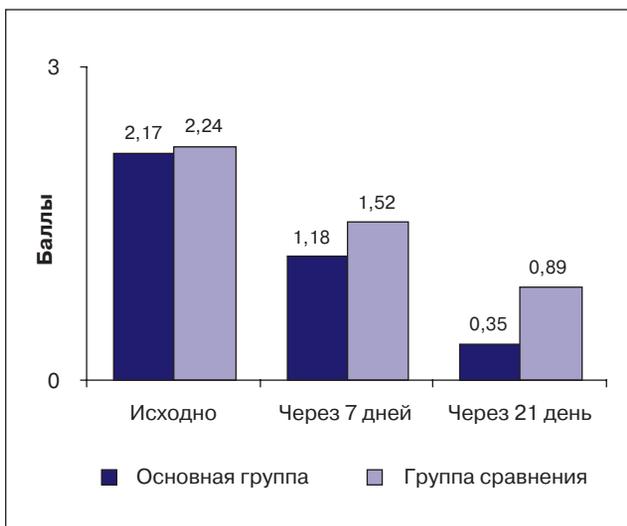


Рис. 2. Изменение выраженности симптома заложенности носа у детей в результате лечения

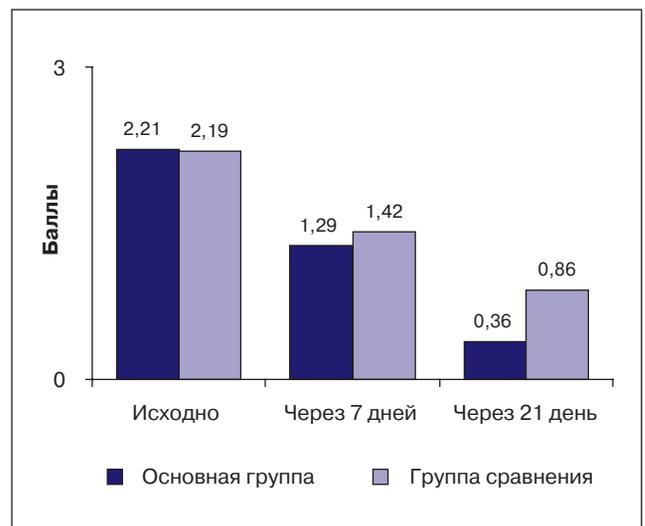


Рис. 3. Оценка врачами эффективности проводимого лечения

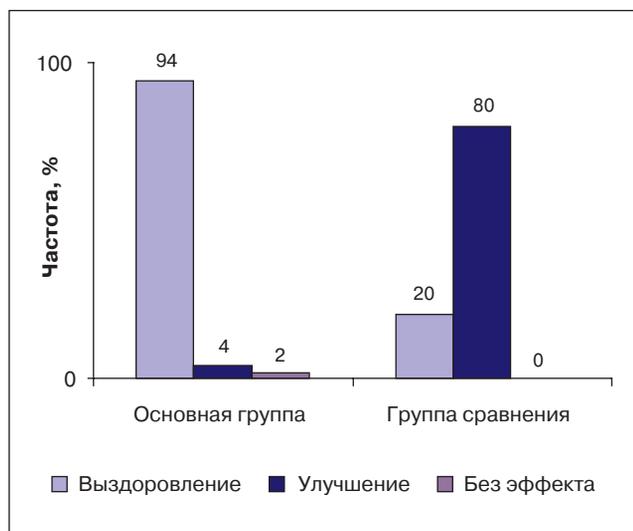
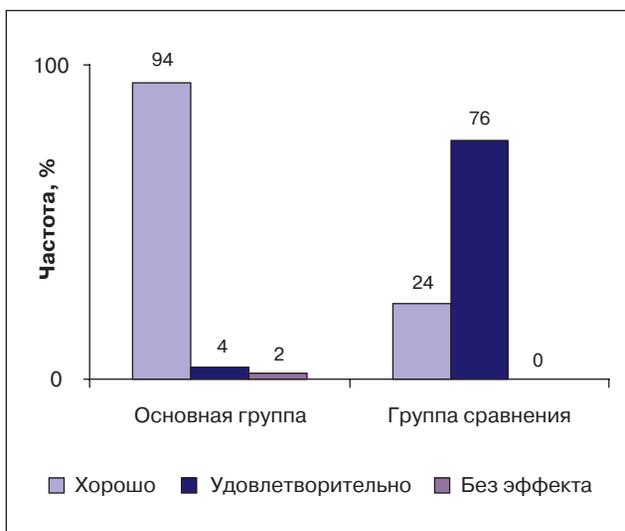


Рис. 4. Оценка врачами переносимости проводимого лечения



выраженная заложенность носа (1 балл) отмечалась соответственно у 35 (70%) и 32 (64%) больных. На 21-й день свободное носовое дыхание отмечалось у 34 (68%) пациентов основной группы и 22 (44%) группы сравнения.

Эффективность и переносимость 21-дневного курса лечения в группах сравнения, оцененная врачами, представлена на рис. 3 и 4. Пациентами переносимость лечения препаратом была оценена как очень хорошая в 49 (98%) случаях. Лишь у 1 пациента, страдающего сезонным аллергическим ринитом вне обострения, на момент начала терапии в результате приема фитопрепарата возникла

умеренно выраженная крапивница. Прием препарата был прекращен, явления крапивницы купировались на 2-е сутки на фоне приема антигистаминного препарата. В контрольной группе побочных эффекты, связанные с проводимой ирригационной терапией, не отмечались.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что применение препарата Синупрет в виде монотерапии в течение 21 дня позволяет уменьшить выраженность отека слизистой оболочки полости носа и, как результат, восстановить носовое дыхание у детей с затяжными формами острых синуситов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Incaudo G., Wooding L. Diagnosis and treatment of acute and subacute sinusitis in children and adults // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 1998. — № 16. — P. 157–204.
- Maltinski G. Nasal disorders and sinusitis // *Prim Care.* — 1998. — № 25. — P. 663–683.
- Gwaltney J. Acute community-acquired sinusitis // *Clin. Infect. Dis.* — 1996. — № 23. — P. 1209–1225.
- Gwaltney J., Philips C., Miller R. et al. Computed tomographic study of the common cold // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — № 330. — P. 25–30.
- Puhakka T., Makela M., Alanen A. et al. Sinusitis in the common cold // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — № 102. — P. 403–408.
- Wald E., Guerra N., Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications // *Pediatrics.* — 1991. — № 87. — P. 129–133.
- Morris P., Leach A. Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — CD 001094.
- Alexsson A., Chidekel N., Grebelius N. et al. Treatment of acute maxillary sinusitis // *Acta Otolaryngol.* — 1970. — № 70. — P. 72–76.
- Turner B., Cail W., Hendley J. et al. Physiologic abnormalities in the paranasal sinuses during experimental rhinovirus colds // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — № 90. — P. 474–478.
- De Ferranti S., Loannidis J., Lau J. et al. Are amoxicillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis // *Br. Med. J.* — 1998. — № 317. — P. 632–642.

- Giebink G. Childhood sinusitis: pathophysiology, diagnosis and treatment // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1994. — № 13. — P. 55–56.
- Glasier C., Mallory G., Steele R. Significance of opacification of the maxillary and ethmoid sinuses in infants // *J. Pediatr.* — 1989. — № 114. — P. 45–50.
- Hoop R., Cooperstock M. Medical management of sinusitis in pediatric patients // *Curr. Probl. Pediatr.* — 1997. — № 27. — P. 178–186.
- Baquero F., Martinez-Beltran J., Loza E. A review of antibiotic resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Europe // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1991. — № 28 (Suppl. C). — P. 31–38.
- McGowan J. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use // *Rev. Infect. Dis.* — 1983. — № 5. — P. 1033–1048.
- Poole M. Antimicrobial therapy for sinusitis // *Otolaryngol. Clin. North. Am.* — 1997. — № 30. — P. 331–339.
- Гарашенко Т.И., Богомилский М.Р., Радциг Е.Ю. Мукоактивные препараты в лечении острых и хронических заболеваний носа и околоносовых пазух, негнойных заболеваний среднего уха у детей. Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней ЛОР-органов. — М., 2001. — С. 144–151.
- Гарашенко Т.И., Богомилский М.Р., Радциг Е.Ю. Синупрет в лечении заболеваний носа, околоносовых пазух и среднего уха // *Российская ринология.* — 2002. — № 3. — С. 38–42.
- Тарасова Г.Д. Возможности профилактики рецидивов хронических риносинуситов // *РМЖ.* — 2007. — Т. 15, № 1. — С. 35–38.

М.Н. Николаева, Е.С. Жолобова, И.Е. Шахбазян, В.Я. Ельяшевич

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Использование лефлуномида в комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита

В СТАТЬЕ ПРИВОДЯТСЯ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, ВКЛЮЧАВШЕГО ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (ЮРА), ТОРПИДНЫМ К СТАНДАРТНОЙ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ, ПОЛУЧАВШИХ В КАЧЕСТВЕ БАЗИСНОГО ПРЕПАРАТА ЛЕФЛУНОМИД (АРАВА). ПОКАЗАНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕФЛУНОМИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЮРА. У БОЛЬШИНСТВА ПАЦИЕНТОВ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕФЛУНОМИДОМ ПОЗВОЛЯЕТ ДОБИТЬСЯ РЕМИССИИ И СНИЗИТЬ ДОЗУ ПЕРОРАЛЬНЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ЛЕФЛУНОМИД.

Контактная информация:

Жолобова Елена Спартаковна,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры детских болезней
ММА им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва,
ул. Б. Пироговская, д. 19,
тел. (499) 248-40-41
Статья поступила 12.09.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

132

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — одно из наиболее частых и тяжелых ревматических форм патологии у детей. Заболеваемость ЮРА составляет 2–16 случаев на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет [1]. В течение первых 5 лет болезни 40% больных ревматоидным артритом становятся инвалидами. Смертность составляет 0,5–1%. Увеличение смертности во многом обусловлено нарастанием частоты сопутствующих заболеваний (инфекции, поражение сердечно-сосудистой системы, почек, остеопороз и др.), развитие которых патогенетически связано с плохо контролируемым ревматоидным воспалением и дефектами системы иммунитета [2]. В связи с этим высоко значимым является ранняя диагностика заболевания и своевременное назначение адекватного лечения.

В настоящее время в терапии ЮРА используется широкий спектр противоревматических препаратов. Традиционно лекарственную терапию ЮРА делят на два вида: симптоматическую и патогенетическую. Симптоматическая терапия включает в себя использование нестероидных (НПВП) и стероидных (ГКС) противовоспалительных препаратов. Патогенетическая (базисная, иммуносупрессивная) терапия влияет не только на активность заболевания, но и замедляет прогрессирование болезни. Она призвана приостанавливать деструктивные изменения в суставах, структурно-анатомические нарушения периартикулярных тканей, фиброзно-склеротические процессы во внутренних органах, уменьшая этим степень инвалидизации, повышая качество жизни пациента.

Из базисных препаратов в детской ревматологии в основном используют метотрексат, сульфасалазин, гидроксихлорохин, хлорохин, циклоспорин, как в виде монотерапии, так и в сочетании с ГКС и/или в комбинации друг с другом [1, 3]. Важно отметить, что раннее назначение базисного лечения повышает его эффективность и предупреждает развитие необратимых анатомических повреждений опорно-двигательного аппарата, сохраняет функциональную способность больного [2–4].

Наиболее часто назначается метотрексат, который обладает наиболее благоприятным соотношением эффективность/токсичность. На данный момент он

M.N. Nikolayeva, Ye.S. Zholobova, I.Ye. Shakhbazyan,
V.Ya. El'yashevich

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

**Leflunomide in complex
therapy of juvenile
rheumatoid arthritis**

THE RESULTS OF RETROSPECTIVE STUDY OF CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS (JRA), TORPID TO STANDARD ANTIRHEUMATIC THERAPY, TREATED WITH LEFLUNOMIDE (ARAVA) AS BASIS MEDICATION, ARE PRESENTED IN THIS ARTICLE. AN EFFECTIVENESS AND SAFETY OF LEFLUNOMIDE IN COMPLEX TREATMENT OF JRA WAS SHOWN. TREATMENT WITH LEFLUNOMIDE RESULTS IN REMISSION AND DECREASE OF DOSE OF PERORAL CORTICOSTEROIDS.

KEY WORDS: CHILDREN, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, LEFLUNOMIDE.

считается препаратом выбора, «золотым стандартом» в лечении ревматоидного артрита. Метотрексат — цитостатик группы антиметаболитов, который ингибирует дигидрофолат редуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую. Тормозит репарацию ДНК и клеточный митоз. Данный механизм лежит в основе антипролиферативного действия метотрексата и наблюдается при назначении высоких доз онкологическим больным. В низких дозах метотрексат оказывает противовоспалительное действие и мягкий иммуносупрессивный эффект. Развитие этих эффектов связано с производными метотрексата. По некоторым данным, метотрексат в низких дозах в большей степени эффективен у больных с олигоарткулярным суставным синдромом [5, 6]. При лечении системных форм ЮРА применяют высокие дозы препарата, что повышает риск развития побочных эффектов. В целом прекращение лечения метотрексатом чаще связано с развитием побочных эффектов, чем с неэффективностью лечения [3, 7, 8].

Нередко в терапии ЮРА используется селективный иммунодепрессант — циклоспорин. Механизм действия его основан на блоке синтеза интерлейкина (ИЛ) 2 — цитокина, стимулирующего пролиферацию Т лимфоцитов, а также интерферона γ . Это тормозит развитие реакций клеточного иммунитета. Он также ингибирует синтез ИЛ 3, 4 и 6 [9]. Циклоспорин замедляет прогрессирование деструкции суставов, стимулирует репарацию хряща. Есть данные об эффективности его в отношении увеита. Однако применение указанного препарата ограничивается развитием у некоторых пациентов выраженного нефротоксического эффекта и артериальной гипертензии. Также неоднозначно его влияние на лабораторную и клиническую активность при системных формах ЮРА [3].

Ограничение использования базисных препаратов в педиатрической практике в значительной степени обусловлено высокой токсичностью иммунодепрессантов. Достаточно большому числу детей приходится отменять назначенную терапию в связи с отсутствием эффекта и развитием побочных реакций в виде инфекционных и гематологических осложнений [10]. Далеко не во всех случаях при использовании базисной терапии удается контролировать активность процесса, замедлить прогрессирование поражений в суставах. Поэтому разработка новых методов эффективной и максимально безопасной терапии является весьма актуальной.

Успехи в изучении новых звеньев патогенеза ревматоидного артрита и понимание роли пролиферации активированных Т лимфоцитов (синтез фактора некроза опухоли — ФНО α , ИЛ 1, ИЛ 12), выделяющих медиаторы, регулирующие функции В клеток, макрофагов, фибробластов (синтез провоспалительных медиаторов), позволили определить ключевую роль этих клеток в развитии и прогрессировании ревматоидного синовита. Это позволило создать ряд новых эффективных базисных препаратов для лечения ревматоидного артрита: моноклональные антитела к ФНО α — инфликсимаб и антиметаболит — лефлуномид.

Препарат лефлуномид за рубежом известен с 1990-х годов, а в России появился сравнительно недавно. Новый цитостатический препарат, созданный специально для лечения ревматоидного артрита, лефлуномид является низкомолекулярным производным изоксазола. По механизму действия препарат близок к другим цитостатикам группы антиметаболитов, влияет в основном на обмен пиримидинов, а именно на синтез уридин монофосфата, ингибируя дегидрооротат дегидрогеназу. Он опосредованно действует на Т лимфоциты, ФНО α , ядерный фактор кВ [11]. При этом лефлуномид подавляет клональную экспансию только активированных клеток, поэтому он в большей степени оказывает иммуномодулирующее, чем иммуносупрессивное

действие. Таким образом, лефлуномид действует как иммуномодулятор с противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью. В рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых показано, что лефлуномид улучшает симптоматику, снижает прогрессирование болезни (по данным рентгеновского исследования), улучшает функциональные возможности больных и качество их жизни, сопоставим по эффективности с сульфасалазином и метотрексатом, а в некоторых случаях имеет перед ними преимущество. В исследованиях отмечено развитие наиболее раннего ответа на лечение лефлуномидом, достоверное замедление деструкции суставов (по данным рентгенологического исследования), меньшую частоту отмены препарата из-за развития побочных эффектов [12].

Данных об использовании лефлуномида у детей при ЮРА весьма мало, поскольку он только начал внедряться в практику детских ревматологов. Лефлуномид не рекомендуется к использованию у пациентов моложе 18 лет, так как данные об эффективности и безопасности в этой группе больных отсутствуют. Назначается детям при неэффективности предшествующей противоревматической терапии строго по жизненным показаниям после проведения специального консилиума специалистов и с разрешения этического комитета лечебного учреждения [13, 14]. Предстоит изучение его эффективности при различных вариантах ЮРА. Однако аналогичные работы по использованию лефлуномида у взрослых пациентов с ревматоидным артритом позволяют надеяться на получение хорошего эффекта при применении его в детской практике, что, возможно, позволит улучшить прогноз, уменьшить степень инвалидизации и повысить качество жизни пациентов.

В связи с этим необходимо сформулировать четкие показания к назначению лефлуномида при различных вариантах ЮРА, разработать оптимальные дозы и длительность их применения, возможно, создать стандартизованную схему применения лефлуномида в виде монотерапии или в сочетании с другими цитостатическими препаратами.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности лефлуномида в комплексной терапии ЮРА.

В исследовании проанализировано 40 историй болезни детей (мальчиков 11, девочек 29), страдающих ЮРА и получавших в качестве базисной терапии лефлуномид (Арава, Санофи Авентис, Франция) в течение 6–24 мес. Критериями включения пациентов в настоящее исследование явились:

- прогрессирование основного заболевания; нарастание иммунологической, местной активности процесса; отрицательная динамика рентгенологической картины;
- неэффективность ранее проводимой противоревматической терапии;
- побочные эффекты ранее проводимой противоревматической терапии.

Системная форма ЮРА была диагностирована у 25 (62,5%) детей, суставная — в 15 (37,5%) случаях. Средний возраст больных составил $12,1 \pm 3,3$ года (диапазон от 8 до 17 лет). Средняя длительность заболевания к началу лечения лефлуномидом составила $6,2 \pm 3,2$ года (табл. 1). Диагноз ЮРА устанавливался в соответствии с МКБ-Х.

У больных преобладал полиартикулярный тип суставного синдрома, лишь у 2 детей поражения суставов носили характер олигоартрита. Среднее количество активных суставов составило $4,7 \pm 2,3$; суставов с нарушением функции — $20,4 \pm 6,0$. Степень нарушения функции в группе исследуемых больных распределилась следующим образом: у 9 (22,5%) детей — 3 ст., у 15 (37,5%) — 2Б ст., у 16 (40%) — 2А ст. Практически у всех детей отмечалась утренняя скованность. Рентгенологические изменения по Штейнброкеру

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование

Форма заболевания	Количество больных, абс. (%)	Пол больных (мальчики/девочки), абс.	Возраст, годы	Длительность заболевания, годы
ЮРА системный	25 (62,5%)	4:21	11,4 ± 3,8	6,0 ± 3,5
ЮРА суставной	15 (37,5%)	7:8	13,3 ± 2,4	6,5 ± 2,5

соответствовали III стадии у 10 (25%), II стадии у 19 (47,5%), I стадии у 11 (27,5%) пациентов. Степень активности I отмечена у 7 (17,5%) детей, II — у 8 (20%), III — 25 (62,5%) детей. С учетом длительности заболевания и активной предшествующей противоревматической терапии у пациентов к началу лечения лефлуномидом выраженных системных проявлений не отмечалось. Однако у большинства детей имелись такие экстраартикулярные проявления заболевания, как лихорадка — у 10 (25%), сыпь — у 5 (12,5%), лимфаденопатия — у 34 (85%), гепатомегалия — у 12 (30%), гепатоспленомегалия — у 6 (15%), серозит — у 5 (12,5%). У 33 (82,5%) больных, включенных в исследование, наблюдалась высокая степень активности заболевания, соответствующая II–III степени.

Все пациенты до начала лечения лефлуномидом получали НПВП (100%), 17 человек (42,5%) — перорально преднизолон (средняя доза составляла 7 мг/сут). Всем пациентам были назначены различные виды иммуносупрессивной терапии. Большинство детей в качестве патогенетической терапии получали метотрексат как в виде монотерапии — в 35 (87,5%) случаях, так и в комбинации с другими базисными препаратами — в 18 (45%) случаях (табл. 2). Всем детям до начала терапии лефлуномидом неоднократно проводились внутрисуставные пункции с введением ГКС. У всех детей проводимая ранее терапия была неэффективна, и/или отмечались побочные эффекты на стандартную противоревматическую терапию.

До начала исследования и во время его проведения всем детям проводилось клиничко-лабораторное обследование, стандартное для ревматологического отделения и включающее клинический, биохимический, иммунологический анализы крови, общий анализ мочи, УЗИ органов брюшной полости, эхокардиографическое исследование, рентгенологическое исследование суставов.

В зависимости от массы тела больные получали следующие дозы лефлуномида: с весом свыше 40 кг в течение первых 3-х дней получали 100 мг, в последующие дни — по 20 мг/сут. Больные с весом менее 40 кг в течение первых 3-х дней получали по 20 мг лефлуномида, в последующие дни — по 10 мг/сут.

Для контроля безопасности препарата обязательным было проведение клинического и биохимического анализов крови 1 раз в 14 дней, иммунологический анализ крови 1 раз в месяц, общий анализ мочи 1 раз в месяц, УЗИ внутренних органов 1 раз в 3 месяца. Длительность наблюдения за пациентами с ЮРА, получавшими лефлуномид, составила 6 мес у 40 детей, 1 год — у 28 детей, 1,5 года — у 20 и 2 года — у 13 детей.

Критериями эффективности явились: купирование активности суставного синдрома (уменьшение или отсутствие болезненности, экссудативных изменений, скованности суставов), улучшение общего самочувствия пациентов, купирование или уменьшение экстраартикулярных проявлений, снижение или купирование лабораторной активности.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью статистических программ, интегрированных в Microsoft Excel 2003. Качественные переменные представлены в виде частоты события, выраженной в процентах к об-

щему числу наблюдений. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение. Их изменение оценивалось с помощью *t*-критерия Стьюдента для зависимых групп. Статистически значимыми признавались различия при $p < 0,05$.

В результате терапии лефлуномидом к 6 мес лечения отмечено статистически значимое снижение активности суставного синдрома ($p < 0,005$), с дальнейшим — в течение 2 лет, положительным изменением этого показателя (рис. 1). Среднее число активных суставов к 6 мес лечения достоверно сократилось почти вдвое и составило $2,8 \pm 1,8$ (по сравнению с $4,7 \pm 2,3$ до начала лечения). К концу 1 года среднее число активных суставов составило $2,3 \pm 1,0$; к концу 2 года снизилось до $1,7 \pm 0,9$, т.е. почти втрое от первоначального значения ($p < 0,005$). Значительно более медленной была динамика уменьшения числа суставов с ограничением функции — наметилась лишь тенденция к снижению показателей. Если до начала терапии лефлуномидом среднее число суставов с ограничением функции составляло $20,4 \pm 6,5$, то через 1,5 года этот показатель был равен $18,6 \pm 6,5$. Также изменилось распределение степени выраженности функциональных нарушений (рис. 2). Как уже было показано ранее, до начала исследования среди детей преобладали пациенты со III и IIБ степенью функциональных нарушений (всего 60%), к 6 мес терапии доля больных с III степенью снизилась до 13%. Отчетливое улучшение заметно после 1,5 лет приема лефлуномида: в группе стали преобладать больные с 0 и I степенью функциональных нарушений. 3-я степень функциональных нарушений регистрировалась у 15% больных, число больных со II Б степенью функциональных нарушений уменьшилась более чем в два раза ($p < 0,005$). К концу 2-го года терапии у 61,5% больных регистрировалась 0–I степень функциональных нарушений, у 30% пациентов сохранялось достаточно выраженное ограничение функциональных способностей. Это были дети с длительным тяжелым и торпидным к стандартной терапии течением заболевания. В целом на фоне терапии лефлуномидом отмечена достаточно выраженная положительная динамика суставного синдрома, уже к концу первого месяца

Таблица 2. Характеристика противоревматической терапии до назначения лефлуномида

Препараты	Пациенты, абс.
Метотрексат	35
Сульфасалазин	14
Циклоспорин	3
Гидрохлорохин	10
Метотрексат + гидрохлорохин	4
Метотрексат + сульфасалазин	5
Метотрексат + инфликсимаб	2
Метотрексат + циклоспорин	7
Циклоспорин + сульфасалазин	1

Рис. 1. Динамика показателей активности суставного синдрома на фоне лечения лефлуномидом в течение 2 лет

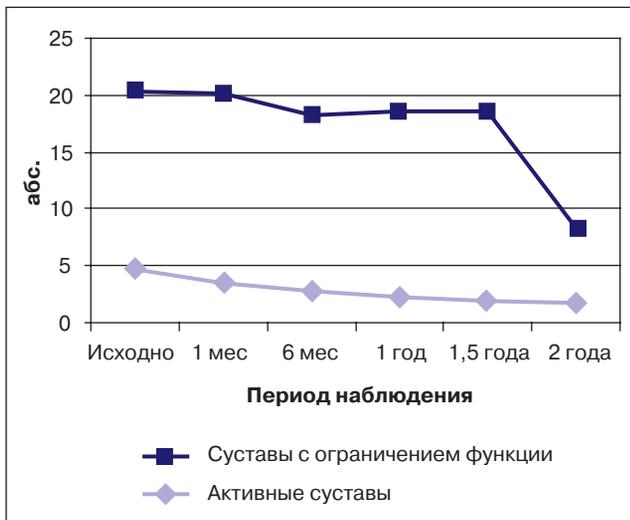
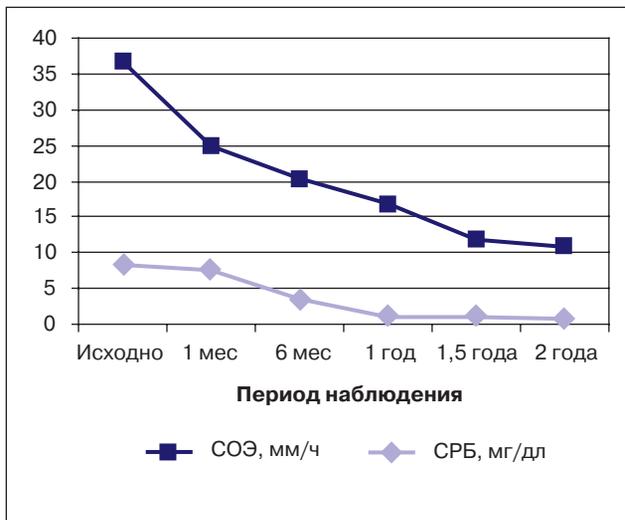


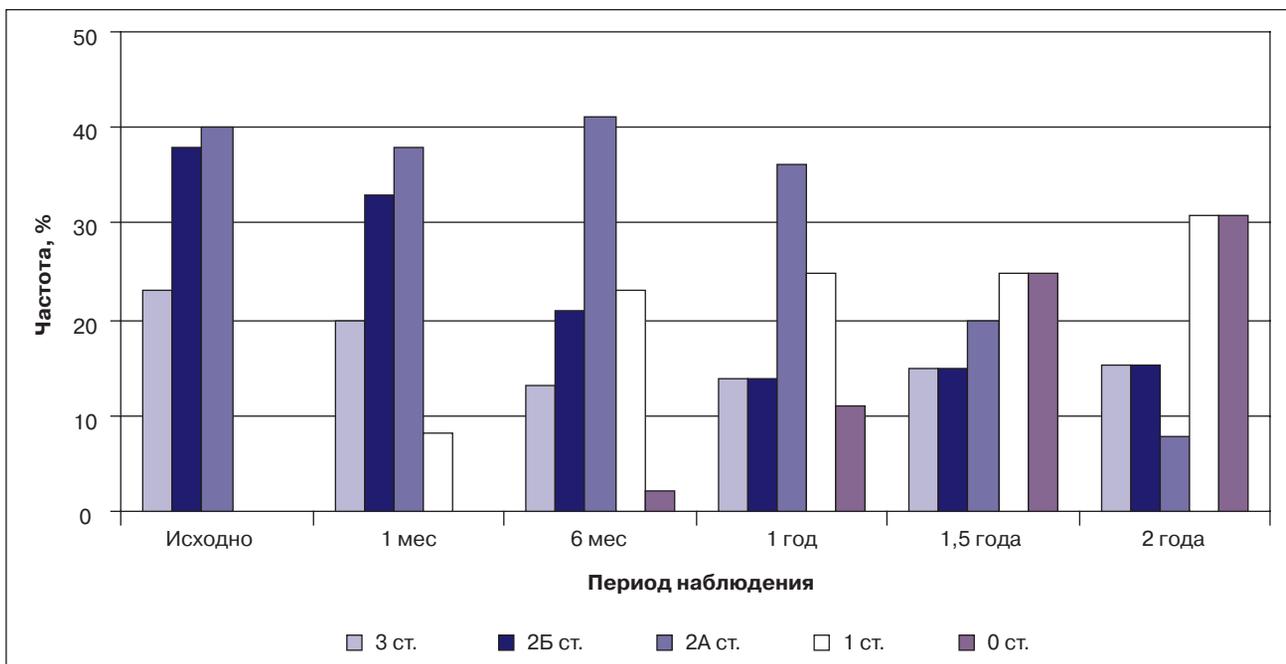
Рис. 3. Динамика СОЭ и концентрации СРБ у обследованных пациентов



лечения большинство больных отметило уменьшение длительности утренней скованности, улучшение общего самочувствия, уменьшение экссудативных изменений в суставах, а в течение последующих 6 мес расширение функциональных возможностей. У 6 пациентов влияния препарата на активность основного заболевания не выявлено. У 3 детей отмечался кратковременный эффект: после первоначального улучшения на 4-й неделе лечения лефлуномидом вновь развился рецидив суставного синдрома, торпидный к терапии в течение последующих 5 мес. Всем этим детям препарат был отменен после 6 мес лечения. У 2 детей к 6 мес терапии развилась ремиссия суставного синдрома. По результатам наблюдения отмечено выраженное влияние препарата на лабораторные показатели активности (рис. 3). Среднее значение СОЭ до лечения составляло $36,7 \pm 10,4$ мм/ч, к 6 мес терапии — $20,3 \pm 11,5$ мм/ч, к концу 2-го года лечения — $11,0 \pm 5,4$ мм/ч, что было бо-

лее чем в 3 раза ниже исходного показателя ($p < 0,005$). Также было отмечено снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови: на 6 мес лечения он был равен $3,6 \pm 0,9$ мг/дл, а к 2 годам — $0,8 \pm 0,7$ мг/дл. По выраженности суставного синдрома, лабораторным показателям, экстраартикулярным проявлениям оценивалась динамика общей активности заболевания на фоне лечения лефлуномидом. Как показано на рисунке 4, к 6 мес исследования уже 35% пациентов имели 1-ю степень активности заболевания, в то время как в начале лечения у большинства больных (62,5%) преобладала 3-я степень активности. Шесть детей не ответили на лечение лефлуномидом и к 6 месяцу. У них сохранялась 3-я степень активности заболевания, выраженный суставной синдром, экстраартикулярные проявления ЮРА. У 2 детей к 6 мес исследования отмечена полная клинико-лабораторная ремиссия заболевания. К концу 1 года терапии преоблада-

Рис. 2. Динамика функциональных нарушений на фоне терапии лефлуномидом



ние 2-й степени активности заболевания сохранилось в 43% случаях. У 3-х пациентов регистрировалась неполная клинико-лабораторная ремиссия, снизилась доля больных с 3 стадией активности заболевания. К 2 годам лечения примерно одинаковый процент составили дети с 1-й и 2-й степенью активности заболевания, 3-я степень не отмечалась ни у одного пациента. Пять детей (38,5%) находились в клинико-лабораторной ремиссии.

Комплексная терапия с использованием лефлуномида позволила снизить дозу перорального преднизолона 12 пациентам (средняя доза преднизолона уменьшилась с 7 до 2,8 мг/сут), а у 3 детей он был отменен. У большинства детей удалось уменьшить частоту внутрисуставного введения ГКС. В целом хороший эффект терапии лефлуномидом наблюдался у 19 детей (47,5%). У 15 (37,5%) эффект терапии был удовлетворительным. Шесть пациентов (15%) не ответили на терапию лефлуномидом. Необходимо отметить, что все пациенты, получавшие лефлунамид, были торпидны к ранее проводимой стандартной противоревматической терапии (метотрексатом, циклоспорином и др.).

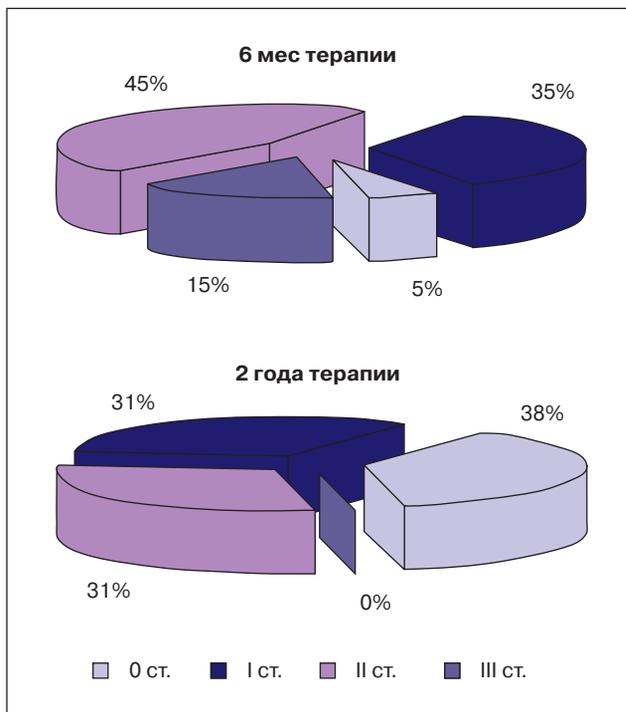
Лефлуномид (по результатам проведенного ретроспективного исследования) характеризовался достаточно хорошей переносимостью. Мы наблюдали следующие побочные эффекты:

- аллергические реакции — у 1 ребенка;
- повышенное выпадение волос — в 3 случаях;
- снижение аппетита, похудание — у 6 детей;
- лейкопения — у 3 детей;
- повышение уровня трансаминаз (не превышающее 3-х норм) — в 10 случаях;
- развитие вторичной инфекции было отмечено только в 1 случае.

Из-за развития побочных эффектов препарат был отменен только у трех детей (7,5%): одному ребенку в связи с развитием упорной вторичной инфекции и двум детям — с развитием выраженных диспепсических явлений.

Таким образом, проведенное исследование показало, что терапия лефлуномидом (Арава) эффективна у больных ЮРА, торпидных к проводимой ранее стандартной противоревматической терапии с использованием других болезнь-модифицирующих препаратов. Лечение лефлу-

Рис. 4. Динамика активности заболевания в результате лечения



номидом достоверно снижает активность суставного синдрома, способствует уменьшению степени функциональных нарушений. Препарат положительно влияет на лабораторные показатели активности заболевания, обладает достаточной безопасностью и хорошей переносимостью. Выраженность побочных эффектов лефлуномида колеблется между средней и легкой степенью. Наиболее частыми явились гастроэнтеростинальные нарушения. И наконец, использование лефлуномида позволяет избежать перорального назначения преднизолона у отдельных больных, снизить дозу ранее назначенных ГКС или уменьшить частоту их внутрисуставного введения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Методические рекомендации. Педиатрия. Ювенильный ревматоидный артрит. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 3–4.
2. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10, № 22. — С. 1009–1012.
3. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия «Аутоиммунные болезни». — М., 2002. — С. 26–120.
4. Petty R.E., Southwood T.R., Baum J. et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis // J. Rheumatol. — 1998. — V. 25, № 10. — P. 1991–1994.
5. Ravelli A. The extended oligoarticular subtype in the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. XIV EULAR Congr. Rheumatol. — 1999. — P. 340.
6. Марканова А.М., Шахбазян И.Е., Алексеева Е.И. Эффективность сульфасалазина и низких доз метотрексата у детей страдающих олигоарткулярным вариантом ЮРА // Российский педиатрический журнал. — 2001. — № 4. — С. 34–37.
7. Migliavacca D.C. Efficacy of folic acid in reducing methotrexate toxicity in 1999; juvenile idiopathic arthritis. XIV EULAR Congr. Rheumatol. — 1999. — P. 339.
8. Kristensen K., Nielsen S. Can the concentration of methotrexate in erythrocytes be used for therapeutic drug monitoring in children with JCA. XIV EULAR Congr. Rheumatol. — 1999. — P. 339.
9. Borel J.F., Di Padova F., Mason J. et al. Pharmacology of cyclosporine (sandimmune). I. Introduction // Pharmacol. Rev. — 1990. — V. 41, № 3. — P. 239–242.
10. Кузьмина Н.Н., Брюэр Э., Шайков А.В., Шахбазян И.Е. Оценка терапевтической эффективности и переносимости различных доз метотрексата при ювенильном ревматоидном артрите (результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования) // Клин. ревматология. — 1994. — № 1. — С. 3–7.
11. Cao W.W., Kao P.N., Chao A.C. et al. Mechanism of the antiproliferative action of leflunomide. A77 1726, the active metabolite of leflunomide, does not block T-cell receptor-mediated signal transduction but its antiproliferative effects are antagonized by pyrimidine nucleosides // J. Heart Lung Transplant. — 1995. — V. 14, № 6. — P. 1016–1030.
12. Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicenter trial // Lancet. — 1999. — V. 353, № 9149. — P. 259–266.
13. Silverman E., Spiegel L., Hawkins D. et al. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2005. — V. 52, № 2. — P. 554–562.
14. Валиева С.Э., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Алексеева А.М. Эффективность комбинированной терапии лефлуномидом и метотрексатом у больных ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 5, № 2. — С. 28–32.

В.В. Киселев, М.Г. Лукашевич

Ростовский государственный медицинский университет

Эффективность включения секретолитической терапии в программу реабилитации часто болеющих детей

ПРОБЛЕМА РЕАБИЛИТАЦИИ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ (ЧБД) ОСТАЕТСЯ ОДНОЙ ИЗ АКТУАЛЬНЫХ В ПЕДИАТРИИ. СУЩЕСТВЕННАЯ РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ГРУППЫ ЧБД, В ТОМ ЧИСЛЕ С ПОВТОРНЫМИ ЭПИЗОДАМИ ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА, ОТВОДИТСЯ НАРУШЕНИЮ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА, ЗАВИСЯЩЕГО В ТОМ ЧИСЛЕ И ОТ СОСТОЯНИЯ МУКОЦИЛИАРНОГО ТРАНСПОРТА. МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЕДИНСТВО СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВСЕГО РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА ПОЗВОЛЯЕТ ПО СОСТОЯНИЮ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА И НОСОГЛОТКИ (ОНА НАИБОЛЕЕ ДОСТУПНА ДЛЯ ОБЪЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ) СУДИТЬ О СОСТОЯНИИ МУКОЦИЛИАРНОГО КЛИРЕНСА И ЭФФЕКТИВНОСТИ СЕКРЕТОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ УТОЧНЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВРЕМЕНИ МУКОЦИЛИАРНОГО ТРАНСПОРТА У РАЗНЫХ ГРУПП ЧБД. ПОКАЗАНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУКОРЕГУЛЯТОРА АМБРОКСОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЧБД С АДЕНОИДАМИ И ПОВТОРНЫМИ ЭПИЗОДАМИ ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА, А ТАКЖЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО (ДО 14–18 ДНЕЙ) ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НАРУШЕННОЙ СИСТЕМЫ МУКОЦИЛИАРНОГО ТРАНСПОРТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ, СОМАТОТИП, МУКОЦИЛИАРНЫЙ ТРАНСПОРТ, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Лукашевич Марина Георгиевна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры детских болезней № 3
Ростовского государственного
медицинского университета
Адрес: 344010, Ростов-на-Дону,
Нахичеванский пер., д. 38,
тел. (863) 266-55-66
Статья поступила 14.05.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Заболевания органов дыхания по-прежнему остаются одной из актуальных проблем современной педиатрии, занимая одно из ведущих мест в общей структуре форм патологии детского возраста и представляя собой не только медицинскую, но также социальную и экономическую проблему. Ежегодно в России регистрируется до 65–72 тыс. случаев острых респираторных инфекций (ОРИ) на 100 тыс. детского населения [1]. При этом 50–65% всех случаев приходится на ограниченную (15–20% общей популяции) группу детей, которую в отечественной педиатрической практике принято называть часто болеющими (ЧБД). ЧБД — это группа диспансерного наблюдения, включающая, по определению А.А. Баранова и В.Ю. Альбицкого, детей, которые болеют ОРИ более 4 (в возрасте до 1 года и после 5 лет), 5 (в 4–5 лет) или 6 (в возрасте от 1 до 3 лет) раз в год [2]. В то же время существует точка зрения, согласно которой частота ОРИ до 8 раз в год, если они возникают в раннем возрасте, в период адаптации к детскому коллективу, и протекают без осложнений, является вариантом нормы [3]. Показано, что наиболее высокий удельный вес ЧБД отмечается среди организованных детей дошкольного возраста, особенно в 1-й год посещения ими детских коллективов. При этом в ясельных и младших группах детских дошкольных коллективов доля ЧБД в ряде случаев достигает 50%. С возрастом она уменьшается до 10% (у младших школьников) и даже до 3–5% (у учащихся старших классов) [4].

В настоящее время установлено, что в преобладающем большинстве случаев частые ОРИ обусловлены транзиторными эндогенными (морфофункциональная не-

V.V. Kiseliov, M.G. Lukashevich

Rostov State Medical University

Effectiveness of secretolytic therapy in rehabilitation program in frequently ailing children

A PROBLEM OF REHABILITATION OF FREQUENTLY AILING CHILDREN (FAC) IS ONE OF THE ACTUAL PROBLEMS IN PEDIATRICS. DISORDERS OF MUCOSAL IMMUNITY, DEPENDING ON DIFFERENT FACTORS INCLUDING THE STATE OF MUCOCILIARY TRANSPORT, PLAY IMPORTANT ROLE IN FORMATION OF FAC GROUP INCLUDING PATIENTS WITH RECURRENT EPISODES OF OBSTRUCTIVE BRONCHITIS. MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL UNITY OF MUCOUS TUNIC OF RESPIRATORY TRACT ALLOWS DETERMINING THE STATE OF MUCOCILIARY CLEARANCE AND EFFECTIVENESS OF SECRETOLYTIC THERAPY BY THE STATE OF MUCOSAL TUNIC OF NOSE AND NASOPHARYNX (IT IS THE MOST ACCESSIBLE MUCOSAL TUNIC FOR THE OBJECTIVE EXAMINATION). SPECIFIED RATES OF TIME OF MUCOCILIARY TRANSPORT IN DIFFERENT GROUPS OF FAC ARE PRESENTED IN THIS ARTICLE. AN EFFECTIVENESS OF MUCOREGULATORY MEDICATION AMBROXOL IN COMPLEX TREATMENT OF FAC WITH ADENOIDS AND RECURRENT EPISODES OF OBSTRUCTIVE BRONCHITIS, AND ADVISABILITY OF ITS PROLONGED (14–18 DAYS) USE FOR THE RECOVERY OF DISTURBED SYSTEM OF MUCOCILIARY TRANSPORT WERE DESCRIBED IN THIS ARTICLE.

KEY WORDS: FREQUENTLY AILING CHILDREN, SOMATOTYPE, MUCOCILIARY CLEARANCE, TREATMENT.

зрелость, недоношенность, перинатальные нарушения, поздний старт иммунитета, сопутствующие заболевания) и экзогенными (раннее начало посещения детских организованных коллективов, низкий уровень санитарной культуры в семье, неблагоприятные материально-бытовые условия, неблагоприятная экологическая обстановка, пассивное курение, стресс) факторами риска или их сочетанием. В дальнейшем большинство детей адаптируются, их иммунитет «укрепляется», и уже к концу 1-го года посещения детского дошкольного учреждения они переходят в разряд эпизодически болеющих детей [1, 4].

Большинство исследователей отмечают отсутствие грубых изменений в иммунной системе ЧБД, поэтому неправомерными являются термины «вторичный иммунодефицит» или «иммунная недостаточность». Выявляемые отклонения «показателей иммунного статуса» не могут служить основанием для постановки такого диагноза и свидетельствуют об особенностях функционирования иммунной системы [5]. Тем не менее иммунная система ЧБД характеризуется крайней напряженностью процессов иммунного реагирования, нарушением межклеточной кооперации и недостаточностью адаптивных возможностей [6].

Важной частью системы иммунной защиты организма является местный иммунитет слизистых оболочек (мукозальный иммунитет). Слизистая оболочка носа и носоглотки занимает в процессе формирования защитных реакций особое место. Она является тем биотопом, в пределах которого большинство антигенов впервые контактируют с макроорганизмом. Такая топография слизистой оболочки предполагает наличие как индуктивных механизмов, направленных на формирование общих защитных реакций и сохранение антигенной информации, так и реакций эффекторного типа по нейтрализации антигена.

Морфологическими субстратами мукозального иммунитета являются структурные особенности строения слизистой оболочки полости носа и носоглотки и лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой — МАЛТ (mucosa associated lymphoid tissue) [7].

Структурные особенности слизистой оболочки полости носа обеспечивают мукоцилиарный клиренс, включающий механические и физиологические компоненты. Клетки мерцательного (респираторного) эпителия обеспечивают постоянное перемещение слизи (особенно ее поверхностного слоя) — мукоцилиарный транспорт, препятствующий адгезии антигенов на поверхности слизистой оболочки. Секрет трубчато-альвеолярных желез и клеточные макрофагальные и секретирующие элементы обеспечивают физиологические компоненты защиты.

МАЛТ представлена в основном элементами лимфоэпителиального кольца глотки. Она обеспечивает как эффекторные реакции (секреторный IgA, цитокины), так и доставку антигенной информации к центральным органам иммунной защиты для формирования общего иммунного ответа и сохранения информации об антигенах.

Такая двойственность функции МАЛТ является «слабым местом» периферического звена иммунной системы и создает предпосылки для формирования целого комплекса патофизиологических сдвигов. Наибольшие требования к индукционной функции МАЛТ предъявляются в детском возрасте, когда идет формирование иммунной системы организма и ее реактивных свойств.

Известно, что ряд детей продолжает часто болеть ОРВИ и после года посещения детского учреждения. В этом случае возможно негативное влияние ОРВИ на здоровье детей, поскольку возбудители (особенно респираторно-синцитиальная, риновирусная инфекции, грипп, парагрипп) обладают способностью индуцировать образование специфических IgE-антител, что вызывает аллергические реакции и возник-

новение аллергических заболеваний в случае предрасположенности к ним. В свою очередь, у больных с аллергией экспрессия молекул межклеточной адгезии ICAM-1 (признак минимального аллергического воспаления) повышает восприимчивость к риновирусной инфекции [8]. Антигенная перегрузка МАЛТ в совокупности с другими патогенными факторами (экологические факторы, лимфатико-гипопластическая аномалия конституции и др.) приводит к гипертрофии элементов лимфокольца глотки, в первую очередь — глоточной миндалины. Возрастание массы глоточной миндалины ведет, во-первых, к углублению и сужению ее лакун и нарушению адекватного дренажа является заселение лакун патогенной микрофлорой с формированием хронической воспалительной реакции. В этих условиях падает и секреция IgA. Во-вторых, гипертрофия глоточной миндалины приводит к нарушению регионарного кровотока с развитием венозной гиперемии. Нарушение кровообращения в слизистой оболочке полости носа приводит к торможению мукоцилиарного транспорта и изменению состава слизи.

Такой многокомпонентный механизм патофизиологических сдвигов клинически проявляется частыми рецидивами острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и практически охватывает весь спектр клинических проявлений у ЧБД. Анализируя клинический материал, его связь с патологией мукозального иммунитета, необходимо помнить, что слизистая оболочка всего респираторного тракта едина в морфологическом и функциональном плане. Поэтому по состоянию слизистой оболочки носа и носоглотки (она наиболее доступна для объективного исследования) можно во многом судить о состоянии слизистой оболочки респираторного тракта в целом.

Этап реабилитации для детей с повышенной частотой ОРВИ и повторным обструктивным бронхитом должен включать мероприятия, направленные на снижение антигенного воздействия, санацию хронических очагов инфекции, иммунотерапию (при необходимости) и вакцинацию, восстановление функциональной целостности слизистых оболочек.

Несмотря на многообразие факторов, приводящих к возникновению обструктивного бронхита, сами механизмы бронхиальной обструкции хорошо изучены: это — воспаление, а также спазм мышц стенок бронхов и бронхиол, отек и гиперплазия слизистой оболочки и нарушение бронхиальной секреции. Эвакуация бронхиального секрета обеспечивается активностью реснитчатого аппарата слизистой оболочки и оптимальными реологическими свойствами самого секрета. При вирусных инфекциях не только увеличивается количество слизи, продуцируемой бокаловидными клетками, но и меняются ее реологические свойства (повышены вязкость, эластичность). Кроме того, нарушение продукции сурфактанта ведет к повышенной адгезивности бронхиального секрета к слизистой оболочке, что также вносит свой вклад в формирование синдрома мукостаза. Усугубляет ситуацию нарушение скоординированной деятельности ресничек вследствие непосредственного действия вируса на цилиарный аппарат. Все это является веским основанием для включения в комплексную терапию при повторном обструктивном бронхите мукокорректоров, в частности препаратов группы амброксола. Основные свойства амброксола, делающие целесообразным его назначение при остром эпизоде бронхиальной обструкции — стимуляция цилиарной активности (секретомоторное действие), уменьшение адгезивности бронхиальной слизи за счет расщепления связи между мукополисахаридами мокроты (муколитик) и стимуляции образования трахеобронхиального секрета пониженной вязкости (мукокорректор). Важным преимуществом амброксола перед муколитиками других групп при одновременном назначении с антибиотиками является его способность повышать концентрацию последних в легочной ткани и, таким образом, обеспечивать их макси-

мальный эффект. У детей с повторными воспалительными заболеваниями нижних дыхательных путей важны и такие эффекты амброксола, как стимуляция выработки сурфактанта за счет увеличения его синтеза, секреции и торможения распада. Являясь одним из компонентов системы местной защиты легких, сурфактант препятствует проникновению в клетки эпителия патогенных микроорганизмов (улучшение местного иммунитета). Описаны также противовоспалительные и антиоксидантные свойства амброксола, связанные с его влиянием на высвобождение кислородных радикалов и вмешательством в метаболизм арахидоновой кислоты.

Целью настоящего исследования явились изучение конституциональных и постнатальных (местные и общие иммунные сдвиги, нарушения мукоцилиарного клиренса) характеристик у детей с гипертрофией глоточной миндалины и обструктивным бронхитом для выработки схем их адекватной терапии в период эпизода острого респираторного заболевания и на этапе реабилитации.

В ходе исследования сравнивали данные, полученные в 2 группах: в 1-й было 45 (группа I-A) ЧБД в возрасте от 2 до 5 лет (средний возраст $3,2 \pm 1,1$ года), у которых в анамнезе отмечалось более 4 эпизодов (в среднем $6,0 \pm 2,7$ эпизода) обструктивного бронхита, всегда на фоне ОРВИ. Во 2-й группе было 46 ЧБД (группа II-A) с гипертрофией глоточной миндалины I–II степени. В исследование не включались дети с клинико-анамнестическими (наличие у ребенка атопического заболевания) и иммунологическими (повышенный уровень IgE) признаками атопии. Кроме того, в обследуемые группы не вошли дети с подтвержденными врожденными

(цитомегаловирусная, хламидийная инфекции) и (или) персистирующими инфекциями, а также с гипертрофией небных миндалин II–III степени (из-за трудности проведения задней риноскопии) и с признаками аденоидита.

Для характеристики мукоцилиарного клиренса использован такой показатель, как время мукоцилиарного транспорта (ВМЦТ). По методике С.З. Пискунова и соавт. определяли время прохождения подкрашенной слизи от переднего конца нижней носовой раковины до носоглотки [10]. В качестве референсных значений ВМЦТ использовали данные практически здоровых детей (контрольная группа; $n = 172$).

Амброксол (Халиксол, Эгис, Венгрия) применяли с 1-го дня госпитализации у 45 детей (группа I-A) с повторными эпизодами обструктивного бронхита в анамнезе, при их тяжести не выше II степени (5–8 баллов по Талю), в возрасте старше 2 лет. Препарат назначали в сиропе по 2,5 мл 3 раза в день. Группу сравнения (группа I-B) составили 15 детей с обструктивным бронхитом, получавших с первых дней заболевания в качестве муколитических средств препараты растительного происхождения. Ингаляционная терапия проводилась в зависимости от степени бронхиальной обструкции и была равнозначной в 2 группах: включала бронхолитики (селективные β_2 -адреномиметики, иратропия бромид с фенотеролом), глюкокортикостероиды (гидрокортизон, будезонид), ингаляции минеральной воды и физиологического раствора.

Учитывая, что венозный застой в слизистой оболочке носа, возникающий при гипертрофии небной миндалины, приводит к торможению или функциональному блоку мукоцилиар-



ХАЛИКСОЛ

быстрое спасение от кашля!

- разжижает и выводит мокроту
- начинает действовать уже через 30 минут
- повышает местный иммунитет
- ускоряет выздоровление
- банановый сироп для детей без спирта, сахара, красителей



ХАЛИКСОЛ
амброксол

ного транспорта, было решено включить мукорегулятор в программу реабилитации ЧБД с гипертрофией глоточной миндалины I–II степени ($n = 45$, группа II-A). Дети получали амброксол в сиропе по 2,5 мл 3 раза в день в сочетании с реабилитационной терапией, включающей энерготропную и антиоксидантную терапию, местную ирригационную и иммуномодулирующую терапию с использованием иммуностропных препаратов микробного происхождения (смесь лизатов бактерий). В качестве сравнения были обследованы 15 детей с гипертрофией глоточной миндалины I–II степени (группа II-B), получавшие только реабилитационную терапию. Всем детям проводилось метрическое соматотипирование (соматотип — эквивалент антропометрического понятия «конституция») по методике Р.Н. Дорохова [9]. Оценивали 3 уровня соматического варьирования: габаритный, компонентный (с определением костной, мышечной и жировой массы) и пропорциональный.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы SPSS 12.0 (SPSS Inc., США). Различия количественных переменных, представленных в виде среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка, оценивали с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Изменение количественных переменных, зафиксированное в конце исследования, оценивалось с помощью t -критерия Стьюдента для зависимых групп. Качественные переменные представлены в виде частоты события, выраженной в процентах к общему числу наблюдений. Их сравнение проводилось с помощью критерия Пирсона χ^2 . Различия переменных считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

При проведении соматотипирования выявлено отчетливое преобладание мезосомного соматотипа с достоверным ($p < 0,05$) доминированием мезомакросомного типа у детей I-й и мезомакросомного соматотипа — у детей II-й группы. В то же время у здоровых детей этой же возрастной группы преимущественно выявлялся мезосомный соматотип. Таким образом, можно предположить, что мезомакросомный соматотип является «конституциональным маркером», позволяющим выделять детей с высоким риском развития гипертрофии глоточной миндалины, что необходимо учитывать при диспансерном наблюдении за здоровыми детьми первых лет жизни.

При исследовании мукоцилиарного клиренса получены следующие данные: ВМЦТ у здоровых детей существенно не зависело от возраста и составило в среднем $16,0 \pm 1,8$ мин. Такая однородность показателей связана, возможно, с минимальным (по сравнению со взрослыми) временем воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. Чем больше экспозиция пыли, газов, дыма, никотина, тем больше дефектов появляется в эпителиальных пластах и тем труднее идет регенерация. У взрослых ВМЦТ в среднем составляет 15–30 мин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Леписева И.В. и др. Современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // Педиатрическая фармакология. — 2008. — № 1. — С. 21–25.
2. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. — Саратов, 1986. — С. 45.
3. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети // Consilium Medicum, приложение Педиатрия. — 2006. — № 1. — С. 13–18.
4. Заплатников А.Л., Иванов В.А., Шарапов Н.В. Состояние здоровья часто болеющих детей и повышение эффективности их санаторного оздоровления // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, № 15. — С. 1507–1510.
5. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшоева Р.М. и др. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых

У детей с аденоидами I степени ВМЦТ составило $21,0 \pm 2,3$ мин, а у детей с аденоидами II степени — $24,0 \pm 3,2$ мин ($p < 0,05$ при сравнении с показателем у здоровых детей), т.е. у всех детей с гипертрофией глоточной миндалины наблюдается значительное угнетение мукоцилиарного клиренса. Добавление к стандартной терапии мукорегулятора амброксола улучшало состояние пациентов, но только с аденоидами I степени — ВМЦТ после применения амброксола снизилось до $17,8 \pm 2,1$ мин ($p < 0,05$ при сравнении с показателем до лечения). У детей с гипертрофией глоточной миндалины II степени снижение ВМЦТ было незначительным, показатель после лечения составил $22,1 \pm 3,4$ мин, что свидетельствует о более глубоких нарушениях иммунного гомеостаза слизистой оболочки полости носа у детей этой группы. В группе II-B проводимая ирригационная терапия не вызвала каких-либо изменений ВМЦТ.

При обследовании группы ЧБД, у которых отмечались повторные эпизоды обструктивного бронхита (исключались дети с гипертрофией глоточной миндалины), ВМЦТ было выше, чем у здоровых детей, а также у детей с аденоидами, составив в среднем $25,0 \pm 2,9$ мин при легкой и $27 \pm 3,15$ мин — при среднетяжелой степени бронхиальной обструкции. Небольшое восстановление ВМЦТ у таких детей было отмечено уже на 5–7-й день пребывания в стационаре (время купирования бронхообструктивного синдрома) — до $22 \pm 3,5$ мин в общей группе, хотя показатель и оставался более высоким, чем у здоровых детей. Максимальное снижение ВМЦТ было отмечено на 14–16-й день при полном клиническом выздоровлении, составив в среднем $20,0 \pm 2,6$ мин.

Добавление амброксола в схему ведения больного обструктивным бронхитом положительно влияло на динамику всех симптомов заболевания. На фоне проводимой терапии выявлена четкая положительная динамика. Трансформация кашля во влажный продуктивный наблюдалась на 2–3-и сутки, длительность бронхообструктивного синдрома составила в среднем 3,2 дня (в группе I-B — 4,9 дня), физические изменения в легких сохранялись в среднем 6,5 дня (в группе I-B — 8,8 дня). Купирование кашля наблюдалось у преобладающего большинства детей, получавших Халиксол, на 6–7-й день терапии (в группе I-B — на 9–10-й день).

Результаты проведенного сравнительного исследования свидетельствуют о достоверно высокой эффективности Халиксола при его включении в комплексную реабилитационную терапию ЧБД, особенно с повторными эпизодами обструктивного бронхита. Более длительное (до 2–3 нед) применение мукорегуляторов группы амброксола позволит восстановить проходимость дыхательных путей, нормализовать систему неспецифической защиты и мукозального иммунитета, сократить число эпизодов обструктивного бронхита, а следовательно, и качественно изменить ситуацию в группе детей, угрожаемых по развитию хронической бронхолегочной патологии.

6. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Consilium Medicum. Педиатрия. — 2004. — № 2. — С. 3–10.
7. Быкова В.П. Лимфоэпителиальные органы в системе местного иммунитета слизистых оболочек // Архив патологии. — 1995. — № 6. — С. 16–22.
8. Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у детей // Consilium Medicum. Педиатрия. — 2007. — № 2. — С. 6–10.
9. Дорохов Р.Н., Губа В.П. Спортивная морфология: Учебное пособие. — М.: СпортАкадемПресс, 2002. — С. 236.
10. Пискунов С.З., Завьялов С.Н., Ерофеева Л.Н. Исследование мукоцилиарной транспортной системы слизистой оболочки носа у здоровых лиц // Российская ринология. — 1995. — № 3–4. — С. 60–62.

К.Н. Монахов, С.А. Очеленко

Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова

Эффективность и безопасность применения пимекролимуса при atopическом дерматите у детей и подростков

ОПИСАНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ КРЕМОМ ЭЛИДЕЛ (ПИМЕКРОЛИМУС) 57 БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ (АтД) В ВОЗРАСТЕ ОТ 7 ДО 18 ЛЕТ. КРЕМ НАНОСИЛИ 2 РАЗА В ДЕНЬ НА КОЖУ ЛИЦА. ВЫРАЖЕННЫЙ ЭФФЕКТ ТЕРАПИИ ОТМЕЧЕН ЧЕРЕЗ 7–14 ДНЕЙ. НЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАНО НИ ОДНОГО СЛУЧАЯ СЕРЬЕЗНОГО ОСЛОЖНЕНИЯ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, С УЧЕТОМ ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПИМЕКРОЛИМУС МОЖНО СЧИТАТЬ ПРЕПАРАТОМ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ АтД ПРИ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОРАЖЕНИЯ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ УЧАСТКАХ КОЖИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ПИМЕКРОЛИМУС.

Контактная информация:

Монахов Константин Николаевич,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры дерматовенерологии
с клиникой Санкт-Петербургского
медицинского университета
им. И.П. Павлова
Адрес: 197089, Санкт-Петербург,
ул. Толстого, д. 6/8,
тел. (812) 499-71-96
Статья поступила 04.09.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Атопический дерматит (АтД) — широко распространенное хроническое рецидивирующее кожное заболевание, которое характеризуется развитием воспаления, интенсивным зудом, сухостью и покраснением кожи. Острота проявлений заболевания индивидуальна для каждого больного. У некоторых пациентов зуд настолько выражен, что приводит к бессоннице и существенно снижению качества жизни. АтД часто ассоциируется с индивидуальным или семейным анамнезом и другими atopическими заболеваниями — такими, как бронхиальная астма, аллергический ринит.

Частота встречаемости АтД у взрослых в развитых странах составляет 1–3% всей популяции, у детей — 15–20% [1]. Согласно данным эпидемиологического исследования ISAAC-study, распространенность АтД в мире сильно варьирует, но имеет тенденцию к росту [2, 3]. Считается, что возникновение заболевания является результатом взаимодействия генетических факторов, условий окружающей среды, дефектов кожного барьера и иммунной системы [4].

Поиск безопасных и эффективных методов лечения АтД остается одной из наиболее актуальных проблем дерматологии. В 1950 г. M. Sulzberger и V. Witten впервые применили топические глюкокортикостероиды (ТГК), что стало значительным прорывом в лечении заболеваний кожи [5]. Противовоспалительные, иммуносупрессивные, антипролиферативные свойства ТГК смогли облегчить течение большинства иммунозависимых дерматозов. Однако применение глюкокортикостероидов может вызывать как местные, так и системные побочные эффекты. К местным реакциям относят: атрофию кожи, стрии,

K.N. Monakhov, S.A. Ochelenko

I.P. Pavlov St.-Petersburg Medical University

Effectiveness and safety of pimecrolimus in treatment of atopical dermatitis in children and adolescents

THE RESULTS OF TREATMENT OF 57 PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS (AtD) IN AGE 7–18 YEARS OLD WITH ELIDEL CREAM ARE DESCRIBED. CREAM WAS DRIFTED ON FACIAL SKIN 2 TIMES DAILY. APPARENT EFFECT WAS MARKED ON 7–14 DAY. THERE WAS NO ANY CASE OF SERIOUS ADVERSE EVENTS. THUS, TAKING TO ACCOUNT SAFETY AND EFFECTIVENESS PROFILE, PIMECROLIMUS CAN BE USED AS A MEDICATION OF FIRST LINE OF THERAPY IN TREATMENT OF AtD, WHILE LESION IS LOCATED ON SENSITIVE SECTORS OF SKIN.

KEY WORDS: CHILDREN, ATOPIC DERMATITIS, PIMECROLIMUS.

телеангиэктазии, пурпуру, эритему, акнеформную сыпь и др. [6]. Системные реакции чаще встречаются у детей, особенно в возрасте до 2 лет, проницаемость кожи у которых выше, чем у взрослых [7]. Длительное применение ТГК сопряжено с риском угнетения гипоталамо-гипофизарной системы (синдром Кушинга), торможением роста, развитием катаракты [8].

Известно, что больные испытывают опасение в отношении потенциальных побочных эффектов кортикостероидов, что снижает их приверженность к лечению [9]. Ограничение применения ТГК приводит к недостаточно успешному лечению иммунозависимых заболеваний, особенно у детей и на участках кожи с повышенной чувствительностью. Возможный результат побочного действия ТГК — нежелание применять их не только пациентами, но и некоторыми врачами. Однако полностью исключить ТГК из схем терапии невозможно. Сегодня необходим эффективный, безопасный и простой в применении наружный препарат, который был бы сопоставим с ТГК по интенсивности влияния на воспалительную реакцию, но не имеющий побочных эффектов, характерных для ТГК.

Топические ингибиторы кальциневрина — пимекролимус и такролимус, относятся к нестероидным клеточно-селективным ингибиторам, принадлежащим к классу аскомициновых макролактамов. Действие препаратов направлено на Т лимфоциты. В них препарат связывается с цитозольным рецептором макрофилином 12 и ингибирует кальциневринфосфатазу, участвующую в переносе нуклеарного фактора активированных Т лимфоцитов в ядро. Это препятствует образованию и высвобождению воспалительных цитокинов (интерлейкинов 2, 3, 4, 8, 10 и фактора некроза опухоли), а также пролиферации Т лимфоцитов, которая возникает при стимуляции клеточных рецепторов. Кроме того, препарат препятствует дегрануляции тучных клеток. Молекула пимекролимуса имеет липофильную структуру, что обуславливает высокое сродство препарата к коже и кожную селективность его действия [10]. В отличие от ТГК пимекролимус не оказывает воздействия на клетки Лангерганса, являющиеся главным звеном патогенеза в иммунной защите кожи. Это исключает иммуносупрессивное воздействие препарата на организм [11].

Топические ингибиторы кальциневрина эффективны и безопасны при использовании как короткими, так и длительными курсами лечения. Возможно их длительное применение у пациентов с резистентными формами АтД, особенно в области лица и шеи, где ТГК могут быстро вызвать побочные эффекты [11]. Исследования фармакокинетики крема 1% пимекролимуса у пациентов с большой площадью поражения кожи показали, что этот препарат не аккумулируется в организме детей и взрослых даже после многократного нанесения на обширные участки поражения кожи в течение как минимум 3 нед. Следует помнить, что при использовании указанных препаратов необходима фотозащита.

Таким образом, современные исследования показывают, что ингибиторы кальциневрина могут успешно применяться при длительном лечении АтД, значительно уменьшая тяжесть заболевания [12].

Ниже представлены результаты наблюдения за 57 детьми и подростками в возрасте от 7 до 18 лет (мужского пола — 26, женского — 31), больных АтД, обратившихся в амбулаторное отделение клиники дерматовенерологии СПбГМУ им. И.П. Павлова. Тяжесть заболевания во всех случаях расценивалась как легкая или среднетяжелая. У всех об-

ледованных отмечалось поражение кожи лица (в том числе у 29 пациентов регистрировалась вовлеченность кожи век), у 3 пациентов мужского пола — кожи мошонки. Интенсивность поражения кожи лица оценивали с помощью дерматологического индекса шкалы симптомов.

Элидел 1% крем (пимекролимус, Новартис, Германия) наносили на кожу 2 раза в день тонким слоем. В 12 случаях назначению крема предшествовало использование топического стероида в течение 2–3 дней для снятия проявлений острого воспаления. Все пациенты получали рекомендации по режиму и питанию.

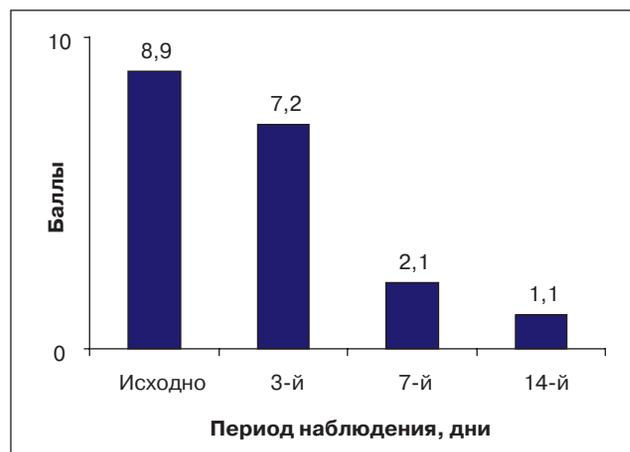
У всех включенных в исследование больных на коже лица наблюдалась отечная эритема. Выраженность остальных симптомов заболевания (мокнутие, лихенификация, сухость, трещины) была умеренной. Всех пациентов беспокоил умеренный (без большого количества эксфолиаций) зуд в области пораженных участков кожи.

Переносимость препарата практически во всех случаях была хорошей. В течение 1–2 дней от начала терапии 17 (30%) больных отмечали умеренное жжение кожи после нанесения препарата, самостоятельно проходившее в течение нескольких минут. По истечении 2 дней от начала терапии ощущение жжения сохранилось только у 2 (4%) больных, и по настоянию родителей препарат был отменен. Остальные пациенты и их родители отметили высокую комфортность использования препарата.

Уже на 3-й день лечения с применением крема 1% пимекролимуса отмечалось умеренное улучшение состояния кожи — среднее значение дерматологического индекса по шкале симптомов снизилось с 8,9 до 7,2 балла (рис. 1). На 7-й день лечения динамика была еще более значительной: среднее значение дерматологического индекса составило 2,1 балла, на 14-й день — 1,1 балла. У 15 пациентов, в прошлом длительно использовавших топические стероиды, отмечено более медленное снижение выраженности проявлений болезни.

Поскольку основными у пациентов были жалобы на выраженную эритему и кожный зуд, в ходе наблюдения тщательно оценивали изменение именно этих симптомов болезни. Интенсивность эритемы оценивалась в пределах от 0 до 3 баллов (рис. 2). Как и суммарное значение дерматологического индекса, определенного по шкале симптомов, снижение эритемы на 3-й день было небольшим: с 2,3 до 2,1 балла. На 7-й день терапии этот показатель

Рис. 1. Изменение дерматологического индекса на фоне лечения кремом 1% пимекролимуса





Элидел – препарат первой линии при лечении atopического дерматита на чувствительных участках тела у детей и взрослых:¹



- негормональный препарат, сравнимый по эффективности с современными ТГКС²
- разрешен у детей с 3-х месячного возраста³
- рекомендован ведущими педиатрами, дерматологами и аллергологами¹

ЭЛИДЕЛ/ELIDEL КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА Пимекролимус. Крем 1% (10 мг/1 г) в тубах 15, 30 и 100 мг.

ПОКАЗАНИЯ Атопический дерматит (экзема) (АД). Препарат показан для кратковременного лечения обострений atopического дерматита и длительного контроля признаков и симптомов atopического дерматита (экземы) у детей младшего возраста (от 3 до 23 месяцев), детей в возрасте от 2 до 11 лет, подростков в возрасте от 12 до 17 лет и взрослых.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ 1% крем Элидел наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки до тех пор, пока сохраняются признаки/симптомы заболевания. Крем можно наносить на любые участки кожи, включая кожу лица, головы, шеи, а также на области опрелостей. Для долгосрочного контроля atopического дерматита (экземы) с целью предотвращения развития обострения заболевания применение препарата следует начинать при появлении первых его признаков. При сохранении выраженности симптомов через 6 недель применения препарата необходимо провести повторное обследование пациента для подтверждения диагноза atopического дерматита. После прекращения лечения препаратом его применение следует возобновить сразу же при появлении первых симптомов рецидива с целью предотвратить развитие обострения заболевания. Смягчающие средства можно наносить сразу же после применения 1% крема Элидел. Однако, после принятия ванны/душа смягчающие средства следует применять до Элидела. Поскольку степень системной абсорбции активного вещества крайне мала, не существует каких-либо ограничений по общей суточной дозе препарата, площади обрабатываемой поверхности кожи или длительности лечения не существуют.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ Повышенная чувствительность к пимекролимусу или любому другому компоненту препарата.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ Данные по безопасности длительного применения 1% крема Элидел отсутствуют. При лечении кремом Элидел в редких случаях отмечалось развитие злокачественных новообразований (например, кожных опухолей и лимфом). Причинно-следственная связь между данными нежелательными явлениями и применением препарата не установлена. 1% крем Элидел не следует наносить на участки кожи, пораженные острой вирусной инфекцией, с возможным озлокачествлением или диспластическими изменениями, при тяжелых формах воспаления кожи или при нарушении целостности кожных покровов. Не рекомендуется применять препарат при синдроме Нетертона или у пациентов с ослабленной иммунной системой. Следует соблюдать осторожность при развитии лимфаденопатии; необходимо установить этиологию данного состояния, отменить лечение препаратом и обеспечить наблюдение за пациентами. В случае бактериального или грибкового поражения кожи следует проводить соответствующее лечение. Если признаки инфекции сохраняются, применение 1% крема Элидел следует прекратить до достижения адекватного контроля инфекционного процесса. При применении Элидела в месте нанесения крема возможны незначительные и проходящие ощущения тепла и/или жжения. При попадании Элидела в глаза, на слизистые оболочки (ротовой или носовой полости) следует немедленно удалить крем и промыть глаза и слизистые проточной водой. При значительной выраженности этих реакций пациенты должны проконсультироваться с врачом. Во время применения 1% крема Элидел следует избегать или свести к минимуму воздействие солнечных лучей и искусственной инсоляции. Следует соблюдать осторожность при назначении 1% крема Элидел при беременности и в период грудного вскармливания. Кормящие женщины не должны наносить 1% крем Элидел на область молочных желез.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ Потенциальные взаимодействия 1% крема Элидел с другими лекарственными препаратами не изучались. Учитывая минимальную степень системной абсорбции активного вещества, лекарственные взаимодействия крема Элидел с препаратами для системного применения маловероятны. Принимая во внимание фармакодинамические свойства 1% крема Элидел и минимальную степень системной абсорбции, влияние препарата на иммунный ответ при вакцинации маловероятно. Поскольку нанесение 1% крема Элидел в области введения вакцины не изучалось, не рекомендуется применение препарата в области вакцинации до тех пор, пока сохраняются местные проявления поствакцинальной реакции.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ *Очень часто:* жжение в месте нанесения крема. *Часто:* местные реакции (раздражение, зуд и покраснение кожи), кожные инфекции (фолликулит). *Иногда:* импетиго; ухудшение течения заболевания; простой герпес; дерматит, обусловленный вирусом простого герпеса (герпетическая экзема); контактный моллюск; местные реакции, такие как сыпь, боль, парестезии, шелушение, сухость, отечность, кожные папилломы, фурункулы. *Редко:* непереносимость алкоголя, аллергические реакции (сыпь, крапивница, ангионевротический отек), изменения цвета кожи (гипопигментация, гиперпигментация), злокачественные новообразования, включая лимфому и рак кожи (причинно-следственная связь между данными нежелательными явлениями и применением препарата не установлена). *Очень редко:* анафилактические реакции.

ПРИМЕЧАНИЕ ДЛЯ ВРАЧА Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

Регистрационный номер: ПН014689/01

NOVARTIS ФАРМА ГМБХ, ГЕРМАНИЯ

1. Информация Союза педиатров России. Заключение Экспертного совета по наружной терапии atopического дерматита. Педиатрическая фармакология. 2008. Т. 5, №1, Стр. 84-86.

2. Петрова Г.А., Шилко И.Л., Зорькина М.В. и др. Прижизненный ОКТ-мониторинг морфологических изменений кожи как контроль эффективности лечения дерматозов. Клиническая дерматология и венерология. 2008, №1, Стр. 36-40.

3. Инструкция по применению препарата



Полную информацию о препарате можно получить в ООО «Новartis Фарма» по адресу:
115035, Москва, ул. Садовническая, д.82, стр.2.
Тел.: (495) 967 12 70, 969 21 75. Факс: (495) 969 21 76.
www.novartis.ru



Рис. 2. Изменение выраженности эритемы на коже лица больных atopическим дерматитом на фоне лечения кремом 1% пимекролимуса

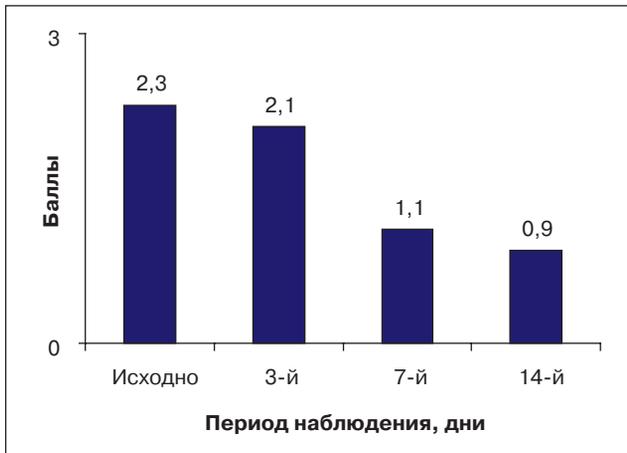
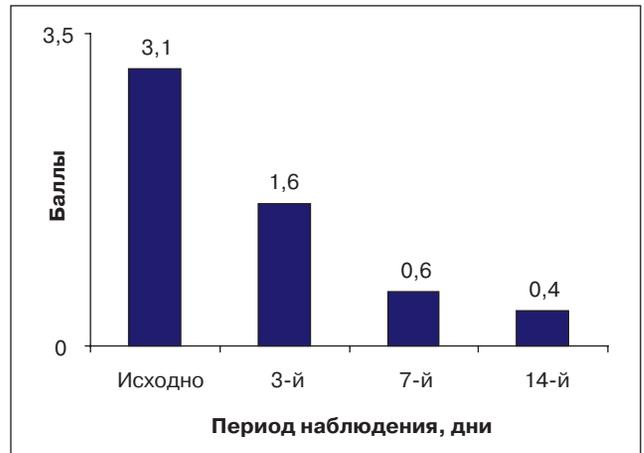


Рис. 3. Изменение интенсивности кожного зуда у больных atopическим дерматитом на фоне лечения кремом 1% пимекролимуса



составил уже 1,1 балла, а на 14-й — 0,9. Несколько медленнее снижалась яркость эритемы на коже век. Помимо изменений кожи, на качество жизни больных АтД существенно влияет выраженность кожного зуда. Интенсивность этого показателя выясняли в ходе опроса пациентов по 10-балльной шкале. Этот показатель изменялся достаточно быстро: уже на 3-й день его интенсивность понизилась с 3,1 до 1,6 балла (рис. 3). В целом в абсолютном большинстве случаев мы наблюдали значительное улучшение в течении заболевания. У всех 3 больных с поражением кожи мошонки также отмечен положительный результат терапии. В 18 (32%) случаях регистрировалась полная медикаментозная ремиссия. В 7 (12%) случаях результаты лечения были признаны

незначительными, что может быть объяснено невыполнением режимных и диетических рекомендаций, а также неадекватным уходом за кожей. Таким образом, результаты наблюдения за больными, получавшими крем Элидел (1% пимекролимус), свидетельствуют о хорошем профиле безопасности и эффективности препарата. Пимекролимус при лечении детей с АтД можно использовать после купирования ТКС резко выраженных острых проявлений, что уменьшает риск возникновения более тяжелой клинической картины. С учетом ранее полученных данных пимекролимус можно считать средством первой линии при лечении больных АтД при локализации высыпаний на чувствительных участках кожи (прежде всего — на коже лица и аногенитальной зоны).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ashcroft D., Dimmock P., Garside R. et al. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. — 2005. — V. 330, № 7490. — P. 516.
2. Williams H., Robertson C., Stewart A. et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — V. 103, № 1. — P. 125–138.
3. Laughter D., Istvan J., Tofte S. et al. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2000. — V. 43, № 4. — P. 649–655.
4. Jennifer D., Peterson M., Lawrence S. et al. A comprehensive management guide for atopic dermatitis // *Dermatol. Nurs.* — 2006. — V. 18, № 6. — P. 531–542.
5. Sulzberger M., Witten V. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses // *J. Invest. Dermatol.* — 1952. — V. 19, № 2. — P. 101–102.
6. Hengge U., Ruzicka T., Schwartz R. et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2006. — V. 54, № 1. — P. 1–15.
7. Giusti F., Martella A., Bertoni L. et al. Skin barrier, hydration, and PH of the skin of infants under 2 years of age // *Pediatr. Derm.* — 2001. — V. 18, № 2. — P. 93–96.
8. Walsh P., Aeling G., Huff L. et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent steroids // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1993. — V. 29, № 3. — P. 501–503.
9. Корсунская И.М., Дворянкова Е.В. Новые препараты в местной терапии atopического дерматита // *Consilium Medicum.* — 2004. — Т. 6, № 3. — С. 14–17.
10. Stuetz A., Grassberg M., Meingasser J. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) — preclinical pharmacologic profile and skin selectivity // *Semin. Cutan. Med. Surg.* — 2001. — V. 20, № 4. — P. 233–241.
11. Kalthoff F., Meingassner J., Chung J. et al. Pimecrolimus and tacrolimus differ in their inhibition of lymphocyte activation during the sensitization phase of contact hypersensitivity // *J. Dermatol. Sci.* — 2006. — V. 43, № 2. — P. 117–126.
12. Reuters Health Information 2006. Pimecrolimus cream provides fast relief of pruritus // *Allergy.* — 2006. — V. 61. — P. 375–381.

А.Н. Завьялова¹, А.В. Суржик²¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия² ОАО «Компания ЮНИМИЛК»

Физиологическая роль природных каротиноидов

В СТАТЬЕ ОПИСЫВАЕТСЯ СИСТЕМНАЯ РОЛЬ КАРОТИНОИДОВ В ОРГАНИЗМЕ, ПРЕДСТАВЛЕНЫ ФАКТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА БИОДОСТУПНОСТЬ КАРОТИНОИДОВ. ПРИВОДЯТСЯ ДАННЫЕ О СОДЕРЖАНИИ КАРОТИНОИДОВ В НЕКОТОРЫХ СЪЕДОБНЫХ РАСТЕНИЯХ, О ФАКТИЧЕСКОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ β -КАРОТИНОМ ЖИТЕЛЕЙ ГЕРМАНИИ, ЯПОНИИ, А ТАКЖЕ СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ АВТОРОВ О СОДЕРЖАНИИ β -КАРОТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ШКОЛЬНИКОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА. СОПОСТАВЛЕНЫ ФАКТИЧЕСКАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ β -КАРОТИНОМ ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ, ЭРОЗИВНЫМИ И ЯЗВЕННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (ЖКТ) С НАРУШЕНИЯМИ У НИХ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ: ПРЕДПОЧТЕНИЕМ ПРОДУКТОВ «ФАСТ-ФУД» И РЕДКИМ УПОТРЕБЛЕНИЕМ ОВОЩЕЙ И ФРУКТОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ПИТАНИЕ, КАРОТИНОИДЫ, ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА.

Контактная информация:

Завьялова Анна Никитична,
кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры поликлинической
педиатрии Санкт-Петербургской
государственной педиатрической
медицинской академии
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. (812) 542-51-21
Статья поступила 30.06.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Эпидемиологические исследования показывают, что у людей, в диете которых существенное место занимают овощи и фрукты, риск развития ряда хронических заболеваний, а также наступления смерти, ниже, чем у тех, чья диета бедна этими ценными пищевыми продуктами, содержащими значительные количества витамина С, каротиноидов и ликопина [1, 2]. L. Steffen и соавт. (2003) показали, что употребление в пищу 230 г овощей и 200 г фруктов в день было связано со снижением показателя смертности [3]. А. Agudo и соавт. обнаружили в испанской популяции устойчивую связь высокого содержания в сыворотке крови провитамина А и витамина С с низкими показателями смертности от онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Анализ показал потребление большего количества овощей, фруктов, орехов и морепродуктов населением Испании, чем в странах Северной Европы. Снижение смертности исследователи связали с антиоксидантным эффектом каротиноидов и витамина С [4].

По химической природе каротиноиды относятся к большому классу терпеноидов, включающему эфирные масла, фитогормоны, стероиды, сердечные гликозиды, жирорастворимые витамины, млечный сок. Длинная цепь сопряженных двойных связей образует хромофор всех каротиноидов, что позволяет отнести их к природным пигментам. Человеческому глазу каротиноиды с 7–15 конъюгированными двойными связями видятся в цветах от желтого до красного. В зависимости от степени поглощения каротиноиды разделяются на 2 группы: каротины и ксантофилы. Все незамещенные каротиноиды — каротины. Обычно они оранжевого цвета. Наиболее известный представитель этой группы — β -каротин. Каротиноиды, окрашенные в цвета от желтого до красного, характеризуются наличием кислородсодержащих функциональных групп и называются ксантофилами.

A.N. Zav'yalova¹, A.V. Surzhik²¹ St.-Petersburg State Pediatric medical Academy² PC «Unimilk Company»

Physiological role of natural carotenoids

A SYSTEM ROLE OF CAROTINOIDS IN HUMAN ORGANISM AND FACTORS INFLUENCING ON ITS BIOAVAILABILITY ARE DESCRIBED IN THIS ARTICLE. A DATA OF CONTENT OF CAROTINOIDS IN SOME EATABLE PLANTS AND FACTUAL PROVISION OF GERMAN AND JAPANESE POPULATION WITH β -CAROTIN, AND AUTHOR'S PROPER DATA OF CONTENT OF β -CAROTIN IN BLOOD PLASMA OF SCHOOLCHILDREN OF ST. PETERSBURG WERE PRESENTED. A FACTUAL PROVISION OF CHILDREN WITH INFLAMMATORY AND EROSION-ULCEROUS LESIONS OF UPPER GASTROINTESTINAL TRACT (GIT) WITH β -CAROTIN WAS COMPARED TO DISORDERS OF FOOD BEHAVIOR: PREFERENCE OF «FAST-FOOD» AND RARE USE OF FRUITS AND VEGETABLES.

KEY WORDS: CHILDREN, NUTRITION, CAROTINOIDS, DISEASES OF GASTROINTESTINAL TRACT.

Следует учитывать, что каротиноиды в чистом виде характеризуются высокой лабильностью — они весьма чувствительны к воздействию солнечного света, кислорода воздуха, кислот и щелочей, к нагреванию. Под воздействием этих неблагоприятных факторов они подвергаются окислению и разрушению. В то же время, входя в состав различных комплексов (например, протеиновых), они проявляют большую стабильность.

Впервые каротиноиды были выделены в начале XIX века из желтой репы и моркови. В дальнейшем выяснилось, что они присутствуют в клетках и тканях у представителей всех 7 царств живой природы: от низших бактерий до позвоночных животных и наравне с черно-коричневыми меланинами являются самыми распространенными пигментами в природе. В настоящее время обнаружено свыше 600 различных каротиноидов (из них только 10% обладают про-А-витаминной активностью). Каротиноидные композиции у различных групп и видов живых организмов не только отличаются по количественному содержанию, но и различны по качественному составу.

Следует отметить, что в природе каротиноиды могут находиться в различных состояниях: в свободном виде они чаще встречаются в пластидах растений, мышечной ткани рыб, яйцах птиц, в виде эфиров жирных кислот — в хроматофорах и эпидермальных структурах растений, в форме каротин-протеинов — в эпидермальных тканях животных и т.д. Животные, а также человек не способны синтезировать каротиноиды, т.е. они являются незаменимыми факторами питания. Усвоение каротиноидов, как и других липидов, происходит в дуоденальной области тонкой кишки, где каротиноиды могут разрушаться окислителями или энзимами или метаболизировать (как, например, β -каротин — в витамин А).

Физиологическая роль каротиноидов достаточно широка, однако современные данные показывают, что выяснена эта роль еще недостаточно. Практически ежегодно открываются новые данные об эффектах как достаточно хорошо изученного β -каротина, так и других представителей этого класса.

Длительное время считалось, что их основная функция в животном организме обусловлена превращением в витамин А, который участвует в процессах фоторецепции, регуляции пролиферации и дифференцировки клеток. Исходя из этого биодоступность каротиноидов исследовали на витамин-А-дефицитных животных, что не обеспечивало полной картины физиологической активности каротиноидов. В настоящее время убедительно показано, что каротиноиды обладают и другими ценными специфическими свойствами. В живых организмах они действуют как фотопротекторы и антиоксиданты, на молекулярном и клеточном уровне предотвращают трансформации, индуцированные окислителями, генотоксическими веществами, рентгеновским и УФ-излучением, поддерживают стабильность генома и резистентность организма к мутагенезу и канцерогенезу.

Установлена иммуностимулирующая роль каротиноидов. Так, обнаружено, что рыбы с высоким содержанием каротиноидов значительно более устойчивы к инфекционным и грибковым заболеваниям, цыплята устойчивы к энцефалопатии и т.д. Каротиноиды увеличивают иммунокомпетентность и контактное взаимодействие клеток, участвуют в регуляции экспрессии гена коннексина-43. Они увеличивают цитостатическую активность Т киллеров, замедляют рост опухолей и ускоряют процессы репарации тканей, способствуют экономному расходованию антиоксидантных витаминов и ферментов, проявляют антистрессорные свойства [5]. Каротиноиды могут косвенно поддерживать водный баланс организма, способствуют работе обонятельных рецепторов и хеморецепторов.

Природные источники каротиноидов многообразны: зеленые листья, пыльца цветковых растений, лепестки цветов, водоросли, корни, зерна и плоды растений, а также различные микроорганизмы, некоторые виды рыб. В странах с тропическим климатом источником получения каротиноид-содержащих продуктов служат красное пальмовое масло и клубни батата. Довольно богаты каротиноидами плоды цитрусовых, абрикосы, хурма. В средних широтах — это прежде всего морковь, тыква, томаты, сладкий перец, облепиха, шиповник, плоды рябины.

Биодоступность препаратов и пищевых добавок каротиноидов в основном оценивают классическим методом по их концентрации в плазме крови. Однако такая оценка (в отличие от других биологически активных веществ и лекарственных средств) осложняется целым рядом факторов. Во-первых, не учитывается их биоконверсия в ретиноиды. Радиоизотопным методом с использованием меченого ^{13}C β -каротина на людях показано, что только 1/3 абсорбированной радиоактивности находится во фракции интактного β -каротина, а оставшаяся часть обнаруживается во фракции ретинилэфиров, т.е. β -каротин до поступления в кровь подвергается биоконверсии не только в ретинол, но и частично в другие биологически активные ретиноиды [5]. Процесс усвоения каротиноидов является многоступенчатым и зависит от множества факторов: вида каротиноидов, сочетания продуктов, употребляемых в пищу, вида кулинарной обработки и состояния организма. Содержание каротиноидов в крови влияет на степень их усвоения и трансформации. Некоторые факторы, влияющие на биодоступность каротиноидов, приведены в табл. 1.

β -каротин наиболее изучен среди каротиноидов. Описаны его протективные свойства как провитамина А в отношении зрительных функций, состояния кожи и слизистых оболочек, иммунной системы, антиоксидантное действие. В организме взрослого человека в среднем содержится 100–200 мг β -каротина, из них 80% депонируется в жировой ткани, 10% — в печени, около 1% содержится в плазме и 9% — в других органах и тканях (надпочечниках, репродуктивных органах, мозге, легких, сердце, почках, селезенке). Необходимо отметить, что у людей обнаружены

Таблица 1. Факторы, влияющие на биодоступность каротиноидов

Диетические факторы	Недиетические факторы
<ul style="list-style-type: none"> • Размер частиц пищи • Уровень жира в пище • Содержание антиоксидантов (в частности, витамина Е) • Количество грубых пищевых волокон • Уровень каротина в пище • Уровень и статус белка • Статус железа и цинка • Уровень и статус витамина А 	<ul style="list-style-type: none"> • Заболевания кишечника, сопровождающиеся плохой абсорбцией • Гельминтозы • Гормональный статус (в частности, тиреоидный) • Взаимодействие с лекарствами: <ul style="list-style-type: none"> — этанол и другие индукторы цитохрома P450 — холестирамин • Болезни печени и почек

И капусту люблю,
и морковку.
Вот такой я
любвеобильный!



Тема на сегодня:

Пюре и соки с высоким содержанием каротиноидов

- ♥ Приготовлены из натуральных свежих овощей
- ♥ Без соли и сахара
- ♥ Не содержат крахмала и других загустителей
- ♥ Обладают нежной консистенцией
- ♥ Приготовлены с учетом детского вкуса



www.mir-tema.ru

Это твой мир



значительные индивидуальные различия в уровне β-каротина в плазме крови как до, так и после приема каротинсодержащих препаратов [5]. Выявлены возрастные, половые и региональные различия. Например, у жителей Германии средний уровень β-каротина в плазме крови у мужчин составляет 60 мкг/дл, у женщин — 72 мкг/дл; в Японии (в регионе Джакумо) — соответственно 36,4 и 64 мкг/дл [6, 7]. Уровень β-каротина в плазме крови у пожилых людей, как правило, ниже.

Эпидемиологические и экспериментальные исследования убедительно показывают, что снижение потребления и усвоения β-каротина, низкий его уровень в плазме крови повышают риск возникновения рака, катаракты, сердечно-сосудистых и некоторых дегенеративных заболеваний [8]. В последние годы широко изучаются и другие каротиноиды, в том числе лютеин и зеаксантин. Данные о содержании ряда каротиноидов в овощах и фруктах представлены в табл. 2. До недавнего времени считалось, что все натуральные вещества с антиоксидантными свойствами — такие, как витамины Е, С, β-каротин, фосфолипиды, селен, действуют на организм одинаково. Теперь появилось множество доказательств того, что каждый антиоксидант по-разному воспринимается различными органами человеческого тела. В частности, результаты исследований показали, что именно лютеин и зеаксантин лучше всего аккумулируются в частях тела, наиболее подверженных угрозе вредного воздействия свободных радикалов. В связи с этим им в настоящее время придается большое значение в профилактике заболеваний глаз, сердца, молочной железы, в укреплении иммунной системы и снижении риска возникновения онкологических заболеваний. Оксикаротиноиды, которыми являются лютеин и зеаксантин, обладают более высокими относительными скоростями антиоксидантных реакций по сравнению с другими каротиноидами.

В последние годы компьютер стал неотъемлемой частью жизни современного человека, в том числе детей. Но, к сожалению, длительная работа за компьютером приводит к ухудшению зрения. Монитор компьютера является источником повышенной опасности для глаз, так как излучает ультрафиолетовый свет, действие которого усиливается при использовании люминесцентных ламп. В сочетании с напряженной работой глаз это может вызвать быстрое утомление, головную боль, снижение работоспособности, резь в глазах и слезоточивость. Для усиления антиоксидантной защиты органов зрения людям, постоянно работающим за компьютером, необходимо достаточно поступление различных каротиноидов.

Таким образом, доказано протективное действие каротиноидов в отношении развития ряда деструктивных процессов. Данный постулат может восприниматься как основание для активного использования каротиноидов в качестве биоактивных добавок. Причем наиболее широко используется хорошо изученный β-каротин. Однако нельзя не учитывать факты, подтверждающие токсические эффекты β-каротина при его передозировке. В пресс-релизе ВОЗ от 12 января 1998 г. отмечается, что препараты с каротином не должны предлагаться как средства для профилактики онкологических заболеваний. Ученые Международного агентства по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer — IARC) ВОЗ предостерегают от использования биологически активных добавок с высоким содержанием β-каротина, в тоже время отмечают, что свежие овощи и фрукты остаются главной защитой против раковых заболеваний.

Действительно, в последние 20 лет многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, показали, что диета, богатая фруктами и овощами, снижает риск развития рака. Было высказано мнение, что ежедневное употребление свежих фруктов и овощей, а также продуктов, обогащенных каротиноидами, может быть рекомендовано для профилактических целей уже сегодня [1, 2, 4]. Отмечается, что имеются различия в усвоении каротиноидов в зависимости от формы использования, что может объясняться особенностями их строения, взаимным влиянием каротиноидов и влиянием других биологически активных веществ содержащихся в продуктах [9]. Кроме того, требует дальнейшего изучения вопрос использования у пациентов группы риска высоких доз каротиноидов.

Как и в отношении профилактики онкологических заболеваний, данные многих исследований, посвященных изучению роли каротиноидов (ликопина, β-каротина, α-каротина, β-криптоксантина, лютеина) в профилактике кардиологических заболеваний не дают однозначного ответа. Доказано протективное действие пищевых каротиноидов (в том числе, содержащихся в натуральных фруктах и овощах) в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Закономерно возникает вопрос: существуют ли объективные данные, подтверждающие влияние пищевых каротиноидов на уровень их в плазме крови? В исследовании J. Ribaya-Mercado и соавт. показано, что употребление каротиноидов в виде овощей и фруктов повышало плазменное содержание витамина А без применения фармакологических препаратов [11].

Таблица 2. Содержание каротиноидов (в мг/100 г) в некоторых овощах, фруктах и ягодах

Растения	Лютеин	Зеаксантин	β-каротин	α-каротин	β-криптоксантин	Ликопин
Овощи						
Шпинат	7,4	–	4,5	–	–	–
Морковь	0,3	–	9,9	3,9	–	–
Кукуруза	0,5	0,4	0,1	0,1	–	–
Перец	2,5	8,5	0,9	0,6	0,8	–
Томат	0,1	–	0,4	–	–	6,2
Фрукты/ягоды						
Мандарин	0,1	0,1	0,3	0,01	1,8	–
Сатсума	0,04	0,04	0,02	–	1,2	–
Личи	–	5	–	–	–	–

Таким образом, при изучении влияния каротиноидов на здоровье установлена безусловная важность этого компонента питания. Однако по обобщенным данным НИИ питания, дефицит каротиноидов отмечается у 40%, а в некоторых регионах Российской Федерации — у 60% детей.

Исследования, проведенные в 2006 г. в Санкт-Петербурге, выявили крайне неблагоприятную ситуацию по обеспеченности β -каротином школьников с эрозивными и язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Его исходная концентрация в среднем по группе ($n = 26$) составила $8,7 + 4,3$ мкг/дл (пределы индивидуальных значений — от 0,5 до 24,8 мкг/дл), т.е. была в 2,3 раза ниже нижней границы нормы (20–40 мкг/дл). Только у 2 детей этот показатель находился в пределах нижней границы нормы, а у остальных 24 был существенно ниже: 0,5–14,1 мкг/дл. Более низкий уровень β -каротина отмечен у детей с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки ($U = 29,0$; $p < 0,02$), чем у детей с эрозивным поражением верхних отделов ЖКТ. Выявлена корреляционная связь между уровнем β -каротина и сывороточного железа ($r = -0,44$; $p < 0,03$); а также уровнем триглицеридов ($r = -0,36$; $p < 0,03$) [12]. Аналогичные данные по недостаточной обеспеченности β -каротином детей с заболеваниями ЖКТ получены исследователями в Москве в 2000 г. [13].

Такие показатели могут быть связаны с неполноценностью рациона детей с воспалительными заболеваниями верхних отделов ЖКТ (эти дети реже, чем здоровые, едят мясные, рыбные блюда, овощи и значительно чаще — продукты «фаст-фуд»), а также, вероятно, с нарушением усвоения каротиноидов [12]. Представляет интерес и влияние дефицита каротиноидов на течение воспалительного процесса и на темпы выздоровления. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Нарушения пищевого поведения, которые приводят к дефициту в рационе витаминов, ненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон при избытке жиров и углеводов значительно чаще встречаются у детей с патологией верхних отделов ЖКТ, чем у здоровых детей. Так, полноценно завтракают дома только 74% детей с эрозивными и язвенными поражениями ЖКТ и 94% здоровых детей,

полноценный обед имеют только 37% детей с хроническим гастродуоденитом и 44% — с эрозивными и язвенными поражениями. Ассортимент овощей у детей с воспалительными заболеваниями верхних отделов ЖКТ крайне скудный, и частота их употребления низкая: свежие фрукты в их ежедневном рационе присутствуют значительно реже, чем у здоровых детей. Вместо рациональных и сбалансированных блюд чаще потребляются продукты «фаст-фуд», у детей с воспалительными заболеваниями верхних отделов ЖКТ в ежедневном рационе достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у здоровых детей, встречались чипсы, сухарики, сладкие газированные напитки, картофель-фри [12].

Исследования, проводимые в последние годы, показывают, что среди причин, способствующих росту патологии верхних отделов ЖКТ в популяции в целом и среди детей в частности, а также значительному распространению дефицитных состояний и алиментарно-зависимых заболеваний существенное место принадлежит нарушениям пищевого рациона. Причем эти нарушения нередко обусловлены не столько экономическими факторами, сколько отсутствием правильных пищевых привычек.

В основном вкусовые привычки и предпочтения, сохраняющиеся на всю жизнь, формируются в детстве. J. Skinner, сравнивая детей 2, 4 и 8 лет, показал, что основным периодом, определявшим набор предпочитаемых блюд, являются первые годы жизни [14].

Именно поэтому важно обеспечить разнообразие рациона и присутствие в нем достаточного количества овощей и фруктов еще в период введения прикорма. Выпускаемая с этой целью продукция компании ЮНИМИЛК — овощные пюре «Тёма» (морковь, тыква, брокколи), которые характеризуются высоким содержанием природных каротиноидов; морковь (пюре) 6,8 мг/100 г, тыква (пюре) 2,3 мг/100 г. Соки с мякотью «Тёма» прошли тестирование на базе одной из московских школ; в исследовании участвовали 49 детей от 5 до 10 лет. Были отмечены хорошая переносимость продукта и его высокие вкусовые качества. Наиболее высокую оценку по вкусовым качествам получил яблочно-морковный сок (он содержит около 2 мг/100 мл каротиноидов и 1,6 мг пектина).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Riboli E., Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2003. — V. 78 (Suppl. 3). — P. 559–569.
- Stanner S., Hughes J., Kelly C. et al. A review of the epidemiological evidence for the 'antioxidant hypothesis' // *Public Health Nutr.* — 2004. — V. 7, № 3. — P. 407–422.
- Steffen L., Jacobs D., Stevens J. et al. Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2003. — V. 78, № 3. — P. 383–390.
- Agudo A. et al. Fruit and vegetable intakes, dietary antioxidant nutrients, and total mortality in Spanish adults: findings from the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain) // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — V. 85, № 6. — P. 1634–1642.
- Шашкина М.Я., Шашкин П.Н., Сергеев А.В. Биодоступность каротиноидов // *Вопр. мед. химии.* — 1999. — № 2. — С. 8–12.
- Витамины и минералы в современной клинической медицине. Возможности лечебных и профилактических технологий. Учебное пособие / Под ред. О.А. Громовой, Л.С. Намазовой. — М., 2003. — С. 56.
- Якушина Л.М., Малахова Э.Н., Шкарина Т.Н. и др. Каротиноиды в онкологии // *Вопр. мед. химии.* — 1995. — Т. 41, № 4. — С. 36–41.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. — Washington, DC: National Academy Press, 2000.
- Larsson S., Bergkvist L., Naslund I. et al. Vitamin A, retinol, and carotenoids and the risk of gastric cancer: a prospective cohort study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — V. 85, № 2. — P. 497–503.
- Voutilainen S., Nurmi T., Mursu J. et al. Carotenoids and cardiovascular health // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — V. 83, № 6. — P. 1265–1271.
- Ribaya-Mercado J., Maramag C., Tengco L. et al. Carotene-rich plant foods ingested with minimal dietary fat enhance the total-body vitamin A pool size in Filipino schoolchildren as assessed by stable-isotope-dilution methodology // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — V. 85, № 4. — P. 1041–1049.
- Завьялова А.Н. Роль фактора питания в формировании хронической патологии желудочно-кишечного тракта у школьников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2008. — С. 22.
- Абдулкеримова Х.З. Обеспеченность витаминами и β -каротином детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и пути ее коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — С. 17.
- Skinner J., Carruth B., Wendy B. et al. Children's food preferences: a longitudinal analysis // *J. Am. Diet. Assoc.* — 2002. — V. 102, № 11. — P. 1638–1647.

Т.С. Лазарева, Ф.Ф. Жвания

Нижегородская государственная медицинская академия
Областная детская клиническая больница, Нижний Новгород

Факторы риска и особенности питания детей раннего возраста с хронической диареей

В СТАТЬЕ АНАЛИЗИРУЮТСЯ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ В ВОЗРАСТЕ ОТ 2,5 МЕС ДО 4 ЛЕТ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫМИ В СТАЦИОНАР С ХРОНИЧЕСКОЙ ДИАРРЕЕЙ. ОТМЕЧЕНО, ЧТО В БОЛЬШИНСТВЕ СЛУЧАЕВ ДИАРРЕЯ ДЕБЮТИРОВАЛА НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ. ПРИЧИНОЙ МАНИФЕСТАЦИИ ДИАРРЕИ ЧАСТО ЯВЛЯЛСЯ АЛИМЕНТАРНЫЙ ФАКТОР. В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕМАЛОВАЖНУЮ РОЛЬ ИГРАЛИ НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ, ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, А ТАКЖЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕНЩИНЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ДИАРРЕЕЙ ХАРАКТЕРИЗОВАЛОСЬ НИЗКОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ГРУДНОГО И РАННИМ ПЕРЕВОДОМ НА ИСКУССТВЕННОЕ И СМЕШАННОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ. ОСНОВНЫМИ ПРОДУКТАМИ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ НА СМЕШАННОМ И ИСКУССТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ БЫЛИ АДАПТИРОВАННЫЕ МОЛОЧНЫЕ СМЕСИ, РЕЖЕ НЕАДАПТИРОВАННЫЕ МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ (КОРОВЬЕ, КОЗЬЕ МОЛОКО, КЕФИР). ЛИШЬ 30% МАТЕРЕЙ ИМЕЛИ ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ЗНАНИЯ О ПРАВИЛЬНОМ КОРМЛЕНИИ РЕБЁНКА И ПРЕИМУЩЕСТВАХ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ЧТО УКАЗЫВАЕТ НА НЕОБХОДИМОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ БОЛЕЕ АКТИВНОЙ ПРОСВЕТИТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ МЕДИЦИНСКИМИ РАБОТНИКАМИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ХРОНИЧЕСКАЯ ДИАРРЕЯ, ПИТАНИЕ.

Контактная информация:

Лазарева Татьяна Станиславовна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры факультетской
и поликлинической педиатрии
Нижегородской государственной
медицинской академии
Адрес: 603005, Нижний Новгород,
пл. Минина и Пожарского, д. 10/1,
тел. (831) 439-09-43
Статья поступила 04.02.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Рациональное вскармливание в детском возрасте — один из важнейших факторов, характеризующих степень адаптации к внешнему миру и определяющих возможности роста и развития детского организма. Степень соответствия питания потребностям детского организма определяет состояние иммунологической резистентности, способности преодолевать стрессовые ситуации, темпы физического и психического развития. Поэтому первый год жизни ребенка является периодом критически высокой чувствительности к нарушениям питания [1, 2].

В современных условиях питание детей всех возрастных групп характеризуется значительным дефицитом многих микронутриентов, дисбалансом поступления основных питательных веществ. По данным Института питания РАМН, большинство детей как дошкольного, так и школьного возраста испытывают недостаток минеральных веществ: дефицит витамина С выявля-

T.S. Lazareva, F.F. Zhvaniya

Nizhny Novgorod State Medical Academy
Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod

Risk factors and peculiarities of nutrition of infants with chronic diarrhea

RESULTS OF OBSERVATION OF CHILDREN FROM 2,5 MONTHS TO 4 YEARS OLD, TREATED IN HOSPITAL WITH DIAGNOSIS CHRONIC DIARRHEA ARE ANALYZED IN THIS ARTICLE. DIARRHEA DEBUTED IN FIRST YEAR OF LIVING IN MOST CASES. THE REASON OF ONSET OF DIARRHEA OFTEN WAS ALIMENTARY FACTOR. HEREDITARY PREDISPOSITION, PATHOLOGIC PREGNANCY, AND DISEASES IN WOMEN AT THE TIME OF PREGNANCY PLAYED AN IMPORTANT ROLE IN DEVELOPMENT OF DISEASE. NUTRITION OF CHILDREN IN EARLY AGE WAS CHARACTERIZED BY LOW DURATION OF BREAST FEEDING AND EARLY CONVERSION OF CHILDREN TO THE MIXED AND ARTIFICIAL FEEDING. MAIN FOOD STUFFS IN CHILDREN'S NUTRITION ON MIXED AND ARTIFICIAL FEEDING WAS ADAPTED MILK FORMULAS, AND RARELY NON-ADAPTED MILK FOOD (COW'S AND GOAT'S MILK, KEFIR). ONLY 30% OF MOTHERS HAD A DEFINITE KNOWLEDGE OF PROPER CHILD'S FEEDING AND ADVANTAGES OF BREAST FEEDING. THIS FACT INDICATES NECESSITY OF MORE ACTIVE EDUCATIONAL WORK BY MEDICAL STAFF.

KEY WORDS: CHILDREN, CHRONIC DIARRHEA, NUTRITION.

ется у 40–80% детей, витаминов группы В — у 24–53%, витаминов А и Е, каротина — у 35–73%, фолиевой кислоты — у 25%, дефицит железа — у 10–60% детей [2, 3]. В мировой практике недостаток в рационе витаминов и минералов обозначают как «скрытый голод». Недостаточное потребление витаминов и минералов является массовым и постоянно действующим фактором, отрицательно влияющим на здоровье, рост, развитие и жизнеспособность нации [2, 3]. Недостаточное и несбалансированное потребление микро- и макронутриентов в раннем детском возрасте не может быть компенсировано в последующие периоды жизни. Особенно чувствительна к дефициту питания ЦНС, что объясняется ее быстрым развитием в раннем возрасте. У детей, перенесших голодание в первые месяцы жизни, в дальнейшем отмечается снижение памяти, способности к обучению и интеллектуальному развитию в целом. Недостаточность питания заметно сказывается на формировании клеточных механизмов иммунитета, особенно на дифференцировке клеток тимусзависимой системы; при этом значительно страдает образование антител к некоторым микробным возбудителям. Очень чувствительна к неполноценности питания и эндокринная система грудного ребенка. Белковая и калорийная недостаточность может быть причиной состояния, близкого к алиментарной «гипофизэктомии». При неадекватном питании происходит отставание в физическом развитии. Нарушение пропорций скелета — возможное следствие неблагоприятия, пережитого в детстве [1–5].

Причинами развития дефицитных состояний могут быть как экзогенные, так и эндогенные факторы.

К **экзогенным** факторам относятся: снижение содержания микроэлементов и витаминов в рационе, позднее введение прикорма, длительное однообразное молочное питание неадаптированными смесями, длительное парентеральное питание, элиминационные диеты, утрата рационалом разнообразия, увеличение потребления рафинированных, высококалорийных, но бедных микронутриентами продуктов, неправильная кулинарная обработка продуктов питания (нагревание, консервирование, копчение, высушивание, замораживание) [1, 3, 5–7].

Из **эндогенных** факторов можно отметить заболевания ЖКТ: врожденные аномалии развития, незрелость механизмов всасывания, недостаточная функция поджелудочной железы, болезни печени, желчных путей, заболевания, протекающие с синдромом мальабсорбции (целиакия, муковисцидоз, лактазная недостаточность), резекция кишечника. Другой частой эндогенной причиной может быть повышенная потеря микроэлементов, витаминов вследствие почечной недостаточности, приема диуретиков, слабительных, при хронических потерях крови, энтеропатии, длительных рвоте и диарее. Немаловажную роль играет также повышенный расход микронутриентов в период реконвалесценции после тяжелых заболеваний, при инфекционных заболеваниях, гипотрофии и анемии, вследствие тяжелых физических нагрузок, психоэмоционального стресса, курения и злоупотребления алкоголем [1, 3, 4–7].

В последние годы внимание специалистов все более привлекают заболевания, сопровождающиеся нутритивной недостаточностью. Среди них особое место занима-

ет хроническая диарея. В структуре указанной патологии заболевания тонкой кишки, протекающие с синдромом мальабсорбции (энтерит аллергический, пострезекционный, смешанной этиологии, целиакия, лактазная недостаточность), аллергические заболевания (пищевая аллергия, атопический дерматит с интестинальным синдромом).

Ниже представлены результаты наблюдения за детьми ($n = 53$) находившихся на обследовании и лечении в отделении раннего возраста Областной детской клинической больницы в 2006–2008 гг. В ходе наблюдения изучались факторы риска заболеваний, протекающих с хронической диареей, анализировать особенности питания детей раннего возраста с данной патологией. Для решения этих задач проводились устный опрос, анкетирование матерей, объективный осмотр, анализ лабораторных и инструментальных методов обследования, изучение историй развития ребенка (амбулаторная карта).

В результате было обследовано 25 (47%) мальчиков и 28 (53%) девочек в возрасте от 2,5 мес до 3 лет 11 мес; до 1 года было 17 (32%) детей. Средний возраст обследованных составил $17 \pm 0,3$ мес.

Более чем у половины больных (57%) основным клиническим диагнозом был хронический смешанный энтерит, у 10 (19%) — целиакия, у 11 (21%) — атопический дерматит, кожно-интестинальный вариант, у 2 (4%) — аллергический энтерит. Большинство пациентов (93%) поступили в состоянии средней тяжести и в период обострения (76%). Сроки появления первых симптомов заболеваний различались. Так, в первые 6 мес жизни заболевание началось у 44% детей, на 2-м полугодии — у 48%, в возрасте старше 1 года — у 8% детей. Как видно из приведенных данных, в большинстве случаев (92,6%) заболевание дебютировало на первом году жизни.

Часто (в 85% случаев) появление первых симптомов патологического процесса в той или иной степени было связано с действием факторов алиментарного характера: ранним переводом на искусственное вскармливание (36%), дефектами в питании, нерациональным, однообразным вскармливанием (27%), введением какого-либо нового продукта (23%).

У большинства пациентов с целиакией начало заболевания связано с введением прикорма, содержащего глютен (манная, овсяная каши, печенье), у детей с атопическим дерматитом — с переводом на питание молочными смесями, в основном неадаптированными (коровье молоко, кефир). Немаловажную роль в формировании хронической патологии тонкой кишки играли перенесенные в прошлом острые желудочно-кишечные заболевания и частое (в 15% случаев) назначение антибиотиков по поводу бронхита, пневмонии, острых респираторных инфекций (ОРИ).

В анамнезе у многих пациентов (89%) зарегистрированы частые респираторные заболевания, что свидетельствует о пониженной резистентности организма детей с хронической диареей.

При изучении анамнестических данных практически у всех обследованных выявлены различные, предрасполагающие к развитию патологических процессов факторы. У половины детей отчетливо прослеживалась семейная предрасположенность. В частности, у 16%

ближайших родственников пробанда наблюдались заболевания кишечника, у 18% — непереносимость молока, у 22% — болезни гастродуоденальной зоны и желчевыводящей системы, у 32% — различные аллергические заболевания. Это, несомненно, подтверждает роль генетических факторов в формировании заболеваний кишечника.

Кроме того, существенное значение в развитии заболевания имело патологическое течение беременности: гестоз отмечался у 51% матерей, анемия во время беременности — у 65%, угроза прерывания беременности — у 53%, перенесенные интеркуррентные заболевания и обострение хронической патологии — у 24% женщин.

Необходимо отметить, что питание беременных можно было бы охарактеризовать как рационально только в 12% случаев, лишь 2 (4%) матери проводили антенатальную профилактику рахита, принимая поливитамины для беременных.

Средний возраст женщин на момент рождения ребенка составил 26 ± 2 года (диапазон от 15 до 43 лет). Преобладали (69%) женщины в возрасте от 20 до 30 лет.

В основном обследуемые дети родились доношенными (87%), причем в 52% случаев — с массой тела 3000–3500 г. Признаков внутриутробной гипотрофии не отмечено ни у одного ребенка. Однако уже на 1-м месяце жизни прибавка массы тела была недостаточной у 15% детей, а к 6 мес — у 67%. К 1-му году лишь у 20% детей масса тела соответствовала данному возрасту (10–10,5 кг). Как результат, к моменту поступления в стационар 38 (72%) пациентов отставали в физическом развитии: гипотрофия I степени отмечена у 47%, II степени — у 47%, III степени — у 6% детей. В основном это были больные целиакией и хроническим энтеритом.

Частым было наличие сопутствующих заболеваний: рахит, анемия, перинатальное поражение ЦНС, атопический дерматит, лактазная недостаточность, дисбактериоз кишечника, дисметаболическая нефропатия, ОРИ, бронхит, пневмония.

Постнатальная профилактика рахита проводилась лишь у 12 (23%) детей, причем название препарата знали только 4 матери, соблюдали дозировку — 5 матерей.

При анализе вскармливания обследуемых выявлено, что в родильном доме 94% детей были приложены к груди и получали грудное молоко. Трое новорожденных (6%) материнского молока не получали (из них 2 — усыновленных и 1 ребенок — по тяжести состояния). Половина детей (49%) приложены к груди в первые 6 ч после родов, причем 16 из них — в первые 30 мин (32%), а на 2-е сутки и в более поздние сроки — 24% детей. Хочется отметить, что раннее (в течение 30 мин после рождения) прикладывание ребенка к груди матери является важным условием успешного грудного вскармливания.

Причиной позднего прикладывания детей к груди в 17% случаев была болезнь новорожденного (асфиксия в родах, родовая травма или постгипоксическое состояние ЦНС, недоношенность), в 8% случаев — состояние матери после родов (кесарево сечение); 13% матерей объясняли позднее начало грудного вскармливания обычной практикой родильного дома. В 29% случаев причина позднего прикладывания детей к груди женщине известна не была.

Для определения различных видов вскармливания использовались рекомендации ВОЗ 1991 г. [8, 9]. «Исключительно грудное вскармливание» представляет собой кормление грудным молоком как из груди непосредственно, так и сцеженным (матерью или кормилицей ребенка). Кроме молока, могут применяться только лекарственные формы витаминов и солей. «Преимущественно грудное вскармливание» означает то же самое, но при этом допускаются допаивание водой или фруктовые соки, а также введение «обучающего» густого прикорма в объеме не более 30 г/сут за счет овощного или фруктового пюре. «Смешанное вскармливание» подразумевает сохранение хотя бы одного грудного кормления или более 150–200 мл материнского молока в день при остальном объеме кормлений смесями — заменителями грудного молока. «Грудное вскармливание с прикормами» означает наличие в питании ребенка грудного молока и продуктов прикорма. «Искусственное вскармливание» обозначают вскармливание смесями — заменителями женского молока независимо от наличия или отсутствия прикорма.

Известно, что «золотым стандартом» в питании детей первого года жизни остается грудное вскармливание [8, 9]. Однако 9 (17%) младенцев изучаемой группы в периоде новорожденности не получали грудного молока. В дальнейшем число детей на грудном вскармливании быстро сокращалось уже в первые месяцы жизни. Так, к 3 мес полностью прекратили кормление грудью 35 (66%) матерей, к 6 мес — 41 (77%) женщина. К году жизни уже 51 (96,0%) ребенок не получал материнского молока. Средний возраст прекращения грудного вскармливания детей составил $4,5 \pm 2,0$ мес.

Основными причинами раннего отлучения ребенка от груди были, со слов матерей: нехватка молока (60%), болезнь ребенка (23%); отказ ребенка от груди (6%). В редких случаях указывали на такие причины как «малыш вышел из грудного возраста», а также болезни матери, заболевания молочных желез и др.

Среди всех детей, получавших грудное молоко, на исключительно грудном вскармливании не было ни одного ребенка, даже в период новорожденности. Уже на 1-м месяце жизни все дети получали дополнительно кипяченую воду для питья, а часть из них и соки. На преимущественно грудном вскармливании в 1 мес было 15 (28%) детей, в 4 мес — 5 (9%) детей, в 6 мес — 3 (6%) детей. Таким образом, следует отметить малую продолжительность преимущественно грудного вскармливания — в среднем 2,4 мес. На искусственном вскармливании в возрасте 1 мес было 28% детей, в 4 мес — 72%, к 6 мес — 77% детей. На смешанном вскармливании — соответственно 43, 19 и 17% детей.

В качестве докорма на смешанном вскармливании и в виде основного блюда на искусственном у большинства детей выступали адаптированные смеси. Так, лишь 19% детей на смешанном вскармливании получали коровье молоко, а при отмене грудного молока и переходе на искусственное вскармливание 66% детей назначали адаптированные молочные смеси, 24% получали в качестве основного блюда коровье или козье молоко и 6% — кефир, 2 ребенка были сразу же переведены на общий стол. Объем неадаптированной смеси достигал 600–800 мл, включая молоко для приготовления каш. Вопреки реко-



Формирование
иммунной системы



Укрепленная
иммунная система

ЧТО ТАКОЕ IMMUNOFORTIS™?

IMMUNOFORTIS™ — уникальный запатентованный комплекс пребиотиков (натуральных пищевых волокон)¹

- ✓ Укрепляет иммунную систему ребенка
- ✓ Снижает риск возникновения респираторных и кишечных инфекций²

ИММУННЫЕ СВОЙСТВА ПОДТВЕРЖДЕНЫ КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ*

ВАЖНО: Лучшим питанием для ребенка первого года жизни является грудное молоко. Перед началом употребления смеси необходимо проконсультироваться со специалистом. Несоблюдение инструкции по приготовлению и использованию смеси может нанести вред здоровью ребенка.

¹ IMMUNOFORTIS™ содержится в детских смесях Nutrilon®; Nutrilon® Гипоаллергенный; Nutrilon® Комфорт

² Bruzzese, E; Volpicelli, M; Salvini, F; Bisceglia, M al. Effect of early administration of GOS/FOS prevents intestinal and respiratory infections in infants during first year. J.Pediatric Gastroenterology and Nutrition; 2006; 42:E95

* Moro G., Arslanoglu S., Boehm G. Early Supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. J. Nutrition. 137, 2007.2420-2424

Консультации по детскому питанию 8-800-200-33-88

Информация только для медицинских работников.



Реклама. Товар сертифицирован.

мендациям ВОЗ неадаптированные молочные продукты вводились в питание большинства детей уже в первом полугодии жизни, причем неадаптированные молочные продукты чаще рекомендовали родственники и знакомые (71%), а в 29% случаев — медицинские работники. Причиной отмены адаптированных смесей у половины детей послужил перевод на вскармливание коровьим молоком, поскольку мамы считали продукты с молочной кухни совершенно приемлемыми, а иногда и более полезными для ребенка. У 40% детей поводом для отмены адаптированных смесей был возраст ребенка (старше 1 года) — по мнению мамы, малыш уже вышел из грудного возраста и поэтому его можно было кормить с общего стола.

Адаптированные молочные смеси использовались в питании ребенка достаточно долго: в течение 6 мес — у 29%, в течение года — у 34% и более 1 года — у 37% детей, при этом объем молочной смеси за сутки у большинства детей (61%) превосходил 800 мл.

В отличие от неадаптированных молочных продуктов адаптированные смеси в 82% случаев были рекомендованы в качестве докорма или основного блюда медицинскими работниками.

Таким образом, большинство детей, находившиеся под наблюдением, были переведены на искусственное вскармливание уже в первом полугодии жизни. Основным продуктом питания детей на смешанном и искусственном вскармливании были адаптированные молочные смеси, которые вводились в питание большинства детей (64%) в первые 3 мес жизни. Однако необходимо отметить, что и на смешанном, и на искусственном вскармливании были такие варианты питания, когда ребенок получал и адаптированную, и неадаптированную смесь как в качестве докорма, так и в виде основного продукта (10%).

При анализе схемы и программы введения прикормов у обследованных отмечен ряд отклонений: продукты прикорма вводились в питание детей раньше рекомендованного срока, нередко с нарушением правильной последовательности, не соблюдались принципы постепенности и сроки интервалов между введением новых продуктов. Например, до 3 мес в питание детей были введены: соки (у 26%), каши (у 28%), творог (у 17%), желток (у 2%). В возрасте от 3 до 6 мес половине детей ввели соки, 53% — каши, 70% — овощное пюре, 17% — мясные изделия, 34% — творог. При этом каши были чаще глютенсодержащие (овсяная и, позже, манная — 60%). Гречневая каша применялась лишь в 26% случаев, а рисовая еще реже (у 13% детей). Следует отметить, что в основном именно каши выступали в качестве первого прикорма, а во втором полугодии у 13% детей они были основным продуктом питания. Установлено, что преждевременное (ранее 4–5 мес) введение в питание детей глютенсодержащих каш часто обуславливает развитие аллергических реакций и гастроинтестинальных нарушений, а также ведет к ранней манифестации целиакии.

Большое опасение вызывает тот факт, что у 87% детей при введении новых продуктов отмечались различные аллергические реакции, побочные явления или функциональные расстройства ЖКТ в виде необычной консистенции стула — 49% детей, рвоты — у 11%, болей в животе — у 23%, кожных высыпаний — у 63% детей.

Конечно, в основном это было связано с наличием патологии ЖКТ у обследуемых, незрелостью ферментных систем и наследственной предрасположенностью к аллергическим реакциям. Однако нарушение режима питания, ранний перевод на искусственное и смешанное вскармливание, несоблюдение правил введения блюд прикорма и употребление высокоаллергенных продуктов сыграли немаловажную роль в развитии аллергических реакций и самого заболевания у ребенка.

Заслуживает внимания и тот факт, что лишь 30% матерей что-либо знали о правильном кормлении ребенка и 70% — частично и фрагментарно представляли себе важность преимущества грудного вскармливания и неблагоприятные последствия нерационального питания ребенка. Среди источников информации по питанию детей у женщин на 1-м месте стоят медицинские работники (58%), на 2-м — книги (47%), на 3-м — родственники и знакомые (38%) и далее в равных количествах (по 15%) — брошюры из поликлиники и СМИ.

Питание детей с алиментарно-зависимыми заболеваниями

На фоне пищевой аллергии (при непереносимости коровьего молока или сои), наличии синдрома мальабсорбции в фазе обострения нами применялись лечебные смеси на основе белковых гидролизатов. Существует 3 вида белковых гидролизатов по степени снижения аллергенности: частичный гидролизат, полный гидролизат, аминокислоты.

Смесями на основе молочной сыворотки полностью гидролизированных белков являются: «Nutrilon Пепти ТСЦ» (Нутриция), «Алфаре» (Нестле), Нутрилак Пептиди ТСЦ (Нутритек) и др.; на основе казеина — «Прегестимил», «Нутрамиген» (Мид Джонсон). «Nutrilon Пепти ТСЦ» — полноценная полуэлементарная безлактозная лечебная детская смесь на основе гидролизата сывороточного белка, на 50% состоит из среднецепочечных триглицеридов, углеводный компонент представлен 100% глюкозным сиропом; продукт хорошо усваивается в желудочно-кишечном тракте, безопасен для почек. Смесь применяется сразу после рождения ребенка. У детей грудного возраста она может использоваться в качестве единственного источника питания, а у детей более старшего возраста — в сочетании с другими продуктами.

Смеси на основе частичного гидролиза белков (содержат лактозу, но в меньшем количестве, чем в молоке) способствуют формированию толерантности к белкам коровьего молока: «Нутрилон-1,2» ГА, «Нутрилон Комфорт» (Нутриция), «Нутрилак» ГА, «НАН-1,2» ГА (Нестле). Рекомендуются в настоящее время как средства профилактики. «Нутрилон-1,2» гипоаллергенный представляет собой частично гидролизованную смесь на основе сывороточных белков. Данная смесь снижает вероятность встречи с аллергеном, способствует развитию пищевой толерантности. Может применяться для вскармливания детей первого года жизни из групп риска по развитию атопии с целью профилактики пищевой, респираторной и интестинальной аллергии, а также для профилактики аллергии у всех здоровых детей, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании.

Детские профилактические смеси

Все необходимые питательные вещества, входящие в состав этих смесей, адаптированы в соответствии со структурно-функциональными особенностями пищеварительного тракта младенца. Данные смеси воздействуют на все звенья патогенеза дисфункции ЖКТ: улучшение переваривания белка достигается за счет частичного гидролиза сывороточного белка, жира — за счет обогащения пальмитиновой кислотой в β -позиции. Более легкое переваривание углеводов связано с низким содержанием лактозы. Благодаря добавлению пребиотиков смесь приобретает бифидогенные свойства, что способствует нормальному становлению микробиоценоза кишечника. Перечисленные выше свойства смесей облегчают процессы пищеварения и обеспечивают комфортное состояние младенца, предупреждают и устраняют метеоризм, колики, запор, срыгивания, нормализуют микрофлору кишечника.

При наличии дисбактериоза кишечника у 93% детей с хронической диареей показаны смеси, содержащие **пребиотики** — «НАН 1,2 кисломолочный» (Нестле), «Нутрилак кисломолочный», «Нутрилак БИФИ» (Нутритек), и смеси, содержащие **пребиотики**: «Нутрилон 1,2,3», «Нутрилон Комфорт 1,2» (Нутриция), «Нестожен 1,2» (Нестле).

Смеси «Нутрилон 1,2,3», «Нутрилон Комфорт 1,2», содержат пребиотики Immunofortis и нуклеотиды. IMMUNOFORTIS — это новое название пребиотиков компании Nutricia, представляющих собой уникальную запатентованную смесь галакто- и фруктоолигосахаридов, которая, подобно олигосахаридам грудного молока, способствует правильному формированию и укреплению иммунной системы ребенка. Иммунотропный эффект пребиотиков Immunofortis проявляется клинически до-

казанным снижением заболеваемости ОРИ и инфекционными диареями в 2 раза. Кроме того, включение в состав смесей комплекса пребиотиков нормализует процессы пищеварения, поддерживает здоровый состав кишечной микрофлоры. Уникальное соотношение кальция и фосфора (2:1) обеспечивает оптимальное всасывание кальция и способствует профилактике рахита [10, 11].

Таким образом, наблюдение за детьми, поступившими в Областную детскую больницу Нижнего Новгорода, показало, что диарея часто имела хронический характер, была средней тяжести или протекала у большинства детей с обострением заболевания. В большинстве случаев диарея дебютировала на первом году жизни. Причиной манифестации диареи в преобладающем большинстве случаев был алиментарный фактор. В развитии патологического процесса немаловажную роль играли наследственная предрасположенность, патологическое течение беременности и заболевания женщины во время беременности более чем в половине случаев. Питание детей раннего возраста с хронической диареей характеризовалось низкой продолжительностью преимущественно грудного и ранним переводом на искусственное и смешанное вскармливание. Основными продуктами в питании детей на смешанном и искусственном вскармливании были адаптированные молочные смеси. Адаптированные и неадаптированные молочные продукты (коровье, козье молоко, кефир) вводились в питание большинства детей уже в первом полугодии жизни. Лишь 30% матерей имели определенные знания о правильном кормлении ребенка и преимуществах грудного вскармливания, что указывает на необходимость проведения более активной просветительской деятельности медицинскими работниками.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Организация лечебного питания детей в стационарах. Пособие для врачей / Под ред. А.А. Баранова, К.С. Ладодо. — М., 2001. — С. 239.
2. Щеплягина Л.А., Вахлова И.В., Санникова Н.Е. и др. Эффективность Мульти-табс Перинатал для беременных и кормящих женщин. Учебное пособие. — М., 2005. — С. 21.
3. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник. — М., 2004. — С. 232.
4. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Маслова О.И. и др. Витамины и минералы для здоровья детей. Учебное пособие. — М., 2005. — С. 28.
5. Огнева М.Л., Воробьева В.А., Азова Е.А. и др. Алиментарнозависимые состояния у детей и подростков и их профилактика. Учебно-методическое пособие. — Н. Новгород, 2001. — С. 34.
6. Витаминотерапия у детей раннего возраста. Пособие для врачей / Под ред. Л.А. Щеплягиной. — М., 2004. — С. 16.
7. Ерпулева Ю.В. Современные представления о возможных причинах развития нутритивной недостаточности у детей // Вопросы детской диетологии. — 2005. — Т. 1, № 5 — С. 12–16.
8. Юрьев В.В., Алешина Е.И. Практика вскармливания детей первого года жизни. Методические рекомендации. — СПб., 2007. — С. 75.
9. Васильева О.В. Характеристика питания детей раннего возраста в крупном промышленном центре и пути его решения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Н. Новгород, 2002. — С. 27.
10. Боклер Х.М., Киселева Е.С. Влияние пребиотиков, входящих в детские молочные смеси, на формирование иммунной системы детей раннего возраста // Вопросы детской диетологии. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 19–24.
11. Хавкин А.И. Питание и иммунитет // РМЖ. Детская гастроэнтерология и нутрициология. — 2007. — Т. 4, № 2. — С. 26–30.

О.А. Громова, С.А. Галицкая, О.А. Лиманова, И.А. Кутузова

Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов ЮНЕСКО
Ивановская государственная медицинская академия Росздрава

Возможности микронутриентной и фитокоррекции в повышении резистентности к простудным заболеваниям у детей

В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ СРЕДИ ПЕДИАТРОВ ШИРОКО ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ТЕРМИН «ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ» (ЧБД), КОТОРЫЙ ХАРАКТЕРИЗУЕТ БОЛЕЕ ВЫСОКУЮ, ЧЕМ У СВЕРСТНИКОВ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ. К ЭТОМУ ПРЕДРАСПОЛАГАЮТ НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У МАТЕРИ, ЧАСТО НЕДОНОШЕННОСТЬ, ДЕФЕКТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ НОРМАЛЬНОЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПОДДЕРЖАНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПРИНЦИПИАЛЬНО ВАЖНО РАЦИОНАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ, ПРАВИЛЬНЫЙ РЕЖИМ ДНЯ, ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ. В РЯДЕ СЛУЧАЕВ ТРЕБУЕТСЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОЛИВИТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИММУНОКОРРЕКТОРОВ, А ТАКЖЕ ФИТОТЕРАПИЯ. У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУППЫ ЧБД ШИРОКО РАСПРОСТРАНЕН ДЕФИЦИТ ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛОВ, ДЛЯ ВОСПОЛНЕНИЯ КОТОРЫХ, А ТАКЖЕ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА РАЗРАБОТАН ПРЕПАРАТ «САНА-СОЛ ЭКСТРАВИТ», ВКЛЮЧАЮЩИЙ ЭКСТРАКТЫ ШИПОВНИКА, ЛИСТЬЕВ ЧЕРНОЙ СМОРОДИНЫ И ЗЕМЛЯНИКИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ, ВИТАМИНЫ, ИММУНИТЕТ.

156

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 25.08.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Ранний и дошкольный детский возраст (от 6 мес до 6 лет) характеризуется повышенной восприимчивостью организма к острым респираторным инфекциям (ОРИ). Это не отклонение от нормы, а онтогенетическая особенность данного возрастного периода [1]. Особенностью иммунной системы у детей в возрасте от 2 до 6 лет является высокая пролиферативная активность лимфоцитов. При этом количество недифференцированных, «наивных» лимфоцитов у детей больше, чем у взрослых. Для них характерен и более высокий уровень цитотоксичности. Кроме того, в этом возрасте происходит переориентация иммунного ответа на инфекционные антигены с Th2-ответа, свойственного плодам, новорожденным и детям первых месяцев жизни, на Th1-ответ, типичный для взрослых. Эти и некоторые другие возрастные особенности иммунной системы организма ребенка являются факторами, обуславливающими более высокую чувствительность к инфекциям и менее

**O.A. Gromova, S.A. Galitskaya, O.A. Limanova,
I.A. Kutuzova**

Russian Contributory Center of Institute of Microelements,
UNESCO
Ivanovo State Medical Academy

**Opportunities of micronutritional
and phytocorrection
in increase of resistance
of catarrhal diseases
in children**

A TERM «FREQUENTLY AILING CHILDREN» (FAC) CHARACTERIZES INCREASED MORBIDITY WITH ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS COMPARED WITH HEALTHY COEVALS, AND THIS TERM IS WIDELY USED BY PEDIATRISTS IN PRESENT TIME. UNFAVORABLE COURSE OF PREGNANCY, PREMATURITY, DEFECTS IN IMMUNE SYSTEM ARE PREDISPOSING TO THIS STATE. RATIONAL NUTRITION, REGULAR DAY REGIMEN, SANITARY MEASURES ARE NECESSARY TO THE NORMAL LIVING OF SUCH CHILDREN. IN SOME CASES MEDICAMENTAL CORRECTION WITH USE OF POLYVITAMINS, IMMUNOCORRECTORS AND PHYTOTHERAPY IS NEEDED. DEFICIENCY OF VITAMINS AND MINERALS IS FREQUENTLY OCCURRING IN CHILDREN FROM FAC GROUP. «SANA-SOL EXTRAVIT», CONTAINING EXTRACTS FROM BLACK-CURRENT, DOG ROSE AND STRAWBERRY, WAS DEVELOPED FOR THE DEFICIENCY OF MICROELEMENTS AND VITAMINS AND FOR A CORRECTION OF IMMUNE SYSTEM.

KEY WORDS: FREQUENTLY AILING CHILDREN, VITAMINS, IMMUNITY.

дифференцированный, чем у взрослых, ответ иммунной системы в целом на воздействие инфекции. С другой стороны, ОРИ, переносимые в раннем детстве, способствуют не только формированию противовирусного иммунитета, но и поляризации иммунного реагирования организма по Th1-пути, т.е. функциональному созреванию противомикробного иммунитета у ребенка. В то же время при острых респираторных вирусных инфекциях, повторяющихся более 6–8 раз в году, адекватного восстановления функциональных характеристик иммунной системы не происходит [2–4].

Особое внимание следует уделять часто болеющим детям (ЧБД). К указанной группе относят детей с более высокой, чем у сверстников, заболеваемостью ОРИ [2, 5, 6]. Отечественные педиатры используют критерии, предложенные А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким (см. таблицу) [7, 8].

Повторные ОРИ способствуют формированию у детей хронической бронхолегочной патологии, хронизации гайморита, тонзиллита, отита; формируют или провоцируют обострение аллергической патологии; могут быть причиной задержки психомоторного и физического развития; приводят к иммунодепрессии. Многочисленные исследования иммунного статуса у ЧБД показали, что реального иммунодефицита у них нет, но возможна преходящая функциональная нестабильность иммунитета, повышающая их восприимчивость к инфекции [1].

ОРИ являются самыми частыми заболеваниями как у детей, так и у взрослых, но наиболее высока заболеваемость у детей дошкольного возраста, посещающих организованные коллективы. В целом удельный вес ЧБД может составлять от 15 до 50%, что зависит от возраста детей, эпидемиологических и социальных условий [5, 6]. Общеизвестны эндогенные факторы риска частых ОРИ: неблагоприятное течение беременности, недоношенность, анте- и интранатальное поражение ЦНС, дефицитные состояния, раннее искусственное вскармливание, инфицированность микобактериями туберкулеза. Более частым (по сравнению со сверстниками) ОРИ подвержены дети с экссудативно-катаральной и лимфатико-гипопластической аномалиями конституции, имеющие вследствие указанных анатомо-физиологических особенностей склонность к более выраженной экссудативной фазе воспаления или повышенную восприимчивость к инфекции; эта склонность нивелируется с возрастом, является в раннем детстве причиной частых ОРИ.

К значимым экзогенным факторам риска можно отнести высокую контагиозность возбудителей ОРИ, наличие взрослых и других детей в семье с хроническими очагами инфекции, пассивное курение, дефицитное по микронутриентам питание, раннее (в возрастном аспекте) начало посещения детских учреждений, экологические факторы (загрязнение воздуха — как атмосферного, так и окружающей среды), наличие в воде и продуктах питания ксенобиотиков [7].

Патогенетической основой частых и длительных респираторных заболеваний служит изменение иммунологической реактивности организма. В связи с этим в реабилитации ЧБД на всех этапах требуется применение средств, необходимых для обеспечения нормальной жизнедеятельности и поддержания здоровья детей.

К таким средствам могут быть отнесены в первую очередь рациональное питание, правильный режим дня, оздоровительные мероприятия, медикаментозная коррекция (прием поливитаминных препаратов, иммунокорректоров), а также использование фитотерапии [9, 10].

Таблица. Критерии включения детей в группу часто болеющих детей [8]

Возраст детей	Частота ОРЗ (число эпизодов в год)
1-й год жизни	4 и более
До 3 лет	6 и более
4–5 лет	5 и более
Старше 5 лет	4 и более

Витамины — незаменимые низкомолекулярные органические соединения, обладающие высокой биологической активностью и регулирующие биохимические процессы в организме. Дефицит витаминов — одна из важных причин ухудшения состояния здоровья детей. Так, по данным В.Б. Спиричева (1999), в возрасте 2–7 лет дефицит витамина С выявляется у 27% детей, В₁ — у 40%, В₂ — у 53%, В₆ — у 24%, Е — у 47%, фолиевой кислоты — у 23%, витамина А — у 36%, В-каротина — у 48%. У школьников недостаточная обеспеченность витамином С достигает 50%, В₁ — 31%, В₂ — 36%, В₆ — 36%, Е — 21%, фолиевой кислотой — 24%, витамином А — 17%, В-каротином — 29%. В зависимости от региона проживания дефицит витаминов и минералов колеблется в пределах 14–50%. Пища не может в достаточной мере удовлетворить потребности ребенка в витаминах; даже сбалансированный рацион питания дефицитен по основным витаминам на 20–30% [11].

В организме человека витамины синтезируются недостаточно и относятся к числу эссенциальных факторов питания, которые должны постоянно поступать организм. Они служат биологическими катализаторами, влияющими на обмен веществ; их активность проявляется в малых дозах. Витамины невозможно запастись впрок, за исключением витаминов А и D и отчасти витамина В₁₂. Необходимо регулярное поступление витаминов в полном объеме и количестве, обеспечивающем суточную потребность. Большинство из них являются коферментами (или превращаются в них в организме). Витамины стимулируют химические реакции, участвуют в процессах обмена в образовании и функционировании ферментов, способствуют более легкому и быстрому усвоению питательных веществ, нормализуют рост клеток и развитие всего организма [12].

Несмотря на то что рекомендуемые возрастные дозы микронутриентов у детей справедливо меньше, чем у взрослых, потребность в витаминах на единицу массы тела у растущего организма значительно выше, чем после окончания роста у детей (на 1 кг массы тела в 4–5 раз в день выше, чем у взрослых). Начиная с 11 лет потребность в витаминах у девочек несколько ниже, чем у мальчиков. Витамины поступают в организм с продуктами питания, и только некоторые из них в небольших количествах могут синтезироваться кишечной микрофлорой. Однако условия жизни, питание, факторы внешней среды, острые и хронические заболевания (особенно желудочно-кишечного тракта) приводят к дефициту витаминов. Потребность в витаминах в зимнее время года, особенно в условиях севера, а также при стрессах возрастает [13].

Недостаток или отсутствие витаминов в организме ребенка ведет к нарушению обмена веществ, снижению физической и умственной работоспособности, быстрой утомляемости. Известно, что витамины, макро- и микроэлементы необходимы для оптимальной реализации большинства

функций организма, в том числе и для нормальной реализации адаптивных систем организма. Отдельным витаминам принадлежит значимая роль в обеспечении адекватного иммунного ответа, метаболизме ксенобиотиков, а также в формировании антиоксидантного потенциала организма. Это важно для поддержания устойчивости человека к стрессам, различным инфекциям и воздействию других неблагоприятных факторов.

Дефицит витаминов и минералов у детей приводит к нарушению нервно-психического и когнитивного развития, обмена веществ, роста, деятельности эндокринной системы, нарушениям иммунитета.

Выделяют три возрастные группы риска по дефициту витаминов и минералов: дети в возрасте до 3 лет, от 5 до 7 лет и подростки [13].

Нередко общих мероприятий по оздоровлению ЧБД, прожиающих в городе, может быть недостаточно. Дополнительно рекомендуются адаптогены, к которым относят: апилак, прополис, экстракт родиолы розовой, эхинацеи и т.д.

Одним из современных средств, разработанных специально для детей, подверженных частым ОРВИ, является «Сана-Сол Экстравит» (Никомед, Норвегия). Он содержит комплекс природных компонентов, способствующих укреплению иммунитета. В формулу «Сана-Сол Экстравит» входит набор витаминов и микроэлементов, необходимых для укрепления иммунитета, а также экстракты известных лекарственных растений, концентратов витаминов, биофлавоноидов, полифенольных соединений — шиповника, земляники, черной смородины. Препарат содержит группу иммунотропных витаминов. Так, витамин А (ретинол) в комбинации с цинком, являющимся эссенциальным кофактором метаболизма витамина А, участвует в завершении III и IV фаз фагоцитоза, повышает синтез IgM, IgG клетками пуповинной крови и клетками периферической крови взрослых. Ретинол также стимулирует образование Т-киллеров в смешанной культуре лимфоцитов, стимулирует Th2-хелперы за счет повышения продукции интерлейкинов (ИЛ) 4 и 5, оказывает противоопухолевый эффект. Метаболит ретинола — ретиноевая кислота влияет на нормальную клеточную дифференцировку, тормозит пролиферацию клеток, повышает синтез ДНК, ингибирует продукцию ИЛ 6, индуцированную продукцию ИЛ 1, снижает экспрессию рецепторов для ИЛ 6, но повышает экспрессию рецепторов для ИЛ 2 и эпидермального фактора роста.

Витамин А обладает антиоксидантными свойствами. Его действие направлено на защиту витамина С от окисления; он стимулирует Т-лимфоциты, макрофаги, NK-клетки, оказывает радиопротективное действие. Для иммунокоррекции необходимы его дозы до 2–3 мг/сут [14]. Витамин А потенцирует клеточный и гуморальный иммунитет, а также противоопухолевый ответ. Цинк и витамин А — эссенциальная комбинация для иммунной системы. Недостаток в организме витамина А приводит к снижению числа плазматических клеток и Т-лимфоцитов-хелперов, вырабатывающих ИЛ 2, при этом уменьшается активность NK-клеток, интерферонов, интерлейкинов, макрофагов [11, 14]. Один из важнейших витаминов группы В — тиамин. Он играет ключевую роль в энергетическом обмене; нормализует деятельность ЦНС, периферической нервной системы, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Витамин В₁ входит в состав множества ферментов, самым значимым из которых является транскетолаза [15, 16]. При дефиците витамина В₁ возникает недостаточность послед-

ней, вследствие чего происходит накопление в тканях и крови молочной и пировиноградной кислот, что приводит к ацидозу. Из-за недостаточности ферментов замедляется превращение углеводов в липиды, снижается синтез стероидов и ацетилхолина, страдает энергетический обмен. Торможение синтеза липидов является причиной дефицита жизненно необходимых простагландинов и лейкотриенов [14, 16].

Витамин В₂ (рибофлавин) является ведущим кофактором, обеспечивающим достаточную активность глутатионредуктазы эритроцитов и лейкоцитов. Обнаружен синергизм рибофлавина с витамином В₆, цинком. Витамины В₂, В₆, В₁₂ необходимы для синтеза коферментов ФАД (флавинадениндинуклеотида), никотинамида, пиридоксальфосфата [14].

Витамин В₁₂ (цианкобаламин) регулирует синтез глутатиона и липопротеинов в миелиновой ткани, обеспечивая процессы трансметилирования. Именно поэтому дефицит витамина В₁₂ сопровождается развитием мегалобластической анемии, неврологических расстройств (фуникулярный миелоз), нейтропении. Иммунодефицит при недостаточности В₁₂ связан с образованием гиперсегментированных нейтрофилов, малостойчивых к «дыхательному взрыву», который необходим для уничтожения внутриклеточных бактерий и вирусов [14, 15].

Витамин С (аскорбиновая кислота) необходим организму при различных воспалительных процессах, он является природным антиоксидантом, защищающим организм от вредных свободных радикалов. Используется как для профилактики, так и в период реконвалесценции при ОРВИ. Витамин С — сильный восстановитель, он участвует в метаболизме фенилаланина, тирозина, пептидных гормонов, в синтезе жиров и белков; оказывает антиканцерогенное действие, предотвращая образование канцерогенных нитрозаминов; способствует снижению проницаемости стенок сосудов; влияет на тромбоцитопоз; способствует трансформации лимфоцитов; усиливает хемотаксис фагоцитов; обладает интерферонотропным эффектом. Витамин С стимулирует активность гранулоцитов, моноцитов и макрофагов, процесс синтеза иммуноглобулинов класса М и G, принимает участие в синтезе интерферона, С₃-комплемента. У лиц с пониженной концентрацией витамина С в крови дополнительный его прием предотвращает развитие ОРВИ [14, 17].

Показано, что применение витамина С сокращает длительность течения ОРВИ на 23% [18]. Напротив, его дефицит способствует иммуносупрессии (нарушению клеточного и гуморального иммунитета) [19]. Максимальная концентрация аскорбиновой кислоты после приема внутрь наблюдается через 4 ч, максимально допустимая доза витамина С составляет 2,5 мг/кг в сутки. Для повышения толерантности к простудным заболеваниям суточная доза витамина С должна составлять не менее 60–100 мг [12]. Витамин С регулирует функции нервной системы, стимулирует деятельность эндокринных желез, особенно надпочечников, улучшает функцию печени [20]. Кофактором витамина С являются различные растительные катехины и биофлавоноиды, которые содержатся в значительных количествах в шиповнике, цитрусовых. Совокупность биофлавоноидов называют витамином Р [14]. Флавоноиды обладают широким потенциалом иммунотропного действия. Они активизируют пролиферацию В-клеток и синтез иммуноглобулинов, обладают преимущественно активностью в регуляции оксидативного стресса, аллергии, вирусной инфекции, а также стимулируют апоп-

тоз опухолевых клеток. Помимо этого, пищевые флавоноиды способны регулировать острое и хроническое воспаление. Флавоноиды подавляют продукцию фактора некроза опухоли (ФНО) α макрофагами, микроглиальными клетками, тучными клетками в ответ на стимуляцию липополисахаридом или другими антигенами, что происходит через активацию соответствующего рецепторами. Лечение флавоноидами, такими как лютеолин, апигенин, кверцетин, генистейн, эпигаллокатехин, эпигаллат и антоцианидин, приводит к значительному снижению ЛПС-индуцированного синтеза ФНО α и оксида азота, что снижает летальность при шоке. При хронических заболеваниях эпигаллат и антоцианин приводят к значительному снижению пролиферации патологически измененных лимфоцитов. Ингибиторные эффекты флавоноидов при остром и хроническом воспалении связаны с регуляцией сигнальных путей, включающих воздействие на ядерный фактор NF- κ B и фосфорилирование белков семейства MAP — киназ [21].

Земляника, черная смородина и шиповник относятся к растениям, применяемым в медицине, в том числе при профилактике и лечении простудных заболеваний.

Листья черной смородины используют в качестве поливитаминного средства, как источник кверцетина при простудных и инфекционных заболеваниях. В них найдены аскорбиновая кислота, каротин, эфирное масло, фитонциды, биофлавоноидные соединения (кверцетин и др.). Листья смородины обладают доказанными противовоспалительными и потогонными свойствами, повышают со-

противляемость организма, потенцируют его адаптивные механизмы, повышают аппетит. Черная смородина — одно из самых популярных в России средств, применяемых для профилактики и лечения простудных заболеваний в народной медицине.

Шиповник (*Rosa canina* L.) издавна используется как лекарственное растение, причем наиболее часто при воспалительных процессах. Своим лечебным эффектом шиповник обязан комбинации биофлавоноидов. В его состав входят аскорбиновая кислота, каротин, пектин, кверцетин, дубильные вещества — танины и ряд других активных субстанций, в том числе множество других витаминов и минералов.

Листья земляники (*Fragaria folium*) содержат аскорбиновую кислоту, следы алкалоидов, каротин, полисахариды и дубильные вещества. Отвар из листьев земляники улучшает обмен веществ, способствует выведению токсинов из организма, служит источником витаминов, микро- и макроэлементов, повышая иммунитет (в народе считается, что за лето нужно обязательно съесть не меньше 10 стаканов земляники, чтобы потом всю зиму не болеть). Одним из наиболее подробно изучаемых в настоящее время флавоноидов является кверцетин, который в больших количествах содержится в самых обычных ягодах (клюква, черника, черная смородина и др.). Согласно экспериментальным данным, кверцетин является одним из наиболее мощных антиоксидантов. Доказано, что он препятствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний. В экспери-



Сана-Сол[®] ЭКСТРАВИТ

Летняя погода
в холодное время года!



-  Содержит натуральные экстракты плодов шиповника, листьев черной смородины и земляники
-  Содержит профилактическую дозу витамина С
-  Разработан специально для укрепления иммунитета в холодное время года

NYCOMED

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2
т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625
www.nycomed.ru



ментах на животных он также предупреждал развитие рака. Надежных доказательств подобного эффекта у людей пока не получено. В исследовании, проведенном у 40 мужчин в возрасте 60 лет, в течение 8 нед испытуемые получали обычную (контроль) или дополнительно содержащую 100 г ягод (основная группа) диету. В группе потреблявших ягоды ежедневное содержание в рационе кверцетина составляло 12 мг, а в группе контроля 5,8 мг. На фоне «ягодной» диеты уровень кверцетина увеличился приблизительно на 50% по сравнению с таковым при обычной диете [22, 23].

Эффекты кверцетина доказаны в ходе рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. Так, прием спортсменами-велосипедистами ($n = 40$) 1000 мг кверцетина в день в течение 3 нед приводил к значительному уменьшению эпизодов ОРЗ, но без достоверных изменений в иммунном статусе [24]. Аналогичное преимущество кверцетина было продемонстрировано и в экспериментальных условиях [25].

В основе адаптивного действия кверцетина и других пищевых флавоноидов, выделенных из клюквы, черной

смородины, земляники, лежит оптимизация процесса регуляции продукции цитокинов (ФНО α , ИЛ 6 и др.), однако многое пока остается недостаточно изученным. Стимуляция костно-мозговых макрофагов ЛПС приводит через Toll-like рецептор 4 (TLR4) не только к деградации ингибитора kB и, соответственно, активации NF-kB, но и к фосфорилированию p38 и Akt. При этом кверцетин значительно подавляет продукцию ИЛ 6 и активацию NF-kB. Кроме того, флавоноиды подавляют аккумуляцию липидных рафтов как первоначального этапа в сигнальном пути в случае, если В клетки активируются мембранными IgM или когда Т клетки активируются через CD3 [26]. Именно таким образом реализуются противовоспалительные эффекты флавоноидов.

Таким образом, оптимальное сочетание биофлавоноидов и витаминов в «Сана-Сол Экстравите» представляет собой важный резерв микронутриентной коррекции и поддержки иммунной системы в холодное время года, при посещении дошкольных учреждений и школы у часто и длительно болеющих детей, а также при отсутствии оптимальной диеты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- De Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? // *Pediatr Allergy Immunol.* — 2007. — V. 18 (Suppl. 18). — P. 13–18.
- Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // *CONSILIUM MEDICUM. Педиатрия.* — 2004. — № 2. — С. 3–10.
- Тузанкина И.А. Клинико-иммунологические подходы к формированию групп часто болеющих детей и эффективность иммуномодулирующей терапии в комплексе группоспецифических реабилитационных мероприятий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 1992.
- Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003.
- Зайцева О.В. Часто болеющие дети: некоторые аспекты профилактики и лечения // *CONSILIUM MEDICUM. Педиатрия.* — 2004. — Т. 6, № 3. — С. 3–6.
- Иванова Н.А. Часто болеющие дети // *PMЖ.* — 2008. — Т. 16, № 4. — С. 183–185.
- Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М., 1998. — С. 162–163.
- Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления. — Саратов, 1986.
- Громова О.А., Намазова Л.С. Витамины и минералы в современной клинической медицине. Возможности лечебных и профилактических технологий. — М., 2003. — С. 30–34.
- Острые респираторные заболевания у детей: Лечение и профилактика. Научно-практическая программа. — М., 2002.
- Захарова И.Н., Скоробогатова Е.В. Применение поливитаминно-минеральных комплексов у часто болеющих ОРВИ детей // *PMЖ.* — 2005 — Т. 13, № 17. — С. 1171–1174.
- Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник для провизоров и фармацевтов. — М., 2005, С. 239.
- Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П. и др. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. — М.: Колос, 2002. — С. 423.
- Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2007. — С. 544.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature.* — 2001. — V. 414, № 6865. — P. 813–820.
- Северин Е.С. Биохимия. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2006. — С. 825.
- Громова О.А. Эволюция витамина С // *Практика педиатра.* — 2007. — № 3.
- Anderson T.W., Reid D.B., Beaton G.H. Vitamin C and the common cold: a double-blind trial // *Can Med Assoc J.* — 1972. — V. 107, № 6. — P. 503–508.
- Ziemlanski S., Wartnerowicz M., Potrzebicka K. et al. Effect of exogenous ascorbic acid on experimental hypertension and mineral balance in rats fed low- and high-fat diets // *Nutrition.* — 1991. — V. 7, № 2. — P. 131–135.
- Сотникова Н.Ю., Громова О.А., Кудряшова А.В. и др. Влияние поливитаминного препарата Алвитил на иммунный статус часто болеющих детей в возрасте от 3 до 8 лет // *Вопросы современной педиатрии.* — 2003. — Т. 2, № 2. — С. 45–50.
- Kumazawa Y., Kawaguchi K., Takimoto H. Immunomodulating effects of flavonoids on acute and chronic inflammatory responses caused by tumor necrosis factor alpha // *Curr Pharm Des.* — 2006. — V. 12, № 32. — P. 4271–4279.
- Erlund I., Marniemi J., Hakala P. et al. Consumption of black currants, lingonberries and bilberries increases serum quercetin concentrations // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2003. — V. 57, № 1. — P. 37–42.
- Erlund I., Freese R., Marniemi J. et al. Bioavailability of quercetin from berries and the diet // *Nutr. Cancer.* — 2006. — V. 54, № 1. — P. 13–17.
- Nieman D.C., Henson D.A., Davis J.M. et al. Quercetin's influence on exercise-induced changes in plasma cytokines and muscle and leukocyte cytokine mRNA // *J. Appl. Physiol.* — 2007. — V. 103, № 5. — P. 1728–1735.
- Nieman D.C., Henson D.A., Gross S.J. et al. Quercetin reduces illness but not immune perturbations after intensive exercise // *Med. Sci. Sports. Exerc.* — 2007. — V. 39, № 9. — P. 1561–1569.
- Kaneko M., Takimoto H., Sugiyama T. et al. Suppressive effects of the flavonoids quercetin and luteolin on the accumulation of lipid rafts after signal transduction via receptors // *Immunopharmacol Immunotoxicol.* — 2008. — № 1. — P. 16.

В.Ф. Приворотский, Н.Е. Луппова

Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

Функциональные запоры в детском возрасте: вопросы и ответы

В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАПОРОВ У ДЕТЕЙ. ПОДЧЕРКИВАЕТСЯ, ЧТО ЭТОЙ ПРОБЛЕМЕ ВРАЧАМ-ПЕДИАТРАМ НЕОБХОДИМО УДЕЛЯТЬ ПРИСТАЛЬНОЕ ВНИМАНИЕ, ТАК КАК ЗАПОРЫ СУЩЕСТВЕННО СНИЖАЮТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ. ПРЕДСТАВЛЕН ЯРКИЙ И ВМЕСТЕ С ТЕМ ТИПИЧНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАПОРА У РЕБЕНКА 6 ЛЕТ. ОПИСАН АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ТАКИХ БОЛЬНЫХ, ХОТЯ И ПОДЧЕРКИВАЕТСЯ, ЧТО СХЕМАТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ, КАК И МОНОТЕРАПИЯ, ЧАСТО НЕ ДАЮТ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЗАПОР, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Приворотский Валерий Феликсович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий гастроэнтерологическим отделением Консультативно-диагностического центра для детей, доцент кафедры гастроэнтерологии СБГПМА и кафедры педиатрии № 3 с курсом неонатологии СПбМАПО
Адрес: 192289, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 36, корп. 2, тел. (812) 778-39-97
Статья поступила 12.09.2008 г., принята к печати 01.12.2008 г.

Одна из серьезных проблем детской гастроэнтерологии — запор. К сожалению, далеко не всегда ей уделяется должное внимание как родителями маленького пациента, так и педиатрами. Это отчасти объясняется тем, что прямой угрозы жизни ребенка в большинстве случаев нет, а многие дети довольно спокойно переносят задержку стула на несколько дней [1–3]. И это порождает серьезную ошибку — мнение об относительной безопасности запора.

Рассмотрим некоторые наиболее важные аспекты этой проблемы в практической плоскости.

Каково определение хронического запора? Термин «запор», или «констипация», происходит от латинского *constipatio* (синоним — *obstipatio*), дословно — скопление.

Термином «хронический запор» обозначают стойкое или часто повторяющееся нарушение функции толстой кишки: продолжительностью более 3 мес, с частотой стула менее 3 раз в неделю (для детей до 3 лет — менее 6 раз в неделю), с вынужденным натуживанием, занимающим более 25% времени акта дефекации, с ощущением «неполного опорожнения кишки» [2, 4]. Отметим, что определить время натуживания у ребенка, особенно раннего возраста, часто не представляется возможным.

Какова частота хронического запора в популяции? Согласно данным американских исследователей, запором страдают от 30 до 50% трудоспособного населения развитых стран и от 5 до 20% детей [5–7]. Запор как основная жалоба встречается у 3–5% амбулаторных пациентов на приеме педиатра и у каждого 4-го больного на приеме педиатра-гастроэнтеролога. При этом у 35% девочек и 55% мальчиков, страдающих запором, отмечается энкопрез (недержание кала) [6]. К сожалению, надежной статистики о частоте этого недуга у детей в нашей стране нет.

Какова нормальная частота стула у детей? Частота дефекаций у детей разного возраста — показатель изменчивый, приблизительная оценка которого представлена в таблице.

V.F. Privorotskiy, N.Ye. Luppova

Medical Academy of Postgraduate education,
St.-Petersburg

Functional constipation in children: questions and answers

KEY QUESTIONS OF PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF FUNCTIONAL CONSTIPATION IN CHILDREN ARE DESCRIBED IN THIS ARTICLE. PEDIATRISTS HAVE TO PAY A GREAT ATTENTION TO THIS PROBLEM, BECAUSE QUALITY OF LIFE OF CHILDREN IS DECREASES VERY MUCH DUE TO CONSTIPATION. A DRAMATIC AND TYPICAL CLINICAL CASE OF CHRONIC CONSTIPATION IN PATIENT, WHO WAS 6 YEARS OLD, WAS REPORTED. AN ALGORITHM OF MANAGEMENT OF SUCH PATIENTS IS PRESENTED, BUT AUTHORS GIVE ATTENTION TO THE FACT, THAT OVERSIMPLIFIED METHODS OF TREATMENT AND MONOTHERAPY FREQUENTLY CAN'T PROVIDE POSITIVE RESULTS.

KEY WORDS: CHILDREN, FUNCTIONAL CONSTIPATION, DIAGNOSTICS, TREATMENT.

Таблица. Частота дефекаций у детей разного возраста (Recommendation of North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2006) [8]

Возраст		Число дефекаций в неделю (пределы колебаний)	Среднее число дефекаций в сутки
0–3 мес	грудное вскармливание	5–40	2,9
	искусственное вскармливание	5–20	2,0
6–12 мес		5–28	1,8
1–3 года		4–21	1,4
4 года и старше		3–14	1,0

Нередко для описания вида стула гастроэнтерологи используют так называемую Бристольскую шкалу, которая включает 7 типов стула: от «овечьего», обусловленного увеличением времени транзита каловых масс по кишечнику, до жидкого водянистого, когда время транзита резко сокращено. Нормальными для ребенка считаются варианты 3-й (стул в форме «колбаски» с ребристой поверхностью) и 4-й (стул в форме «колбаски» или «змеи» — гладкий и мягкий) [2].

Каковы основные патогенетические звенья запора у детей? В общем виде патогенез запора у детей включает 2 фактора:

- замедление транзита содержимого по кишечнику;
- нарушение акта дефекации (нарушение функции прямой кишки и/или анального сфинктера, мышц тазового дна) — аноректальная дисфункция.

Возникающие при формировании запора у детей основные патогенетические цепочки таковы: замедление транзита каловых масс по толстой кишке (снижение пропульсивной активности — **кологенный запор**) и нарушение пассажа каловых масс по ректосигмоидному отделу (**проктогенный запор**) → задержка и уплотнение стула → болезненность дефекаций → рефлекторная задержка стула → снижение рецепторной чувствительности, расширение дистальных отделов толстой кишки (или тотальное расширение кишки), дисбиоз толстой кишки → каломазание. В свою очередь снижение рецепторной чувствительности может приводить к нарушению пассажа каловых масс по толстой кишке, что замыкает «порочный круг» [3, 9].

Какой классификацией хронического запора у детей лучше пользоваться? Общепринятой классификации запора у детей в нашей стране нет. Во многих литературных источниках приводится классификация И.Л. Куш.

Классификация запора (Куш И.Л., 1976) [10].

1. Алиментарный запор:
 - вследствие погрешности в диете;
 - медикаментозный.
2. Запор функционального происхождения:
 - дискинезии с преобладанием атонии или спазма;
 - психогенные;
 - условно-рефлекторные;
 - при пилороспазме;
 - эндокринные (гипофиз, надпочечники, щитовидная и паращитовидные железы).
3. Запор органического происхождения:
 - болезнь Гиршпрунга;
 - долихосигма;
 - мегадолихосигма;
 - первичные мегаректум;
 - свищевые формы атрезии прямой кишки;
 - врожденное сужение анального отверстия;

- трещины заднего прохода;
- хроническое воспаление в толстой кишке;
- врожденный пилоростеноз.

В 2000 г. рабочий вариант классификации запора у детей предложил А.И. Хавкин.

Рабочая классификация запора у детей (Хавкин А.И., 2000) [11].

- **По течению:** острый и хронический.
- **По механизму развития:** кологенный и проктогенный.
- **По стадии течения:** де-, суб- и компенсированный.
- **По этиологическим и патогенетическим признакам:** алиментарный, неврогенный, инфекционный, воспалительный, психогенный, гиподинамический, механический, токсический, эндокринный, медикаментозный, вследствие аномалии развития толстой кишки, вследствие нарушений водно-электролитного обмена.

Степень компенсации запора определяется согласно следующим критериям:

1. Компенсированная стадия:
 - запор по 2–3 дня;
 - сохранены позывы на дефекацию;
 - отсутствуют боли в животе и вздутие живота;
 - запор корректируется диетой.
2. Субкомпенсированная стадия:
 - запор по 3–7 дней;
 - дефекация после применения слабительных;
 - могут быть боли в животе и его вздутие.
3. Декомпенсированная стадия:
 - запор более 7 дней;
 - отсутствуют позывы на дефекацию;
 - боли в животе и его вздутие;
 - каловая интоксикация;
 - запор устраняется только после сифонной клизмы.

Вот пример диагноза в соответствии с приведенными выше классификациями: «Функциональное нарушение толстой кишки (запор), компенсированная стадия» (код К 59.0).

Каковы основные причины функционального запора у детей? Функциональный запор составляет 95% в структуре констипационного синдрома у детей. В его основе лежат расстройства моторной, всасывательной, секреторной и экскреторной функций толстой кишки без выраженных структурных изменений стенки кишечника.

Среди причин функционального запора выделяют:

1. Алиментарные:
 - количественный недокорм (отсутствует рефлекторный позыв на дефекацию);
 - недостаток в рационе пищевых волокон;
 - избыточное употребление жиров;
 - избыточное употребление белка (мяса, яиц);
 - употребление большого количества протертых блюд;

- недостаточное употребление жидкости или ее избыточные потери;
- торопливая еда, нарушения режима питания.

2. Психофизиологические:

- подавление позыва на дефекацию;
- «боязнь горшка»;
- невроз (социальная дезадаптация, личностные особенности).

3. Рефлекторные (при заболеваниях других органов).

Помимо этого, важная роль в генезе запора принадлежит ряду других факторов, среди которых:

1. Нарушения нервной регуляции на разных уровнях:

- функциональная незрелость (до 1,5 лет) и малое количество ганглиев интрамуральных нервных сплетений или их повреждение;
- функциональные нарушения центральных механизмов регуляции дефекации у детей раннего возраста при перинатальных поражениях ЦНС;
- дисфункция гипоталамической области и вегетативных спинальных ганглиев в структуре психовегетативного синдрома (перинатального, посттравматического, постинфекционного или наследственного генеза);
- нарушения спинальной иннервации (напр. спондилломиелодисплазия).

2. Перенесенные кишечные инфекции (например, стафилококковый энтероколит до 1 года, дизентерия, сальмонеллез и др.) и паразитарная инвазия (например, аскаридоз), приводящие к нарушению формирования и дистрофическим изменениям интрамуральных ганглиев.
3. Пищевая аллергия.

Забегая вперед, скажем, что наиболее сложно лечить запор, вызванный психофизиологическими причинами. Всем известен феномен, когда после болезненной дефекации маленький ребенок начинает бояться горшка, подавляя позыв. Это часто бывает на фоне, например, сформировавшейся трещины в области анального сфинктера. Родители не сразу реагируют на новую ситуацию, что уменьшает шансы на эффект обычной медикаментозной терапии. Нередко в подобных случаях приходится прибегать к помощи врача-невролога или психотерапевта.

Какие возможности для постановки диагноза дает МКБ-10? Согласно МКБ-10, различают следующие варианты функционального запора:

1. Синдром раздраженной кишки (К 58):
 - синдром раздраженной кишки с преобладанием запора (К 58.9).
2. Другие функциональные кишечные нарушения (К 59):
 - запор (К 59.0);
 - функциональное нарушение кишечника неуточненное (К 59.9).

Какую практическую помощь в диагностике запора у детей могут оказать Римские критерии? Согласно Римским критериям III (2006), в соответствующей рубрике (литеры G и H) различают:

- G. Функциональные расстройства у новорожденных и детей раннего возраста (0–3 года)
- G4. Младенческая колика
 - G5. Функциональная диарея
 - G6. Младенческая дисхезия
 - G7. Функциональный запор
- H. Функциональные расстройства у детей и подростков (4–18 лет):
- H2b. Синдром раздраженной кишки
 - H3a. Функциональный запор

Критерии функционального запора включают 2 или более из перечисленных ниже симптомов, проявляющихся в течение 12 нед (непрерывно или периодически) за 6 мес [12, 13]:

- затруднения при > 1/4 дефекаций;
- вздутие живота или твердый кал при > 1/4 дефекаций;
- ощущение незавершенной эвакуации при > 1/4 дефекаций;
- ощущение аноректальной обструкции при > 1/4 дефекаций;
- мануальная помощь при осуществлении > 1/4 дефекаций;
- менее 3 дефекаций в неделю.

Достаточно беглого взгляда, чтобы понять, что применение этих критериев в педиатрии, мягко говоря, затруднено (попробуйте выявить хотя бы часть этих признаков у ребенка даже 6–8 лет, вы столкнетесь с серьезными проблемами). К сожалению, Римские критерии, задуманные как некая система для понимания сути самых разных функциональных нарушений пищеварительной системы, далеко не всегда «работают» в педиатрии.

Какие варианты функционального запора принято различать в педиатрии? Клинически обоснованно различать гипертонический (спастический) и гипотонический функциональный запор.

Гипертонический запор развивается в результате инфекционных заболеваний или психогенных перегрузок, при неврозах, рефлекторных влияниях со стороны других органов, при патологических состояниях, препятствующих расслаблению сфинктеров заднего прохода, при употреблении пищи, богатой целлюлозой.

Гипотонический запор развивается на фоне таких заболеваний, как рахит, гипотрофия, эндокринная патология (гипотиреоз), миотонический синдром, а также вследствие малоподвижного образа жизни.

Что такое синдром раздраженной кишки (СРК) и насколько правомочно применение этого диагноза в педиатрической практике? Данный термин вошел в лексикон педиатров относительно недавно. Получив своеобразный карт-бланш от МКБ-10, некоторые наши коллеги стали ставить этот диагноз излишне широко, часто независимо от возраста больного. Нередко при консультации годовалого ребенка с запором по 2–3 дня выясняли, что ему уже поставлен диагноз СРК.

Чтобы прояснить ситуацию, приведем классическое определение СРК: «Многофакторное заболевание, в основе которого лежит нарушение взаимодействия в системе головной мозг — кишка, приводящее к нарушению нервной и гуморальной регуляции двигательной функции кишечника и развитию висцеральной гиперчувствительности рецепторов толстой кишки к растяжению. В развитии СРК большое значение имеют характер высшей нервной деятельности и тип личности больного».

Из самого определения можно понять, что этот диагноз не для детей раннего возраста и даже не для младших школьников. Он может применяться в основном у детей старшего возраста и подростков с соответствующей клинической картиной. К тому же СРК, как и прочие виды функционального запора, является диагнозом исключения и ставится, когда надежно исключены органические заболевания.

Классификация СРК весьма лаконична (F.Weber, R. McCallum, 1992):

- СРК, протекающий с преобладанием диареи;
- СРК, протекающий с преобладанием запора;
- СРК, протекающий преимущественно с болями в животе и метеоризмом.

Согласно Римским критериям III (2006), диагностически признаками СРК с запором являются: абдоминальные боли или дискомфорт продолжительностью не менее 12 нед (непрерывно или периодически) в течение 6 мес в сочетании с 2 или более перечисленными ниже симптомами [12, 13]:

- облегчение после дефекации;
- приступы, сочетающиеся с изменениями частоты стула;
- приступы, сочетающиеся с изменениями формы кала.

В каких случаях можно заподозрить формирование органической патологии толстой кишки? Педиатру следует хорошо знать «симптомы тревоги», появление которых в сочетании с запором указывает на возможное формирование органической патологии толстой кишки: немотивированная потеря массы тела, повышение температуры до субфебрильной или фебрильной, гепатомегалия, спленомегалия, появление крови в стуле, изменения в клиническом (анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ), а также в биохимическом анализе крови.

Каков план обследования ребенка с хроническим запором? План обследования ребенка с запором включает следующие методы:

- серия копрограмм, анализ кала на яйца глистов и цисты лямблий;
- анализ кала на микробный пейзаж (в основном у пациентов раннего возраста);
- ректальное исследование с определением анального рефлекса (широкая ампула прямой кишки, наличие геморроидальных узлов, повышенный тонус сфинктера, вялый анальный сфинктер, зияющий анус);
- рентгенологическое исследование — ирригоскопия, колопроктодефекография;
- ректороманоскопия, колоноскопия (воспалительные и ишемические изменения, эрозии и язвы, полипы, дивертикулы, трещины, геморроидальные узлы и т.д.);
- гистологическое исследование биоптатов (аганглиоз, гипоганглиоз, дистрофические изменения) с определением тканевой ацетилхолинэстеразы;
- неврологическое исследование (нарушения сегментарной иннервации, вегетативной регуляции).

В некоторых случаях для исключения органической патологии применяются: ультразвуковое исследование (УЗИ) с предварительным заполнением толстой кишки раствором крахмала или эндоректальная сонография; колодинамическое исследование (ректоанальный рефлекс, тонус и чувствительность кишечной стенки); тонометрические методы (сфинктерометрия; манометрия, электромиография, баллонометрия); радионуклидные методы исследования — электроколоносцинтиграфия (исследование транзита по подвздошной и ободочной кишкам) и скинтидефекография (исследование эвакуаторной функции прямой кишки).

Каковы основные способы лечения хронического запора у детей? К основным средствам лечения запора у детей относятся [4, 8, 14]:

- изменение образа жизни;
- коррекция питания;
- медикаментозная терапия;
- фитотерапия;
- бальнеотерапия;
- методики биологической обратной связи;
- лечебная физкультура, физиотерапевтическое лечение.

На некоторых из перечисленных пунктов остановимся подробнее.

Изменение образа жизни — в основном это касается детей, ведущих малоподвижный образ жизни. У них чаще встречается атонический запор, поэтому им нужно больше двигаться, заниматься физкультурой и спортом, ограничивать время, проводимое за компьютером или за телевизором.

Коррекция питания — необходимо увеличить объем потребляемой ребенком жидкости до 1,5–2 л в день, причем не только в летнее время, когда расход жидкости повышен, но и в другие сезоны года.

Как основа диетической коррекции предлагается стол 3. **Рекомендуются:** кисломолочные продукты, хлеб с отрубями, овощные салаты с растительным маслом, фрукты и ягоды (кроме кислых сортов), «темные» каши, компоты из сухофруктов, мякотные соки, сахаристые вещества (мед, варенье). **Не рекомендуются:** крепкие бульоны, грибы, жирные и острые блюда, бобовые, репа, редис, редька, свежая выпечка, лук, чеснок, молоко, лимонады, шоколад и др. Ограничивается легкоусвояемая, рафинированная пища.

В рацион ребенка важно включать кисломолочные продукты. Их список обширен: перечислим лишь некоторые — кефир «Агуша», «Ацидолакт», «Биолакт», «Биокефир», «Бифидок», «Актимель», «Витафлор» и др.

Ниже приводятся некоторые дополнительные рекомендации, помогающие восстановить ритм дефекации [1]:

- натощак утром выпить 1/4–1,5 стакана минеральной воды с небольшим количеством газа («Эссендуки 4», «Эссендуки 17», «Славяновская», «Донат Mg»), кипяченой прохладной воды (с лимоном, вареньем, медом), кисломолочных напитков, настоев чернослива или кураги, сок;
- натощак утром выпить от 1/2 чайной до 1 ст. ложки растительного масла;
- пропустить через мясорубку в равных количествах чернослив, курагу, инжир, столетник и мед; съесть утром натощак, намазав на кусочек зернового хлеба;
- 2 ст. ложки геркулеса залить 1/2 стакана кефира, добавить 2–3 шт. мелко нарезанной кураги или чернослива, настаивать 12 ч; съесть утром натощак.

Медикаментозная терапия. В качестве средств лекарственной коррекции запора у детей традиционно применяют:

- препараты, нормализующие микробный пейзаж (пребиотики, пробиотики). Список **пробиотиков** весьма обширен. Это монопробиотики, полипробиотики (симбиотики), а также спорообразующие пробиотики. Курс лечения — 2–3 нед [1, 4, 9]. В настоящее время опубликовано немало критических статей, касающихся эффективности пробиотиков и целесообразности их назначения. Советуем в данном вопросе полагаться на собственный клинический опыт;
- назначение **желчегонных препаратов** патогенетически оправдано при запоре практически любого происхождения. Желчные кислоты нормализуют моторику кишечника, оптимизируют действие липазы поджелудочной железы и обеспечивают поддержание нормального микробиоценоза тонкой кишки, что является одним из условий формирования нормального стула. Курс лечения — 3 нед;
- основанием для назначения **ферментных препаратов**, как правило, являются изменения в копрограмме, отражающие нарушение полостного пищеварения. Начинать следует с ферментных препаратов, например, панкреатин, который может быть препаратом выбора. У детей школьного возраста могут применяться комбинированные ферментативные препараты. Курс лечения — 2–3 нед;
- среди **спазмолитических препаратов** наиболее часто применяются гиосцин-N-бутилбромид (у детей старше 6 лет), пинаверин бромид (у детей старше 12 лет). Важно учесть, что эти средства используются только при спастическом запоре;
- говоря о **слабительных средствах**, приведем их классификацию по механизму действия:
 - 1) средства, вызывающие химическое раздражение рецепторного аппарата кишки — производные антрахинонов (препараты сенны, крушины, ревеня) и дифенилметана (например, Бисакодил), а также жирные кислоты (касторовое масло);

- 2) средства, обладающие осмотическими свойствами: макроголь (Форлак); лактулоза;
- 3) средства, увеличивающие объем содержимого кишечника: отруби, морская капуста, семена *Plantago ovata* и пр.;
- 4) средства, способствующие размягчению каловых масс и их скольжению (вазелиновое и миндальное масло).

В последние годы хорошо зарекомендовал себя в клинической практике препарат Форлак. В его составе полиэтиленгликоль 4000 и вспомогательные вещества. Препарат фиксирует воду на протяжении всего кишечника, увеличивает объем кишечного содержимого, восстанавливает рефлекс к дефекации. Благодаря этому обеспечивается мощный осмотический эффект. Отмечена хорошая клиническая переносимость препарата, он не приводит к привыканию, не нарушает процессы переваривания и всасывания в кишечнике, не вызывает вздутия живота. Препарат разрешен к использованию в детском возрасте, начиная с 6 мес. Стандартная дозировка у детей среднего и старшего возраста составляет 1–2 пакетика (по 4 г), растворенные в 50–100 мл воды. Препарат выпивают утром натощак; курс лечения — 10 дней. У детей младшего возраста дозу препарата подбирают индивидуально.

Слабительные средства также различают по точкам приложения [1, 14]:

- 1) действующие на уровне тонкой кишки, поэтому слабительный эффект наступает через 4–5 ч (масла, солевые слабительные);
- 2) действующие на уровне толстой кишки, эффект проявляется через 8–12 ч (производные антрахинона, дифенилметана);
- 3) контактные средства: клизмы, свечи. Действуют в прямой кишке, поэтому их эффект наступает через 10–20 мин: в этой группе следует отметить раствор для ректального введения (микроклизма) — микролак.

Напомним и правила назначения слабительных средств детям:

- 1) избегать длительного приема слабительных препаратов (возможны побочные эффекты — неконтролируемая диарея, обезвоживание, формирование органической патологии толстой кишки);
- 2) необходим подбор индивидуальных доз слабительных препаратов;
- 3) избегать одновременного назначения слабительных средств, действующих на разных уровнях кишечника;
- 4) при необходимости длительного применения предпочтительнее препараты, не вызывающие привыкания и болей в животе (лактолоза, отруби, морская капуста, кафиол и т.д.).

По мнению большинства авторов, назначать производные антрахинонов и дифенилметан в детском возрасте нецелесообразно. Важно также помнить, что частое и бесконтрольное применение слабительных средств может привести к значительной потере минеральных солей.

При лечении запора у детей применяют витаминно-минеральные комплексы.

Существуют ли программные установки по лечению детей в зависимости от вида запора? В качестве обобщения приведем программы лечения детей с гипо- и гипертоническим вариантами запора.

Лечение гипотонического запора

При этом виде запора в пище должно быть высоким содержание пищевых волокон. Вводить прикорм детям первого года жизни начинают с овощного пюре. Рекомендовано фруктовое пюре с черносливом, детям старшего возраста —

фруктовые и овощные соки, мед, варенье, хлеб из муки грубого помола, чернослив, курага, свекла и др.

Показаны:

- пребиотики с послабляющим эффектом (лактолоза);
- препараты, обладающие осмотическими свойствами (Форлак и др.);
- препараты, увеличивающие объем каловых масс (гидрофильные): порошок оболочек семян подорожника овального (*Plantago ovata* Forssk.), биологически активные добавки, содержащие пищевые волокна;
- антихолинэстеразные препараты: дистигмина бромид — перорально коротким курсом;
- коррекция вторичных дисбиотических нарушений (пре- и пробиотики);
- «тренирующие» термokonтрастные клизмы;
- стимуляция перистальтики кишечника: электрофорез с кальцием, антихолинэстеразными препаратами (неостигмина метилсульфат, дистигмина бромид), диадинамические токи, амплипульс-терапия; массаж, электростимуляция толстой кишки, рефлексотерапия.

Лечение гипертонического (спастического) запора

При данном виде запора ограничиваются продукты с высоким содержанием клетчатки, активно вводят в рацион яйца, соки (морковный, абрикосовый, апельсиновый), мясо. Показаны успокаивающие процедуры (теплые ванны, теплый душ, грелка). При недостаточной эффективности этих мер и при наличии симптомов каловой интоксикации применяют очистительные клизмы.

Назначают препараты со спазмолитическим эффектом: селективные блокаторы натриевых каналов гладкой мускулатуры кишечника — «кишечные модуляторы»: мебеверин — 1 капсула 2 раза в день до еды в течение 2 нед; миотропные: дротаверин, папаверин; холинолитики (гиосцин-N-бутилбромид).

Проводится также коррекция вторичных дисбиотических нарушений — пре- и пробиотики.

Какие рецепты фитотерапии запора являются наилучшими для детей? Существует множество рецептов фитотерапии при запоре у детей. Приведем лишь некоторые [1]:

- настой корней одуванчика: 2 чайные ложки залить стаканом кипяченой холодной воды, настоять в течение 8 ч. Пить по 50 мл 4 раза в день перед едой;
- в равных частях березу, бузину и жостер; 1 ст. ложку смеси залить стаканом кипятка, приготовить отвар. Пить по 50–100 мл на ночь;
- крапива двудомная (листья) — 35 г; крушина ломкая — 50 г; тысячелистник (трава) — 15 г. Приготовить настой, принимать по 50–100 мл на ночь.

Приведем клиническое наблюдение.

Аня П., 6 лет, на приеме у гастроэнтеролога жалуется на эпизодические боли в околопупочной области ноющего характера длительностью 20–30 мин, не зависящие от приема и характера съеденной пищи, купирующиеся самостоятельно. Среди диспепсических жалоб периодически отмечаются отрыжка воздухом, ощущение тяжести в животе, чувство быстрого насыщения. Стул 1 раз в 3–4 дня, чаще «овечий»; в течение последних 2 мес — после очистительной клизмы. Умеренно выражен астенический синдром, аппетит понижен.

Жалобы отмечаются в течение 1,5 лет. Дважды обращалась к участковому педиатру, поставлен диагноз: дискинезия желчевыводящих путей. Проведенный курс желчегонной терапии не дал существенного улучшения. В течение последних 2 мес дважды принимала лактулозу, однако прекращала прием через 2–3 дня вследствие выраженного вздутия живота.

Наследственность по патологии желудочно-кишечного тракта отягощена: мать (35 лет) — хронический холецистит, у бабушки по линии матери — желчнокаменная болезнь (оперирована в возрасте 44 лет). Ранний анамнез без особенностей. Аллергологический анамнез не отягощен.

При объективном обследовании состояние ребенка удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. Язык обложен белым налетом. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС — 70 уд/мин; артериальное давление 100/65 мм рт. ст. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, доступен поверхностной пальпации во всех отделах. При глубокой пальпации определяется болезненность в правом подреберье. Пузырные симптомы (Ортнера, Кера, Мерфи) — положительные. Печень выступает на 1 см из подреберной дуги, селезенка не увеличена, сигма умеренно спазмирована. Стул 1 раз в 3–4 дня, чаще «овечий», с длительным натуживанием. Периодически возникает болезненность при дефекации. За последние 2 нед трижды отмечалась примесь алой крови в стуле. При осмотре анальной области определяется эпителизирующаяся трещина наружного анального сфинктера. Пальцевое исследование безболезненно, патологических признаков не выявлено.

Предположены: функциональное нарушение кишечника (хронический запор); хроническая трещина заднего прохода; функциональное нарушение билиарного тракта.

План обследования: клинический и биохимический анализы крови, копрограмма, УЗИ брюшной полости, ректороманоскопия.

Проведенное обследование не выявило изменений в гемограмме, общем анализе мочи.

Биохимический анализ крови: холестерин — 4,6 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 390 ед/л (норма — до 360 ед/л), билирубин (общий) — 20 мкмоль/л, АЛТ — 19,8 ед., АСТ — 14,6 ед. (норма — до 40 ед.).

Копрограмма: мышечные волокна без исчерченности (++) , жирные кислоты (++) , крахмал внеклеточный (++) ; соскоб на энтеробиоз — результат отрицательный.

УЗИ: деформация желчного пузыря (перегиб в области тела, частично устраняющийся в положении стоя), гиперэхогенные включения по стенкам желчного пузыря, скоп-

ление мутной желчи в области дна, увеличение косоугольного размера печени. Ректороманоскопия: при наружном осмотре обнаружена эпителизирующаяся трещина в области наружного анального сфинктера (на 3 ч по циферблату); при пальцевом исследовании изменений нет. Тубус введен на 18 см. Просвет кишки не изменен. Слизистая оболочка прямой и дистального отдела сигмовидной кишки не изменена.

Основной диагноз: «Желчнокаменная болезнь (I стадия — формирование билиарного сладжа) (К 80); *сопутствующие:* «Функциональное нарушение кишечника (хронический гипертонический запор, субкомпенсированная стадия) (K59.0); хроническая трещина заднего прохода (К 60.1); функциональное нарушение билиарного тракта (дисфункция желчного пузыря) (К 82.8)».

Рекомендована диета (стол 5).

Медикаментозное лечение (1-й этап): урсодеоксихолевая кислота (Урсофальк) 0,25 — по 1 капсуле на ночь в течение 3 мес; Форлакс (4 г) — по 1 пакетик 2 раза в день — через день; экстракт листьев артишока полевого — по 1 драже 3 раза в день до еды в течение 3 нед.

Медикаментозное лечение (2-й этап): панкреатин — по 1 капсуле 3 раза в день в конце еды в течение 2 нед; Хилак-форте, по 40 капель 3 раза в день до еды в течение 3 нед.

Под влиянием проведенного лечения самочувствие девочки улучшилось, болевой синдром купировался, исчезла пальпаторная болезненность; в течение 10 дней восстановился ритм дефекации. Через 2 мес было проведено контрольное УЗИ, по результатам которого констатировано исчезновение признаков билиарного сладжа. Рекомендованы дальнейший прием урсодезоксихолевой кислоты до 3 мес и наблюдение у районного гастроэнтеролога и участкового педиатра.

В заключение необходимо сказать, что лечение запора — весьма непростая проблема в детском возрасте. Схематические подходы, как и монотерапия, часто не дают реальных положительных результатов. Исключение составляет, пожалуй, алиментарный запор, когда коррекция диеты зачастую приводит к успеху. Необходимо уметь использовать весь арсенал средств, приведенных выше, и тогда проблем не возникнет (как шутливо заметил А.С. Пушкин: «Блажен, кто рано поутру имеет стул без затруднения...»).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова В.А. Диагностика и лечение запоров у детей. — СПб МАПО.: 2004. — С. 24.
2. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И. и др. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. — М., 2006. — С. 44.
3. Практическое руководство по детским болезням. Т. 2. Гастроэнтерология детского возраста / Под ред. С.В. Бельмера, А.И. Хавкина. — М.: Медпрактика-М, 2003. — С. 249–266.
4. Эрдес С.И. Запоры у детей // Фарматека. — 2007. — № 13. — С. 47–52.
5. Nelson Textbook of Pediatrics (17-th Ed.). — Philadelphia, 2004. — P. 1101–1187.
6. Pediatrics at a Glance (Ed. S.M. Altschuler, S. Ludwig). — Philadelphia, 1999. — P. 74–75.
7. Pediatric Gastrointestinal Disease (pathophysiology, Diagnosis, Management), Ed. R. Wyllie, J. Hyams. — Philadelphia, 1999. — P. 271–550.
8. Evaluation and Treatment of Constipation in Infants and Children. Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // JPGN. — 2006.
9. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. — М., 2006. — С. 171–374.
10. Куц Н.Л. Запоры у детей. — Киев, 1976. — С. 176.
11. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. — М., 2000. — С. 72.
12. Drossman D. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterol. — 2006. — V. 130. — P. 1377–1390.
13. Thompson W. The road to Rome // Gastroenterol. — 2006. — V. 130. — P. 1552–1556.
14. Хавкин А.И., Бабаян М.Л. Лечение хронических запоров (клиника, диагностика, лечение). — М.: НИИ педиатрии и детской хирургии, 2005. — С. 30.

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Определение количественного уровня прокальцитонина и оценка его динамики у пациента с системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА ПРИ РАЗВИТИИ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (ЮРА) ЯВЛЯЮТСЯ ОДНОЙ ИЗ СЛОЖНЫХ ПРОБЛЕМ ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ПОДОБНАЯ СЕПСИСУ, СОПРОВОЖДАЮЩАЯСЯ РАЗВИТИЕМ ПРИЗНАКОВ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ, МОЖЕТ НАБЛЮДАТЬСЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮРА ПРИ ОБОСТРЕНИИ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ, РАЗВИТИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ ИЛИ ЯВЛЯТЬСЯ СЛЕДСТВИЕМ СОЧЕТАНИЯ ЭТИХ ПРИЧИН. ПРЕДСТАВЛЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЗВОЛЯЕТ СДЕЛАТЬ ВЫВОД, ЧТО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОКАЛЬЦИТОНИНОВОГО ТЕСТА, ОСОБЕННО КОЛИЧЕСТВЕННОГО, В ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА-РЕВМАТОЛОГА ПОЗВОЛЯЕТ ПРОВЕСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ МЕЖДУ ИНФЕКЦИОННЫМ И АУТОИММУННЫМ ХАРАКТЕРОМ РАЗВИВШЕЙСЯ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ, ВОВРЕМЯ НАЧАТЬ ЭТИОТРОПНУЮ И/ИЛИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ, А ТАКЖЕ ОЦЕНИТЬ ТЯЖЕСТЬ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВОДИМОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ УЖЕ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВЫХ СУТОК ОТ ЕЕ НАЧАЛА, ОПРЕДЕЛИТЬ ОПТИМАЛЬНУЮ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ПРОКАЛЬЦИТОНИНОВЫЙ ТЕСТ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая ревматологическим
отделением Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-14-94
Статья поступила 11.09.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Ревматические болезни — группа тяжелых, неуклонно прогрессирующих заболеваний с неизвестной этиологией и иммуноагрессивным патогенезом, требующих постоянной лекарственной терапии [1]. Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — одно из наиболее частых ревматических заболеваний у детей. Заболеваемость у детей составляет от 2 до 16 человек на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет, распространенность — от 0,05 до 0,6% [2]. ЮРА характеризуется развитием аутоиммунного воспаления, приводящего к поражению синовиальной оболочки суставов, деструкции хрящевой и костной ткани, развитию различных внесуставных проявлений.

A.M. Chomakhidze, HююYe. I Alekseeva, S.I. Valieva,
T.M. Bzarova, R.V. Denisova

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

Determination of quantitative level of procalcitonin and estimation of its dynamics in patient with systemic type of juvenile rheumatoid arthritis

QUESTIONS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN CONDITIONS OF DEVELOPED SYSTEMIC INFLAMMATORY REACTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC TYPE OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS (JRA) ARE ONE OF DIFFICULT PROBLEMS IN CHILDREN'S RHEUMATOLOGY. CLINICAL SIGNS, SIMILAR TO SEPSIS, ACCOMPANIED BY DEVELOPMENT OF SYMPTOMS OF INFLAMMATORY REACTION MAY BE OBSERVED IN PATIENTS WITH SYSTEMIC TYPE OF JRA AT THE TIME OF EXACERBATION OF MAIN DISEASE, OR DUE TO DEVELOPMENT OF BACTERIAL COMPLICATIONS AND MEDICINAL REACTIONS, OR IT MAY BE THE CONSEQUENCE OF COMBINATION OF THESE REASONS. PRESENTED CASE REPORT ALLOWS MAKING A CONCLUSION THAT USING OF PROCALCITONIN TEST, ESPECIALLY QUANTITATIVE ONE, IN USUAL PRACTICE OF RHEUMATOLOGIST PERMITS TO CARRY OUT A DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN INFECTIOUS AND AUTOIMMUNE REASONS OF DEVELOPED SYSTEMIC INFLAMMATORY REACTION, TO START AN ETIOTROPIC AND/OR PATHOGENETIC TREATMENT AT THE PROPER TIME, TO ESTIMATE THE SEVERITY OF PATHOLOGICAL PROCESS AND ACTIVITY OF THERAPY IN FIRST DAYS FROM ITS ONSET, AND TO DETERMINE AN OPTIMAL DURATION OF TREATMENT.

KEY WORDS: JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, PROCALCITONINE TEST, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS.

Иммуносупрессивная терапия значительно изменила клиническую симптоматику заболевания, улучшила качество жизни пациентов. Однако при применении иммуноподавляющих препаратов и глюкокортикоидных гормонов значительно увеличивается риск развития инфекционных осложнений, в том числе бактериальной этиологии [3–6].

Вопросы дифференциального диагноза при развитии системной воспалительной реакции у пациентов системным вариантом ЮРА являются одной из сложных проблем детской ревматологии. Для этого варианта заболевания характерно развитие лихорадки, сыпи, поражение внутренних органов, сопровождающееся, в том числе, тахикардией и тахипноэ. При лабораторном обследовании у этих пациентов отмечается развитие нейтрофильного гиперлейкоцитоза, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ более 50 мм/ч, развитие гипохромной анемии, тромбоцитоза, повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Эти изменения характерны для системной воспалительной реакции, но классические признаки системной воспалительной реакции могут быть следствием как инфекционного, так и аутоиммунного процесса [7].

Клиническая картина, подобная сепсису, сопровождающаяся развитием признаков системной воспалительной реакции, может наблюдаться у пациентов с системным вариантом ЮРА при обострении основного заболевания, развитии бактериальных осложнений и лекарственных реакций, а также может быть следствием сочетания этих причин.

В большинстве случаев причиной развития инфекционного процесса у пациентов с ЮРА является разнообразная бактериальная флора. Об этом свидетельствует лихорадка, изменения в клиническом анализе крови (лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, повышение СОЭ), увеличение сывороточной концентрации СРБ, результаты прокальцитонинового теста и у некоторых пациентов — наличие очага инфекции, выделение патогенных микроорганизмов из различных сред организма. Традиционное микробиологическое исследование крови на стерильность является весьма специфическим, но низко чувствительным методом. Его чувствительность не превышает 25–40%, в то же время отрицательные результаты посева крови не могут гарантировать отсутствие инфекции [8].

В связи с этим актуален поиск эффективного и доступного метода дифференциальной диагностики причины развития системной воспалительной реакции, в частности, у пациентов с системным ЮРА, так как своевременное назначение антибактериальных препаратов позволяет избежать развития тяжелых осложнений. В то же время отсутствие маркеров бактериальной инфекции позволяет назначать иммуносупрессивную терапию на ранних этапах развития заболевания.

Исследования последних лет дают основания считать прокальцитонин высокочувствительным лабораторным маркером развития сепсиса и тяжелой бактериальной инфекции [9, 10]. У здоровых людей прокальцитонин в плазме не определяется, либо его концентрация составляет 0,05–0,1 нг/мл. В нормальной физиологии единственная роль, установленная для прокальцитонина, — роль предшественника кальцитонина. В норме кальцитонин регулирует метаболизм костной ткани и кальция, ингибируя резорбцию кости остеокластами. Прокальци-

тонин не обладает гормональной активностью, он вырабатывается нейроэндокринными клетками щитовидной железы, в печени, легких, а при развитии воспаления — в лейкоцитах. Установлено, что главными и наиболее мощными стимуляторами выработки прокальцитонина являются бактерии и эндотоксины. Синтез прокальцитонина регулируется провоспалительными цитокинами и усиливает системный воспалительный ответ [11].

Повышение уровня прокальцитонина в сыворотке крови > 2 нг/мл свидетельствует о тяжелой бактериальной инфекции. У подавляющего большинства пациентов с вирусной инфекцией и местной бактериальной инфекцией или бактерионосительством сывороточный уровень прокальцитонина не превышает 0,5 нг/мл [12]. У больных с различными аутоиммунными заболеваниями (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, ювенильный ревматоидный артрит, аутоиммунная гемолитическая анемия, дерматомиозит, системная красная волчанка, склеродермия), не осложненными тяжелой бактериальной инфекцией, прокальцитониновый тест отрицателен [13].

Большое значение имеет динамическое определение уровня прокальцитонина крови для оценки эффективности лечения инфекции антибактериальными препаратами. В этом случае показателем эффективности лечения служит снижение уровня прокальцитонина в 2 и более раза в течение нескольких дней, по сравнению с показателем до начала лечения. Также динамическое исследование уровня прокальцитонина крови целесообразно у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений — после обширных операций, травм, на фоне иммуносупрессивной терапии [14].

Первоначально прокальцитонин привлек внимание исследователей как возможный маркер злокачественных новообразований. В последующем были опубликованы результаты клинического исследования прокальцитонина как маркера бактериальной инфекции у детей при развитии синдрома системного воспалительного ответа. Выявлено, что у пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями (сепсис, пневмония, менингит и др.) уровень сывороточного прокальцитонина составлял от 6 до 53 нг/мл и при назначении адекватной антибактериальной инфекции быстро снижался. У подавляющего большинства пациентов с вирусными и у всех пациентов с локальными бактериальными инфекциями или бактерионосительством уровень прокальцитонина в сыворотке крови не превышал 1,5 нг/мл. У всех детей без признаков инфекций сывороточный уровень прокальцитонина не превышал 0,1 нг/мл. Полученные данные свидетельствуют о высокой диагностической и прогностической ценности определения сывороточного уровня прокальцитонина как лабораторного маркера бактериальной инфекции.

В 1996 г. компанией BRAHMS Diagnostical GmbH (Германия) были предложены методы исследования концентрации прокальцитонина [12]. Для экспресс-диагностики применяется полуколичественный иммунохроматографический метод определения уровня прокальцитонина в плазме или сыворотке — BRAHMS PCT-Q. Тест представляет собой плашку с лункой для сыворотки пациента и окошко с двумя полосками — опытной и контрольной. В тесте используется два типа антител: моноклональные, конъюгированные с коллоидным золотом — «трейсер» и поликлональные антитела — твердая фаза. Сыворотка

помещается в лунку с помощью прилагающейся пипетки, и молекулы прокальцитонина образуют с «трейсером» комплекс антиген-антитело, который диффундирует в зону опытной полоски, где связывается с твердой фазой. Если концентрация прокальцитонина составляет 0,5 нг/мл и более, опытная полоска краснеет, и интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации прокальцитонина. Сравнение интенсивности окрашивания опытной полоски с референсным рядом позволяет получить 4 варианта значений: до 0,5 нг/мл, от 0,5 до 2 нг/мл, от 2 до 10 нг/мл и более 10 нг/мл. Достоинствами экспресс-теста являются простота в использовании, отсутствие необходимости в дополнительном оборудовании и расходных материалах. Длительность исследования — 30 минут. Недостатки — только 4 варианта ответа и невозможность отслеживать динамику прокальцитонина.

Для точного количественного определения уровня прокальцитонина применяют тест BRAHMS PCT LIA, проводящийся при помощи неавтоматического люминометра. Для данного теста используются два типа моноклональных антител с разными участками прокальцитонина: одни имеют люминисцентную метку, другие фиксированы на стенке пробирки. Молекулы прокальцитонина из сыворотки связываются с антителами, и люминисцентная метка фиксируется на стенке пробирки. После окончания реакции через 60–75 мин из пробирки удаляют оставшиеся свободные антитела и добавляют реагент, индуцирующий люминисцентный сигнал, который регистрируется на приборе. Затем по стандартной кривой рассчитывают концентрацию прокальцитонина, которая прямо пропорциональна интенсивности полученного сигнала. Достоинствами данного метода являются количественное измерение в широком диапазоне от 0,1 до 500 нг/мл и более, низкая погрешность (менее 0,1 нг/мл) и возможность объективно оценить динамику уровня прокальцитонина. К недостаткам метода можно отнести необходимость в специальном оборудовании и расходных материалах, необходимость специальной подготовки персонала и длительность исследования около 2 ч.

В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН используются оба метода определения уровня прокальцитонина. При необходимости быстрого получения результата используется экспресс-тест. Для точного определения сывороточного уровня прокальцитонина, оценки тяжести состояния, эффективности проводимой антибактериальной терапии применяется иммунолюминиметрический тест.

Данные, полученные при использовании экспресс-теста были представлены нами ранее [15]. В настоящей публикации мы представляем клинический пример определения сывороточного уровня прокальцитонина для назначения оптимальной схемы лечения пациенту с системным вариантом ЮРА, развившимися бактериальными и аллергическими осложнениями на фоне проводимой терапии.

Больная 3., 11 лет, поступила в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН 21.04.2008 г. с жалобами на лихорадку до 39°C, слабость, обильную, зудящую мелкопятнистую сыпь на лице, туловище, конечностях, припухлость в коленных суставах.

Из анамнеза известно, что девочка больна с сентября 2002 г. Заболела остро, когда после ревакцинации про-

тив эпидемического паротита отмечалось повышение температуры до 38–39°C, слабость, развился артрит левого голеностопного сустава. Ребенок госпитализирован по месту жительства. Суставной синдром прогрессировал: развился артрит левого коленного, левого лучезапястного суставов. При обследовании в клиническом анализе крови выявлялся лейкоцитоз до $25,0 \times 10^9/\text{л}$ (со сдвигом лейкоцитарной формулы до 78% сегментоядерных нейтрофилов), анемия — гемоглобин 77 г/л, ускорение СОЭ до 60 мм/ч, повышение сывороточного уровня СРБ (++) . Отмечались явления кардита (дилатация левого желудочка, снижение фракции выброса, субэндокардиальная гипоксия миокарда). Исключались инфекционные, гематоонкологические процессы. В результате проведенного обследования верифицирован диагноз: системный вариант ЮРА. Девочке назначена терапия глюкокортикоидными гормонами — преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки, метотрексат в дозе 5 мг в неделю. Девочка получала антибактериальную терапию, проводилась симптоматическая терапия кардита. Состояние улучшилось, перестала лихорадить, купирован суставной синдром.

На фоне снижения дозы пероральных глюкокортикоидов отмечались обострения заболевания, купированные внутрисуставным введением глюкокортикоидных гормонов. Девочке неоднократно проводились курсы инфузий нормального человеческого внутривенного иммуноглобулина и антибактериальной терапии в связи с рецидивирующими гнойными инфекциями.

Очередное обострение заболевания развилось в июне 2007 г. на фоне отмены преднизолона. Отмечалось повышение температуры тела до 39,2°C, появление пятнисто-папулезной сыпи, регистрировались признаки перикардита. У девочки выявлялись очаги гнойной инфекции — гайморит, пневмония. Проводилось лечение нормальным человеческим внутривенным иммуноглобулином, антибактериальными препаратами. В связи с явлениями кардита получала сердечные гликозиды. На фоне проводимой терапии развился синдром цитолиза, о чем свидетельствовало повышение сывороточного уровня аминотрансфераз более чем в 10 раз. Девочка консультирована гепатологом, состояние расценено как лекарственный гепатит. В связи с тяжестью состояния вновь назначен преднизолон в дозе 20 мг/сут. Явления перикардита и гепатита купированы, сохранился ограниченный полиартикулярный суставной синдром.

С сентября 2007 г. девочка наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН. Клинический диагноз: «Юношеский артрит с системным началом. Активность 3 ст. Рентгенологическая стадия 1. Функциональный класс 2». Учитывая клинический вариант болезни, высокую активность заболевания, гормонозависимость и необходимость отмены глюкокортикоидных гормонов, ребенку назначена комбинированная иммуносупрессивная терапия: пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю в течение 8 нед и циклоспорином дозе 4,3 мг/кг массы тела в сутки. На фоне проводимой терапии состояние девочки стабилизировалось, перестала лихорадить, купировался суставной синдром, начато постепенное снижение дозы преднизолона.

В феврале 2008 г. состояние вновь ухудшилось, что связывалось со снижением дозы глюкокортикоидов. Девочка госпитализирована по месту жительства. В стациона-

ре ребенку одновременно было назначено 7 препаратов: метилпреднизолон в дозе 15 мг/кг массы тела на введение, метотрексат в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю, проведено 5 внутривенных инфузий, циклоспорин в дозе 4,5 мг/кг массы тела в сутки, ванкомицин 40 мг/кг массы тела в сутки, амикацин в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки, диклофенак в дозе 100 мг в сутки, нимесулид в дозе 100 мг в сутки. Несмотря на проводимую терапию, сохранялись ежедневные подъемы температуры до 39°C, явления артрита коленных, голеностопных суставов, появилась сыпь. По экстренным показаниям девочка госпитализирована в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН 21.04.2008 г.

При поступлении состояние расценивалось как тяжелое. Больная лихорадила до 39°C. При осмотре обращали на себя внимание обильные мелкопятнистые высыпания на туловище, конечностях, сливного характера на лице, ладонях и стопах. Отмечались выраженные явления интоксикации — «тени» под глазами, сероватая окраска кожных покровов, свободных от сыпи. В зеве катаральных явлений не было. При аускультации в легких выслушивалось везикулярное дыхание, которое проводилось симметрично во все отделы, хрипов не было, ЧДД — 24 в минуту. Тоны сердца — звучные, ритмичные, ЧСС — 120 уд/мин, АД — 100/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступала из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка не пальпировалась. При этом данных по обострению системных проявлений ЮРА не было, суставной синдром проявлялся умеренными экссудативно-пролиферативными изменениями в левом голеностопном и коленном суставах, ограничением и болезненностью крайних движений.

Анализ анамнеза и осмотра свидетельствовал о том, что тяжесть состояния, скорее всего, определялась не обострением основного заболевания, а последствиями одновременного применения большого количества лекарственных препаратов. Развитие признаков системной воспалительной реакции заставляло задуматься о возможных инфекционных осложнениях, что подтвердилось результатами экспресс-теста BRAHMS PCT-Q. Уровень прокальцитонина был более 2 нг/мл, что свидетельствовало о развитии бактериальной инфекции. В план обследования были включены бактериологические, серологические методы исследования для поиска возможного источника инфекции, количественное определение уровня прокальцитонина в сыворотке крови.

В клиническом анализе крови от 21.02.08 г. была выявлена анемия, эритропения (гемоглобин — 84 г/л, эритроциты — $2,79 \times 10^{12}$), лейкопения со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (лейкоциты — $4,7 \times 10^9$, из них палочкоядерные нейтрофилы — 15%, сегментоядерные — 72%, лимфоциты — 8%, моноциты — 5%), повышение СОЭ до 57 мм/ч.

В биохимическом анализе крови отмечалось повышение сывороточного уровня мочевины до 7,4 ммоль/л (норма 2,5–6,4 ммоль/л).

У больной были значительно повышены концентрации всех иммуноглобулинов в сыворотке крови: класса IgG — 1360 мг% (норма — 1035–1100 мг%), класса IgM — 217 мг% (норма — 90–111 мг%), класса IgA — 353 мг% (норма — 143–149 мг%) и сывороточная концентрация СРБ — 34,4 мг% (норма — до 0,8 мг%).

В общем анализе мочи от 21.04.2008 г. выявлялась протеинурия — белок 0,3 г/л, умеренная лейкоцитурия — лейкоциты 6–8 в поле зрения. В анализе мочи по Аддису протеинурия до 0,3 г/сут, выраженная лейкоцитурия — лейкоциты 36 млн (норма — до 2 млн.)

Методом РНГА были выявлены антитела класса IgG к сальмонеллам в титре 1:640 (диагностический титр выше 1:80).

Бактериологическое исследование крови, мочи, носоглоточной слизи роста микрофлоры не выявил.

Сывороточный уровень прокальцитонина, определенный люминометрическим методом (BRAHMS PCT LIA) от 21.04.2008 г. составил 4,82 нг/м (норма до 0,25 нг/мл). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, эхографическое исследование сердца, компьютерная томография органов грудной клетки патологии не выявили.

Таким образом, данные клинической картины болезни (лихорадка до фебрильных цифр, сопровождающаяся гипохромной анемией, эритропенией, лейкопенией, выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево до 15% палочкоядерных нейтрофилов, значительным ускорением СОЭ, повышением сывороточной концентрации СРБ, лейкоцитурией и высоким титром антител к сальмонеллам) свидетельствовали о развитии системной воспалительной реакции, обусловленной развитием тяжелой бактериальной инфекции. Это подтверждалось повышением уровня прокальцитонина до 4,82 нг/мл. Обильная мелкопятнистая сыпь, сопровождавшаяся зудом, свидетельствовала о развитии токсико-аллергической реакции на фоне массивной лекарственной терапии. При этом обострение основного заболевания было нетяжелым и проявлялось умеренными воспалительными изменениями в 2 суставах.

Развитие токсико-аллергической реакции являлось основанием для отмены всех препаратов. Однако наличие подтвержденной островоспалительной реакции бактериальной этиологии в условиях иммуносупрессивной терапии было прямым показанием для проведения антибактериальной терапии. Девочке было начато лечение цефтриаксоном в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки и амикацином в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки внутривенно. На фоне введения цефтриаксона усилилась аллергическая реакция в виде появления уртикарной сыпи, затруднения дыхания. Препарат был отменен, назначен меропенем в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки внутривенно. Учитывая развитие аллергических реакций, угрозу рецидива системных проявлений основного заболевания и развития синдрома активации макрофагов, девочке проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном из расчета 7 мг/кг массы тела на введение.

При контрольном исследовании сывороточного уровня прокальцитонина 22.04.2008 г. (через 24 ч от начала антибактериальной терапии) отмечалось снижение его уровня до 2,61 нг/мл, что свидетельствовало об эффективности лечения, несмотря на то, что девочка продолжала лихорадить. У ребенка сохранялись проявления токсико-аллергической реакции, проявляющиеся гиперемией лица, гиперестезией кожи, обильной пятнисто-папулезной, зудящей сыпью, вновь отмечен подъем температуры тела до 40°C, развитие артралгий в суставах рук и ног.

В клиническом анализе крови от 23.04.2008 г. сохранялась анемия и эритропения (гемоглобин — 71 г/л, эрит-

ПКТ

(прокальцитонин)

роциты — $2,45 \times 10^{12}$), число лейкоцитов увеличилось до $6,4 \times 10^9$, нормализовалась лейкоцитарная формула (палочкоядерные нейтрофилы — 0%, сегментоядерные — 68%, лимфоциты — 28%, моноциты — 4%), тромбоциты — 222×10^9 , СОЭ — 57 мм/ч.

В биохимическом анализе крови от 23.04.2008 г. показатели в пределах нормы.

Сывороточный уровень прокальцитонина снизился до 0,97 нг/мл.

У ребенка доминировала токсико-аллергическая реакция. В связи с этим доза метилпреднизолона для внутривенного введения была повышена до 10 мг/кг/ массы тела на введение. Сыпь сохранялась, она носила сливной характер, распространилась на лицо конечности, отмечался выраженный зуд.

К пятому дню терапии (28.04.2008 г.) нормализовалась температура тела. Сывороточный уровень прокальцитонина составил 0,2 нг/мл. В анализе мочи по Аддису белок не определялся, число лейкоцитов составило 1 млн (норма — до 2 млн). Нормализация сывороточного уровня прокальцитонина свидетельствовала об эффективности антибактериальной терапии, что подтверждалось клиническими и лабораторными данными — нормализацией температуры тела, числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, санацией мочи. Учитывая то, что у ребенка сохранялась выраженная токсико-аллергическая реакция и была купирована острая воспалительная реакция, антибактериальные препараты были отменены. В связи с сохраняющимися высыпаниями было проведено 4 сеанса плазмафереза (28.04, 29.04, 30.04, 02.05). На фоне лечения состояние улучшилось, постепенно исчезли сыпь и кожный зуд. Сывороточный уровень прокальцитонина в течение всего времени наблюдения оставался стабильным и не превышал 0,2 нг/мл. В анализах крови отмечалось повышение уровня гемоглобина, нормализация числа лейкоцитов, снижение СОЭ. Показатели общего анализа мочи были в пределах нормы.

Успешное лечение бактериальной инфекции и токсико-аллергической реакции дало возможность возобновить иммуносупрессивную терапию циклоспорином в дозе 4,5 мг/кг массы тела в сутки и метотрексатом из расчета 15 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно. Постепенно был отменен метилпреднизолон для внутривенного введения.

При контрольном обследовании в клиническом анализе крови от 19.05.2008 г.: гемоглобин — 104 г/л, эритроциты — $3,57 \times 10^{12}$, лейкоциты — $18,2 \times 10^9$, из них палочкоядерные нейтрофилы — 2%, сегментоядерные — 82%, лимфоциты — 10%, моноциты — 3%, тромбоциты — 361×10^9 , СОЭ — 6 мм/ч.

Биохимические показатели от 19.05.2008 г. — в пределах возрастной нормы.

Общий анализ мочи от 19.05.2008 г. — без патологических изменений.

Сывороточный уровень прокальцитонина — 0,1 нг/мл. После возобновления иммуносупрессивной терапии и проведения контрольных исследований анализов крови, мочи, уровня прокальцитонина ребенок был выписан домой под наблюдение педиатра по месту жительства.

Анализ представленного клинического случая показал, что у ребенка с системным вариантом ЮРА, получающего иммуносупрессивную, массивную антибактериальную терапию, высокие дозы НПВП, отмечалось развитие системной воспалительной реакции. Она проявлялась лихо-

Под контролем прокальцитонина
успешная терапия тяжелой
бактериальной инфекции и сепсиса

Своевременно поставленный диагноз -
верная тактика лечения

- Быстрая диагностика
в любое время
в любом госпитале
- Мониторинг течения заболевания
- Оценка эффективности терапии

В России зарегистрированы:
Полуколичественный экспресс-тест
BRAHMS PCT – Q

Количественные тесты:
– Иммунолюминиметрические тесты
BRAHMS PCT LIA и BRAHMS PCT sensitive LIA
– Иммунофлуоресцентный тест
BRAHMS PCT KRYPTOR




B · R · A · H · M · S

B·R·A·H·M·S Aktiengesellschaft
Neuendorfstr. 25 · 16761 Hennigsdorf/Germany
Phone: +49-3302-883-0 · Fax: +49-3302-883-100 · E-Mail: brahms@brahms.de
Internet: www.brahms.de · www.procalcitonin.com · www.kryptor.net

Эксклюзивный дистрибьютор в России:
ООО "Медикана Фарм". Тел./факс: (495) 937 21 26, 980 78 53.
E-Mail: medicana@concord.ru

радкой до 39°C, тахикардией, лейкопенией, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышением сывороточной концентрации СРБ и была обусловлена в первую очередь развитием генерализованной бактериальной инфекции в условиях применения высоких доз иммунодепрессантов. Об этом свидетельствует массивная лейкоцитурия, высокий титр антител к сальмонеллам и повышение уровня прокальцитонина до 4,82 нг/мл. На фоне неоправданного назначения 7 препаратов (метилпреднизолона, метотрексата, циклоспорина, амикацина, ванкомицина, диклофенака и нимесулида) у ребенка развилась тяжелая токсико-аллергическая реакция. При этом активность основного заболевания была невысокой.

Девочка поступила в отделение в тяжелом состоянии, где был выставлен диагноз нейтропенический сепсис, подтвержденный повышением сывороточного уровня прокальцитонина. Развитие сепсиса на фоне иммуносупрессивной терапии было показанием для проведения антибактериальной терапии, несмотря на токсико-аллергическую реакцию. Лечение проводилось под контролем сывороточной концентрации прокальцитонина. Снижение уровня прокальцитонина в 2 раза наблюдалось уже

через сутки от начала антибактериальной терапии, что свидетельствовало о ее эффективности.

Учитывая нормализацию показателей анализа мочи, а также уровня прокальцитонина (его уровень составил 0,2 нг/мл), антибактериальные препараты были отменены на пятый день от начала лечения.

Под контролем сывороточной концентрации прокальцитонина и показателей клинического анализа крови и мочи, биохимических показателей крови была возобновлена иммуносупрессивная терапия. В удовлетворительном состоянии девочка была выписана домой.

Таким образом, представленный клинический случай позволяет сделать вывод, что использование прокальцитонинового теста, особенно количественного, в ежедневной практике врача-ревматолога позволяет провести дифференциальный диагноз между инфекционным и аутоиммунным характером развившейся системной воспалительной реакции и вовремя начать этиотропную и/или патогенетическую терапию, а также оценить тяжесть инфекционного процесса, эффективность проводимой антибактериальной терапии уже в течение первых суток от начала лечения, определить оптимальную длительность курса лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Ревматические болезни у детей: проблемы и пути их решения // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 7–11.
2. Deborah P.M., Symmons // XIV EULAR Congr.Rheumatol. — Glasgow, 6–11 June 1999. — Speakers abstracts abst. 1. — P. 1.
3. Логинова Е.Ю. Взгляд ревматолога интерниста на терминологию классификацию и нозологическую диагностику ювенильного артрита // Научно-практическая ревматология. — 2001. — № 2. — С. 21–30.
4. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит, терапевтические проблемы // Врач. — 1999. — № 5. — С. 7–11.
5. Вест С.Д. Секреты ревматологии — М. — СПб., 1999. — С. 768.
6. Gilliland W.R. Prophylactic use of antibiotics and immunization in patient with SLE // Ann. of the Rheum. Dis. — 2002. — V. 61. — P. 623–625.
7. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine // Chest. — 1992. — V. 101, № 6. — P. 1644–1655.
8. Gramm H.J., Hannemann L., Reinhart K. Sepsis: a conception in change. Possibilities and limitation of diagnosis based on clinical criteria // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1995. — V. 120, № 14. — P. 498–502.
9. Rangel-Frausto M.S., Pitter D., Costigan M. et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study // JAMA. — 1995. — V. 273, № 2. — P. 117–123.
10. Baquero F., Fernandes-Jorge A., Vicente M.F. et al. Diversity analysis of the human faecal flora: a simple method of based on bacterial morphotypes // Microb. Ecol. Heals Dis. — 1998. — V. 1, № 1. — P. 101–108.
11. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бражник Т.Б. и др. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии // Вестник интенсивной терапии. — 2003. — Т. 1, № 2.
12. Клиническое применение прокальцитонина для диагностики и мониторинга сепсиса. — Руководство BRAHMS. — 2004. — С. 24.
13. Korcsowski B., Kovalczyk J.R., Biiark M. Concentration of procalcitonin and C-reactive protein in serum and erythrocyte sedimentation rate in active autoimmune disease in children // Pol Merkur Lecarski. — 2003. — V. 15, № 86. — P. 155–157.
14. Белобородова Н.В., Попов Д.А., Шаталов К.В. Заместительная иммунотерапия под контролем теста на прокальцитонин. В кн.: Бактериальные инфекции в стационаре: поиск новых решений. — НЦСХХ им. А.Н. Бакулева, 2005. — С. 138–144.
15. Чомахидзе А.М., Алексеева Е.И. Прокальцитониновый тест в дифференциальной диагностике синдрома аллергосепсиса // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 42–47.

В Москве прошел Всемирный день борьбы с артритом

12 ОКТЯБРЯ ВО МНОГИХ СТРАНАХ МИРА ОТМЕЧАЕТСЯ ДЕНЬ БОРЬБЫ С АРТРИТОМ. В ЭТОМ ГОДУ ВПЕРВЫЕ ЭТОТ ДЕНЬ ОТМЕТИЛИ И В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. 10 ОКТЯБРЯ, В НАУЧНОМ ЦЕНТРЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАМН ПРИ ПОДДЕРЖКЕ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «ВОЗРОЖДЕНИЕ» (СОДЕЙСТВИЕ ДЕТЯМ-ИНВАЛИДАМ, СТРАДАЮЩИМ РЕВМАТИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ) ПРОШЕЛ ДЕТСКИЙ ПРАЗДНИК, ДЕВИЗ КОТОРОГО «МЫСЛИ ПОЗИТИВНО!». СОГЛАСНО ОФИЦИАЛЬНОЙ СТАТИСТИКЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗАРЕГИСТРИРОВАНО БОЛЕЕ 50 000 БОЛЬНЫХ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ. ЦЕЛЮ ПРАЗДНИКА СТАЛО ПРИВЛЕЧЕНИЕ ВНИМАНИЯ ОБЩЕСТВЕННОСТИ, ОРГАНОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОРГАНОВ ВЛАСТИ К ИХ ПРОБЛЕМАМ.

Всемирный день борьбы с артритом начался с пресс-конференции, в которой приняли участие: академик РАМН, профессор, председатель Исполкома Союза педиатров России, директор НЦЗД РАМН А.А. Баранов; д.м.н., профессор, заместитель директора НЦЗД РАМН по науке, директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Л.С. Намазова; д.м.н., профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД РАМН Е.И. Алексеева; президент Межрегиональной общественной организации содействия детям-инвалидам, страдающим ревматическими болезнями, «Возрождение» М.В. Задорина.

Академик **А.А. Баранов** во время встречи с журналистами отметил, что существует множество проблем, часть которых уже решена. Но есть те, которые еще предстоит решить, в том числе и на государственном уровне (речь идет о совершенствовании законодательства в области здравоохранения). Это потребует от союза врачей-педиатров и родителей маленьких пациентов титанических усилий.

Заведующая ревматологическим отделением, профессор **Е.И. Алексеева:** «В настоящее время проблемам детской ревматологии со стороны органов здравоохранения, общественности и средств массовой информации внимания уделяется мало. Они практически не освещаются в прессе, несмотря на их серьезность. Инвалидизация при ревматических болезнях у детей, особенно при ревматоидном артрите, развивается в первые 10 лет болезни. Если мы представим себе, что ребенок заболел в возрасте полутора–двух лет, то надо понимать, что к 10 годам он станет абсолютным инвалидом. Кроме того, ревматоидный артрит, как наиболее часто встречающаяся и самая тяжелая ревматическая болезнь у детей, отрицательно влияет на рост ребенка. Низкорослость у таких детей развивается еще и от бесконтрольного лечения глюкокортикостероидами. Более того, эти больные отстают и в половом развитии. В возрасте 15 лет они выглядят как 7–8 летние дети. Они настолько отличаются внешним видом от сверстников, что это становится для них травмирующим фактором.

Очень много проблем у детей с ревматическими болезнями и с присвоением инвалидности. К сожалению, в части получения бесплатных лекарственных препаратов у нас все зависит от этого. Согласно существующим постановлениям, дети и инвалиды должны быть обеспечены бесплатными препаратами. Но на практике все далеко не так. В наше время ревматология шагнула далеко вперед. Появились новые препараты, которые позволяют ребенку не стать инвалидом. Он может пролечиться ими и выглядеть как здоровый ребенок. Проблема в том, что именно по этой причине, когда он приходит на комиссию, ему не присваивают инвалидность. Ведь он не отличается от здоровых детей! Хотя на самом деле его здоровый вид — это лекарственная ремиссия и чтобы удержать это состояние дети должны постоянно принимать довольно дорогие препараты. Большинство родителей из-за низкого уровня своих доходов не могут их купить. Дети перестают их получать, у них развивается тяжелое обострение, они быстро инвалидизируются, им вновь присваивается инвалидность и после этого они опять имеют право на бесплатные лекарственные препараты и все положенные льготы.

Существуют трудности с выдачей препаратов детям-инвалидам, даже когда они имеют на это право. Ряд лекарств им не выдается, а ряд заменяется на дженерики (аналоги). Проблема в том, что дженерики в большинстве своем не соответствуют оригинальному препарату по содержанию активного вещества и там больше примесей, которые могут вызвать токсические реакции. Использование дженериков приводит к тяжелым последствиям — поражению печени, почек, костного мозга. В таком состоянии дети поступают к нам в ревматологическое отделение, и мы, возвращая им оригинальные препараты, добиваемся той ремиссии, которая была получена до назначения дженериков.

Одна из сложных социальных проблем, которая сопровождает все тяжелые болезни, — это уход отцов из семьи. Когда ребенок тяжело заболевает, мать вынуждена увольняться с работы и зачастую много времени находится в стационаре. Все заботы по обеспечению семьи ложатся на плечи отца. К сожалению, многие наши мужчины этого



Слева направо: волонтер общества «Возрождение» О. Тарасов; директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, профессор Л.С. Намазова; директор НЦЗД РАМН, академик РАМН А.А. Баранов; заведующая ревматологическим отделением НЦЗД РАМН, профессор Е.И. Алексеева.

не выдерживают. Социологическое исследование среди матерей детей с ревматическими болезнями показало, что 25% их семей — неполные. Но если эти больные будут получать достойное лечение, которое обеспечит им ремиссию и предотвращение инвалидности, есть шанс сохранить семьи и значительно уменьшить расходы государства на больничные листы.

Два года назад была подготовлена концепция Федерально-целевой программы «Ревматические болезни», которая до настоящего времени не находит должной поддержки, а дети и взрослые с ревматическими болезнями надлежащим образом не финансируются. Эта программа была доложена на бюро Отделения клинической медицины РАМН, на президиуме РАМН и на заседании Комитета по здравоохранению и социальному развитию Государственной Думы академиками А.А. Барановым и Е.Л. Насоновым. Но, тем не менее, подвижек нет.

Со своей стороны мы стараемся сделать для детей с ревматическими болезнями все возможное. В Научном центре здоровья детей организовано уникальное отделение на 50 коек — это самое большое отделение в стране, здесь 95% детей — те, кто приехал к нам из регионов России от Владивостока до Калининграда. Сюда госпитализируются дети со всеми ревматическими болезнями, в том числе и самый тяжелый контингент, от которого все отказываются — это дети, которые поступают с помощью санавиации по экстренным показаниям. Фактически, если ребенок очень тяжелый, то между обращением к врачу и госпитализацией в наш центр может пройти один день.

В нашем отделении накоплен уникальный опыт применения нового поколения противоревматических препаратов. Речь идет о биологических агентах, которые получают генно-инженерным путем. 200 с лишним наших пациентов лечились этими препаратами. Применение биологических

агентов изменило жизнь больных ревматоидным артритом и позволяет добиться ремиссии у 60–90% пациентов в зависимости от срока назначения препаратов. Такого опыта лечения нет нигде в мире.

Возможности Научного центра здоровья детей позволяют лечить самый тяжелый контингент детей, который многие считают безнадежным. Уникальность нашего центра заключается в создании полного цикла лечения детей с ревматическими (и не только) болезнями. От лекарственной терапии на самом высоком уровне, реабилитационных мероприятий (так как много детей инвалидизированы) с применением уникальной аппаратуры и до хирургического лечения, включая протезирование суставов. Таким образом, у нас созданы все этапы оказания высокоспециализированной помощи детям с ревматическими болезнями.

Президент Межрегиональной общественной организации содействия детям-инвалидам, страдающим ревматическими болезнями, «Возрождение» **М.В. Задорина:** «Родителям, у которых ребенок — инвалид, приходится очень тяжело. В одиночку с такой проблемой не справиться, поэтому мы, родители, решили объединиться в общество. Наша задача — помочь родителям, детям, врачам. Мы не коммерческая организация, мы — группа родителей, объединенных одним горем и одной целью — помочь своим детям, поддержать друг друга. Мы благодарны руководству Научного центра здоровья детей, поддержавшего нашу инициативу проведения такого мероприятия, и актерам, которые приехали и устроили настоящий праздник для наших детей».

Профессор **Намазова Л.С.** подробно рассказала о реабилитационном центре, входящем в состав НЦЗД РАМН. В свое время мы столкнулись с нехваткой восстановительных технологий. Предположим, пациенту с ревматоидным артритом подобрали лечение, у него закончился



болевой период. Дальше надо, соответственно, разрабатывать сустав, а мы этого не могли делать. Тренажеров для суставов у нас вообще не было. Стало очевидно, что в нашем цикле лечения отсутствует еще одно очень важное звено — то, что в советской системе здравоохранения выполнялось учреждениями санаторно-курортного лечения и которое было утеряно с развалом СССР. Да и, если честно, новые реалии вряд ли позволят многим среднестатистическим родителям ездить с детьми в санаторий. Стало совершенно понятно, что если мы хотим закончить полный цикл обследования, лечения и восстановления здоровья ребенка, мы должны дать возможность организму (а детский организм имеет потрясающие компенсаторные

возможности) пройти восстановительное лечение. Тогда встал вопрос о строительстве дополнительного реабилитационного центра.

Дети, с которыми мы проводим реабилитационные программы, имеют, как правило, болезни опорно-двигательного аппарата. У нас для них есть специально созданное отделение восстановительного лечения. Для каждого больного формируется индивидуальная восстановительная программа. Также у нас есть программы для детей с болезнями перинатального периода. Многие из них прекрасно восстанавливаются после прохождения курса. Есть у нас отделение для детей с аллергическими болезнями и болезнями кожи, нервной системы, в частности для детей с церебральным параличом. Сенсорная комната работает для всех групп больных. Эта процедура назначается всем детям, проходящим психологическую реабилитацию, так как без нормализации психологического состояния невозможно добиться хороших результатов при проведении физической реабилитации. Занятия в сенсорной комнате назначаются вместе с работой психолога. Хочу подчеркнуть, у нас проводится комплексная реабилитация.

Александр Александрович Баранов очень много работал, разрабатывая новую концепцию создания реабилитационного центра. Мы специально посетили израильские и германские медицинские центры, где традиционно хорошо развита реабилитация. Прежде чем выбрать оборудование для центра, мы в течение нескольких лет посещали медицинские выставки для того, чтобы изучить последние разработки в области оборудования и технологии, чтобы применить их в нашем реабилитационном центре. И только после того, как вся эта информация была проанализирована и систематизирована, мы разработали свою собственную схему, представляющую из себя замкнутый цикл. Другими словами, на реабилитацию приходят только те пациенты, которые уже прошли диагностику и лечение, а не так, что не диагностированный пациент сразу направляется на восстановительное лечение.

Наш центр — государственное учреждение, построенное на государственные деньги. Это как раз то, что многих иностранцев просто вводит в шоковое состояние. Мало кто верит, что государственное учреждение может быть так построено, так оснащено и может иметь такие возможности.

У нас уже функционирует отделение ортопедии и травматологии, в котором делаются очень сложные реконструктивные операции на позвоночнике и на суставах. Мы организовали новое отделение для того, чтобы шире использовать эндопротезирование суставов. Это, конечно, в основном касается подростков, но надо сказать, что наши хирурги проявили смекалку, и покупают для наших подростков протезы, разработанные для взрослых корейских и японских пациентов. При этом, учитывая их рост и рост наших подростков, как раз получается, что их взрослые протезы очень хорошо подходят нашим подросткам. У многих пациентов ревматологического отделения появляется новый шанс вернуться к активной жизни. Особенно тем, кто не был вовремя пролечен современными лекарственными средствами, эффективными и безопасными, а лечился старыми и небезопасными препаратами.

Одновременно с пресс-конференцией, в отделении ревматологии НЦЗД РАМН и в холле реабилитационного центра прошел благотворительный концерт для детей, пациентов Центра. В концерте приняли участие актеры Московского театра клоунады им. Терезы Дуровой, театр драмы и комедии «ФЭСТ», «Академия детского эстрадного искусства». В холле конференц-зала прошла выставка рисунков детей, страдающих ревматическими болезнями.

К.С. Ладодо

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Воспоминания о Сергее Дмитриевиче Носове

Мое знакомство с Сергеем Дмитриевичем Носовым началось в 1959 г., задолго до того, как он, будучи избранным по конкурсу на должность заведующего отделением острых детских инфекций, пришел в Институт педиатрии АМН СССР. И началось это знакомство с изучения его учебника «Детские инфекционные болезни». По этому учебнику училось не одно поколение студентов и молодых врачей: он издавался 5 раз и переведен на многие языки — английский, испанский, китайский и др. В учебнике прекрасно изложены вопросы диагностики, клиники, лечения и профилактики острых детских инфекций. Учебник четко построен, написан прекрасным языком и дает подробную информацию об инфекционных заболеваниях.

Наше очное знакомство состоялось с приходом Сергея Дмитриевича в инфекционную клинику Института педиатрии. Следует сказать, что к этому времени в клинике работали опытные врачи-инфекционисты. Многие сотрудники выбрали здесь научное направление своей работы, придерживались сложившихся традиций; сохранилась научная и человеческая преданность к предыдущему руководителю — А.И. Доброхотовой. Думаю, Сергею Дмитриевичу было нелегко вступать в такой коллектив и руководить им. И тем не менее за короткий срок он сумел слиться с этим коллективом, заслужить его уважение и понимание.

Мы с готовностью трудились под его руководством, с интересом посещали обходы, во время которых особенно ярко проявлялся клинический дар С.Д. Носова. Он очень интересно проводил анализ историй болезней детей, привлекал к дискуссии молодых врачей, спрашивал их мнение. Затем следовало обоснованное заключение.

Совместная работа помогла нам убедиться в прекрасных человеческих качествах Сергея Дмитриевича — его трудолюбии, преданности делу, принципиальности, уважительном отношении к каждому сотруднику, отзывчивости, доброжелательности, высокой эрудированности и чрезвычайной скромности.

С приходом С.Д. Носова в клинику большое развитие получили такие исследования, как изучение острых респираторных заболеваний, особенно методы диагностики, клиники и лечения острых вирусных инфекций, проблемы поствакцинальных осложнений, которые в то время нередко протекали тяжело и требовали разработки актив-

ных методов выхаживания и лечения больных. В связи с этим Сергей Дмитриевич с сотрудниками много занимался рационализацией иммунопрофилактики, совершенствованием схемы календаря прививок.

Моя научная работа в тот период была посвящена нейроинфекциям. Это, безусловно, было сопряжено с клинической работой с тяжело больными детьми, и Сергей Дмитриевич, как опытный инфекционист и прекрасный врач, во многом помогал мне, никогда не отказывая в консультации, приходя подчас в неурочное время (с совещания или заседания Ученого совета). Он всегда очень внимательно относился к больным детям, умел расположить к себе малыша, тактично и убедительно беседовал с родителями.

Моя работа по нейроинфекциям вылилась в дальнейшем в докторскую диссертацию и монографию. Основную роль в их завершении сыграл Сергей Дмитриевич. Он с большим вниманием анализировал каждую главу, давал советы, дискутировал и помогал. Чаще это происходило у него дома, двери которого всегда были открыты для учеников, и благодаря Александре Александровне — его жене, другу и помощнику, атмосфера здесь всегда оставалась уютной и теплой. Надо прямо сказать: если бы не Сергей Дмитриевич, вряд ли бы я закончила эту работу. Но его мягкий подход и в то же время твердая настойчивость повлияли на мое решение. Я это всегда помню и стараюсь к своим ученикам относиться с таким же вниманием, пониманием и заботой, как мой учитель — Сергей Дмитриевич.

Организационные способности С.Д. Носова прежде всего проявлялись в умении работать с нами, тогда еще молодыми научными сотрудниками. Он помогал нам поверить в свои способности, доверял, поручал решение ответственных вопросов, незаметно приучал к самостоятельной деятельности, следил за нашим ростом. Недаром многие научные сотрудники в дальнейшем стали руководителями научных подразделений или возглавили целые научные направления. Надеюсь, Сергей Дмитриевич чувствовал наше доброе отношение и глубокое к нему уважение.

Прошло много лет, как не стало Сергея Дмитриевича Носова, но мы всегда его помним и благодарны судьбе, которая дала нам возможность общаться с этим замечательным человеком.

K.S. Ladodo

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

Memorial of Sergey D. Nosov