

Лечащий Врач

The Practitioner

Медицинский научно-практический журнал № 1 2011

Симпозиум



ПЕДИАТРИЯ

Коллоквиум



УРОНЕФРОЛОГИЯ

- Атопический дерматит у детей и инфекции, осложняющие течение болезни
- Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей
- Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни
- Лактазная недостаточность и нейродиетология • Оссифицирующая прогрессирующая фибродисплазия у детей • Нарушения питания у детей раннего возраста • Персистирующие инфекции хламидийной и микоплазменной этиологии у детей • Внебольничная пневмония у детей
- Функция и выживаемость почечного трансплантата у детей с хроническим гломерулонефритом
- Исследование качества жизни больных на лечении программным гемодиализом и перитонеальным диализом • Влияние производных нейромедиаторных аминокислот на уродинамические показатели детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря

Из практики

- Индивидуальный подход к выбору ингибитора фермента фосфодиэстеразы 5-го типа в отношении сердечно-сосудистой безопасности • Артериальная гипертензия у ребенка с фибромускулярной дисплазией

Клинические исследования

- Применение отечественного противовирусного препарата с позиций доказательной медицины • Эффективность применения молочной смеси у детей первого полугодия жизни • Особенности применения витаминно-минеральных комплексов при аллергических заболеваниях у детей
- Цефиксим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой хронической обструктивной болезни легких и влияние на развитие рецидивов заболевания

Подписные индексы по каталогам: «Пресса России» 38300,
«Почта России» 99479





АРБИДОЛ®

**Препарат
первого выбора
в лечении гриппа
и других ОРВИ с
эффективностью
доказанной
in vitro и in vivo**

Активен в отношении вирусов гриппа А (включая подтипы H1N1, H2N2, H3N2 и H5N1), В и С, респираторно – синцитиального вируса, парагриппа, коронавирусов, аденовирусов, ротавирусов.

Механизм прямого противовирусного действия Арбидола® и низкий риск развития резистентности подтверждены в международных исследовательских центрах.**

Арбидол® сокращает длительность заболевания, уменьшает тяжесть симптомов, снижает риск осложнений.

Эффективность Арбидола® подтверждена результатами клинических исследований, в которые было включено более 14 000 пациентов.*



www.arbidol.ru

*И.А.Ленева Т.А. Гуськова Арбидол – эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ: обзор результатов РМЖ, том 16, № 29, 2008

** I. A. Leneva, R. J. Russell, Y.S. Boriskin, A. J. Hay Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: Implications for the mechanism of anti - influenza action of arbidol. Antiviral Research 81 (2009) 132- 140

The Practitioner Лечащий Врач

№1/11.1.2011

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОРИрина Ахметова, proektlv@osp.ru**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Елена Шварц

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Мария Кирдакова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru<http://www.lvrach.ru>**МАРКЕТИНГ**

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер., д. 8, строен. 3

© 2010 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.Издание зарегистрировано в Государственном
комитете Российской Федерации по печати
25.12.97. Регистрационный номер 016432**Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК**

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева, Алена Балакина

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

ООО «ОСП-Курьер», тел.: (495) 725-4785

Отпечатано в ООО «Богородский
полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 1429

Тираж экзemplаров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все
исключительные (имущественные) права с момента получения
материалов от авторов принадлежат редакции.Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру
и сокращение текстов.Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Полное или частичное воспроизведение или
размножение каким бы то ни было способом материалов,
опубликованных в настоящем издании, допускается только
с письменного разрешения издательства «Открытые Системы».**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications**ПРЕЗИДЕНТ**

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина

ДИРЕКТОР ПО МАРКЕТИНГУ

Елена Сыбачина

Уважаемые коллеги и друзья!

Вот и наступил 2011 год. Каким он будет для нас и наших детей? Хочется верить, что этот год будет ознаменован новыми интересными событиями и встречами.

Как всегда, первый выпуск журнала «Лечащий Врач» в новом году выходит с ведущей темой «Педиатрия». В этом номере вы найдете много интересной и важной информации, но особенно хотела бы обратить ваше внимание на несколько статей: на статью проф. Н.Г.Астафьевой (Саратов): «Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни» и статью проф. Н.А.Геппе (Москва): «Клинические и рентгенологические проявления оссифицирующей прогрессирующей фибродисплазии (ФОП) у детей», а также на статью к.м.н. А.В.Малкоча (Москва) «Функция и выживаемость почечного трансплантата у детей с хроническим гломеруло-нефритом».

Я уверена, что со многими нашими читателями — врачами-педиатрами мы встретимся в феврале на ежегодном Конгрессе педиатров России.

Всех читателей журнала я приглашаю посетить наш сайт, они увидят его «новое лицо». Нам интересно ваше мнение: насколько сайт стал удобнее и информативнее? Пишите или звоните, мы всегда рады вам.

*С уважением,
главный редактор и руководитель
проекта «Лечащий Врач»
Ирина Брониславовна Ахметова*



Редакционный совет

А. А. Баранов, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

А. Л. Верткин, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

В. Л. Голубев, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

И. Н. Денисов, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва

Н. А. Коровина, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва

В. Н. Кузьмин, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва

В. И. Маколкин, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра факультетской терапии № 1, лечебный факультет, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Г. А. Мельниченко, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

Т. Е. Морозова, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова, д. м. н., профессор, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

В. А. Насонова, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва

Е. Л. Насонов, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва

В. А. Петеркова, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

В. Н. Прилепская, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. Е. Ройтберг, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра семейной медицины, РГМУ, Москва

Г. А. Самсыгина, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РГМУ, Москва

В. И. Скворцова, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РГМУ, Москва

В. П. Сметник, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. И. Сторожаков, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РГМУ, Москва

А. Г. Чучалин, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва

Н. Д. Ющук, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии:

М. Б. Анциферов /Москва/

Н. Г. Астафьева /Саратов/

З. Р. Ахмедов /Махачкала/

С. В. Бельмер /Москва/

Ю. Я. Венгеров /Москва/

Н. В. Болотова /Саратов/

Г. В. Волгина /Москва/

Ю. А. Галлямова /Москва/

Н. А. Геппе /Москва/

Т. М. Желтикова /Москва/

С. Н. Зоркин /Москва/

Г. Н. Кареткина /Москва/

С. Ю. Калинин /Москва/

Е. Н. Климова /Москва/

Я. И. Левин /Москва/

М. А. Ливзан /Омск/

Е. Ю. Майчук /Москва/

Д. Ш. Мачарадзе /Москва/

С. Н. Мехтеев /С.-Петербург/

Ю. Г. Мухина /Москва/

Ч. Н. Мустафин /Москва/

А. М. Мкртумян /Москва/

С. В. Недогода /Волгоград/

Г. И. Нечаева /Омск/

Г. А. Новик /С.-Петербург/

В. А. Ревякина /Москва/

Е. Б. Рудакова /Омск/

Т. В. Сологуб /С.-Петербург/

А. И. Синопальников /Москва/

В. М. Студеникин /Москва/

В. В. Смирнов /Москва/

Г. Д. Тарасова /Москва/

Л. Г. Турбина /Москва/

Н. В. Торопцова /Москва/

Е. Г. Филатова /Москва/

Н. В. Чичасова /Москва/

М. Н. Шаров /Москва/

В. Ю. Шило /Москва/

А. М. Шилов /Москва/

Л. Д. Школьник /Москва/

П. Л. Щербаков /Москва/

Л. А. Щеплягина /Москва/

П. А. Щеплев /Москва/

Лечащий Врач

The Practitioner

Основан в 1868 г.

Январь 2011, № 1

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Из практики

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Атопический дерматит у детей и инфекции, осложняющие течение болезни/ А. С. Агафонов, В. А. Ревякина	8
Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей/ Ф. С. Харламова, В. Ф. Учайкин, О. В. Кладова, В. Л. Фомина, А. А. Знаменская, Л. Я. Фетисова	13
Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Д. Ю. Кобзев, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова	21
Лактазная недостаточность и нейродиетология/ В. М. Студеникин, С. Ш. Турсунхужаева, В. И. Шелковский, Т. Э. Боровик, Л. А. Пак	28
Клинические и рентгенологические проявления оссифицирующей прогрессирующей фибродисплазии у детей/ Т. В. Рябова, Н. А. Геппе, Г. В. Михалева, И. Г. Сермягина	31
Нарушения питания у детей раннего возраста/ В. А. Скворцова, Т. Э. Боровик, О. К. Нетребенко	36
Клинико-лабораторная характеристика персистирующих инфекций хламидийной и микоплазменной этиологии у детей/ Ф. Н. Рябчук, З. И. Пирогова	42
Под стекло/ В помощь практикующему врачу	48
Оптимальный выбор терапии при внебольничной пневмонии у детей/ И. К. Волков, Н. А. Геппе, А. Б. Малахов, И. А. Дронов, Ф. И. Кирдаков	50
Функция и выживаемость почечного трансплантата у детей с хроническим гломерулонефритом/ Е. А. Молчанова, А. В. Малкоч, Е. В. Неудачин	54
Исследование качества жизни больных на лечении программным гемодиализом и перитонеальным диализом/ М. И. Крылова, В. М. Ермоленко, Е. В. Шутков, А. В. Малкоч, Н. Н. Филатова	57
Влияние производных нейромедиаторных аминокислот на уродинамические показатели детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря/ С. Н. Зоркин, О. И. Маслова, С. В. Артюхина, С. А. Борисова	61
Индивидуальный подход к выбору ингибитора фермента фосфодиэстеразы 5-го типа в отношении сердечно-сосудистой безопасности/ Л. О. Ворслов, А. М. Фомин, С. Ю. Калинин	64
Артериальная гипертензия у ребенка с фибромускулярной дисплазией, первично трактованной как неспецифический аортоартериит. Клиническое наблюдение/ Г. А. Лыскина, Ю. О. Костина, Е. В. Успенская, Г. М. Рабиева, А. Б. Степаненко	69
Применение отечественного противовирусного препарата с позиций доказательной медицины/ В. И. Петров, С. В. Недогода, И. А. Ленева	71
Эффективность применения молочной смеси у детей первого полугодия жизни/ А. И. Хавкин, Е. С. Кешишан, О. Н. Комарова, Е. Ю. Демкина	80
Особенности применения витаминно-минеральных комплексов при аллергических заболеваниях у детей/ В. А. Ревякина	84
Цефиксим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой хронической обструктивной болезни легких и влияние на развитие рецидивов заболевания. Открытое, проспективное, несравнительное исследование/ И. А. Гучев, Е. В. Сафонова, А. Н. Цой	86
Последипломное образование	92
Предметный указатель за 2010 год	93

Школа диабета

«Санофи-авентис» Россия объявила сегодня о запуске образовательного Интернет-портала для пациентов с сахарным диабетом. Электронная «Школа диабета» является совместным проектом «Санофи-авентис» и Российской диабетической ассоциации (РДА). Цель проекта — предоставить подробную информацию о сахарном диабете, современных методах его лечения.

Электронная «Школа диабета» открывает возможность обучения пациентов управлению заболеванием в формате онлайн. Данная школа курируется специалистами-эндокринологами в рамках Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями на 2007–2011 годы». Новые технологии позволяют адаптировать обучение под персональные нужды человека независимо от его возраста, базовых знаний о заболевании и навыков пользования персональным компьютером.

«Сахарный диабет — хроническое заболевание, приводящее к развитию серьезных осложнений. В России, по данным Государственного регистра, диагноз «сахарный диабет 2-го типа» поставлен 2,8 миллиону пациентов (по состоянию на 01.01.2010 г.). По оценкам экспертов, с учетом недиагностированных случаев это число достигает около 10 миллионов россиян. Данный образовательный проект направлен на улучшение качества жизни людей с сахарным диабетом в России», — сказала профессор В.А.Петеркова, директор Института детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ, президент Российской диабетической ассоциации.

«Забота о пациенте является главным приоритетом «Санофи-авентис». Запуск электронной «Школы диабета» — важный этап в реализации нашей Всероссийской образовательной программы для пациентов с сахарным диабетом «Каждый день — это ваш день!», которая стартовала осенью 2009 года. Мы рады сотрудничеству с Российской диабетической ассоциацией в этом важном для российских пациентов проекте», — сказал Патрик Аганян, глава «Санофи-авентис» в России.

Дети, больные ДЦП, имеют много шансов на полноценную жизнь

В настоящий момент в Москве проживают более 24 тысяч детей-инвалидов, из которых более 4 тысяч — больные детским церебральным параличом. За последние годы качество медицинского обслуживания больных с ДЦП значительно улучшилось, особенно в части методик реабилитации. Тем не менее, главным фактором успешной борьбы с заболеванием остается его своевременное выявление.

По словам главного врача Детской психоневрологической больницы № 18 Департамента

здравоохранения Москвы Татьяны Батышевой, из года в год количество таких детей увеличивается: «Рост числа больных ДЦП связан в первую очередь с различными патологиями, возникающими во время беременности. Многие родители не обследуются до зачатия, а некоторые переносят инфекционные заболевания во время вынашивания. Риск возникновения ДЦП возрастает также и при родовых травмах», — считает Татьяна Батышева.

Детская психоневрологическая больница № 18, ведущее медицинское реабилитационное учреждение России, основана в 1983 году. Основательница больницы, доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ, профессор, невролог Ксения Александровна Семенова не только доказала необходимость строительства специального корпуса для детей-инвалидов, но и стала первооткрывателем в лечении детей с заболеванием центральной нервной системы. Теперь ей 93 года, но она продолжает практиковать, а ее методики используются весь мир.

В настоящее время в больнице получают реабилитационную помощь, консервативное и оперативное лечение дети в возрасте от 7 дней до 18 лет с церебральным параличом, последствиями травм позвоночника и спинного мозга, а также с другими психоневрологическими заболеваниями. Здесь работает единственное в России детское нейрохирургическое отделение, где лечатся пациенты с последствиями травм позвоночника и спинного мозга.

Больница № 18 рассчитана более чем на 400 пациентов и обеспечивает потребности в лечении и реабилитации московских детей. Попасть в клинику может любой москвич по направлению из районной поликлиники. «Все медикаменты и процедуры в больнице абсолютно бесплатны. Все расходы берет на себя столичный Департамент здравоохранения» — отметила Татьяна Батышева.

Также главный врач больницы уверена, что за последнее время медикам удалось добиться значительных результатов в реабилитации ДЦП. «За последние 3 года почти половина всех детей, поступивших к нам в больницу с тяжелыми формами ДЦП, не стали инвалидами. Все они получили и продолжают получать разностороннее лечение, благодаря которому они смогут прожить совсем другую жизнь», — рассказала Татьяна Батышева. Она подчеркнула, что очень важно выявить нарушения на самой ранней стадии развития ребенка: «Если родители обращаются к нам в первый год жизни малыша, его шансы на полноценную жизнь увеличиваются в разы».

«Новартис» подтверждает свою приверженность России

Компания «Новартис» объявила о подписании Меморандума о намерениях с г. Санкт-

Петербургом, подтверждающего ее намерение инвестировать в строительство полномасштабного производственного предприятия в Санкт-Петербурге. Данные инвестиции — это часть общего обязательства в размере 500 миллионов долларов США, которые компания намерена инвестировать в локальную инфраструктуру и ряд совместных инициатив в сфере здравоохранения, запланированных на пятилетний период. Всестороннее партнерство направлено на три ключевые сферы, которые включают локальное производство, партнерства по научным исследованиям и разработкам, а также развитие системы здравоохранения. Подписание Меморандума о намерениях углубляет уже существующее обязательство «Новартиса» стать ведущим партнером в сфере здравоохранения в России при реализации государственной реформы здравоохранения.

«Новартис» осуществляет стратегические инвестиции в России с целью долгосрочного роста. Установление такого сотрудничества показывает наше стремление поддерживать амбициозные цели и задачи российского правительства в области здравоохранения», — говорит Джозеф Хименес, главный исполнительный директор компании «Новартис». «Существующее партнерство с Россией позволяет нам расширить наше присутствие на ключевом быстрорастущем рынке. Приоритетность научно-исследовательских работ и мероприятий в области здравоохранения определена таким образом, чтобы они были максимально сконцентрированы на программах, приносящих наибольшую пользу для российских граждан».

Завод в Санкт-Петербурге будет современным высокотехнологичным фармацевтическим предприятием. На сегодняшний день площадка в Санкт-Петербурге будет значительной инвестицией «Новартиса» в России, способствующей передаче ультрасовременных технологий и знаний на территорию России.

Как только строительство завершится и производство получит необходимые разрешительные документы, предприятие в г. Санкт-Петербурге будет производить как оригинальные лекарственные препараты, так и брендированные высококачественные дженерики. Ожидается, что данная инвестиция будет одной из самых крупных инвестиций «Новартиса» в локальное производство, впоследствии обеспечивающего потребности российского рынка и других стран мира. Строительство должно начаться в 2011 году, и ожидается, что завод будет производить приблизительно 1,5 миллиарда единиц продукции в год. Когда завод выйдет на полную производственную мощность, ожидается, что он обеспечит около 350 рабочих мест для высококвалифицированных российских профессионалов.

Параллельно с созданием собственного производственного предприятия в России «Новартис» планирует расширять свои инвестиции

Актуальный рецепт здорового питания

Беби 1 Премиум

Беби 2 Премиум



Обогащены пребиотиками (ГОС, ФОС)

- Обеспечивают становление и поддержание нормальной микрофлоры кишечника.
- Положительно влияют на моторику желудочно-кишечного тракта и консистенцию стула.
- Улучшают всасывание жизненно важных витаминов, макро- и микроэлементов (железо, кальций, витамин Д).

Обогащены нуклеотидами

- Являются важными защитными факторами грудного молока.
- Служат предшественниками РНК и ДНК – являются основными «строительными белковыми блоками».
- Выполняют роль коферментов во многих обменных процессах, являются универсальными источниками энергии в период активного роста ребенка.
- Оказывают иммуномодулирующую роль, влияют на выработку антител при вакцинации.
- Способствуют созреванию и репарации слизистой оболочки кишечника.

www.bebi.ru

в сотрудничестве в сфере научных исследований и разработок и общественного здравоохранения в партнерстве с российским правительством.

Автономность — это эффективность

Российские главные врачи обсудили возможности и риски перехода ЛПУ на автономную форму хозяйствования.

8 декабря 2010 года в Казанском образовательном центре высоких медицинских технологий состоялась конференция, посвященная обсуждению Федерального закона № 83-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в связи с совершенствованием правового положения государственных (муниципальных) учреждений». В конференции приняли участие руководство Министерства здравоохранения Республики Татарстан, главные врачи ЛПУ, в том числе уже перешедших на автономную форму хозяйствования, представители бизнеса, а также эксперты, принимавшие участие в разработке закона.

Новый федеральный закон, вступающий в силу с 01 января 2011 года, открывает новые перспективы для развития государственных и муниципальных лечебных учреждений. После вступления закона в силу лечебные учреждения, получившие статус автономного, смогут с большей степенью независимости принимать финансово-хозяйственные решения, оказывать населению большее количество качественных медицинских услуг, в том числе и платных, и принимать самостоятельные решения о распределении доходов и бюджетного финансирования. В сочетании с последними законодательными инициативами в области здравоохранения — такими как изменения в Законе об обязательном медицинском страховании — новый подход позволит улучшить работу российских ЛПУ за счет повышения конкуренции — как за государственное финансирование, так и за дополнительные внебюджетные доходы. По мнению разработчиков закона, изменения в законодательстве позволят повысить качество и доступность медицинских услуг для населения.

Однако многие представители профессионального медицинского сообщества опасаются, что принятие нового закона приведет к появлению целого ряда новых проблем и рисков. В их число входит возможное снижение числа пациентов в отдельных клиниках и, как следствие, сокращение государственного финансирования ЛПУ. Акцентирование деятельности клиники на оказании платных услуг также может сказаться на доступности медицинского обслуживания для населения. Вызывает вопросы трудоемкость процедуры оформления как самого статуса «автономного государ-

ственного учреждения», так и получения страховых средств от пациентов и средств в рамках госзаказов.

Задачей конференции стал обмен уже накопленным опытом и обсуждение наиболее острых вопросов реформирования системы оказания медицинских услуг. Впервые конференция подобного уровня прошла в режиме прямой онлайн-трансляции с возможностью задать вопрос непосредственно участникам по горячей линии.

Помимо 250 участников, собравшихся в зале, более 650 индивидуальных пользователей и организаций из разных регионов России приняли участие в конференции через удаленное подключение. В процентном соотношении онлайн-аудитория выглядела следующим образом: Сибирь (ок. 45%), Юг (20–25%), Москва (ок. 15%), Татарстан (ок. 15%), Урал (5%). Наибольшую онлайн-аудиторию конференция собрала в Новосибирске, Омске, Самаре, Москве, Иркутске, Набережных Челнах, Краснодаре, Астрахани и Екатеринбурге. Прямая трансляция и интерактивная дискуссия для удаленных участников была организована на сайте Казанского образовательного центра высоких медицинских технологий.

По словам заместителя директора Центра экономических и социальных исследований при кабинете министров Республики Татарстан Е.Е. Черняковой, республика является пилотным регионом по реализации проекта перехода бюджетных ЛПУ в статус автономных учреждений.

Уже сегодня наиболее успешные клиники, перешедшие на автономную форму хозяйствования, внедряют новые стандарты качества диагностики, лечения и обслуживания пациентов, оптимизируют административные и лечебные процессы. Опыт такого перехода с участниками конференции поделился Ильдар Хайруллин, главный врач Больницы скорой медицинской помощи г. Набережные Челны. С переходом на автономную форму хозяйствования возглавляемая им клиника привлекла к работе по модернизации ЛПУ и созданию Центра высокотехнологичной медицинской помощи целый ряд негосударственных инвесторов из числа крупнейших предприятий Татарстана и Германии и внедрила пакет мер, направленных на повышение эффективности и качества обслуживания: от круглосуточной работы диагностических служб до распределения потоков пациентов в зависимости от тяжести их состояния. Использование новейших технологий, оптимизация работы собственных служб, введение жестких процедур контроля качества услуг и аутсорсинг непрофильной деятельности сторонним подрядчикам позволили клинике сконцентрировать свои усилия на оказании высокотехнологичных услуг и проведении сложных операций в соответствии с самыми современными требованиями.

Наибольшую озабоченность участников дискуссии вызывал вопрос влияния нового закона на доступность медицинского обслуживания для населения. Решением этой проблемы может стать формирование стандартов тарификации платных услуг, которые, с одной стороны, позволят максимально удовлетворить потребности медицинского учреждения, а с другой — дадут гражданам возможность получать медицинскую помощь высокого качества по приемлемым ценам. Новый подход к распределению бюджетных средств также повысит эффективность их использования, что позволит пациентам рассчитывать на качественное оказание бесплатных медицинских услуг. Задача реформы здравоохранения состоит в том, чтобы пациент имел свободу выбора наилучшего лечебного учреждения, а ЛПУ получили возможность оказывать большее количество услуг и самостоятельно определять направление своего развития.

«Данный закон позволит нам уйти от неэффективности в нашей работе, собрать новые эффективные команды управленцев и добиться того, чтобы наши медицинские учреждения стали конкурентоспособными» — подчеркнул министр здравоохранения Республики Татарстан А.З. Фаррахов.

Господин Фаррахов также отметил, что эффективная работа в формате автономного учреждения потребует от работников системы здравоохранения развития новых управленческих навыков. Помимо профессиональной врачебной квалификации, руководители ЛПУ должны обладать экономическим образованием, теоретической подготовкой и практическим опытом менеджмента в сфере здравоохранения. «Основные задачи для тех, кто завтра возглавит автономные учреждения, — это постоянное внедрение инноваций, постоянное стремление быть конкурентными. Нам необходимо постоянно учиться — например, брать опыт Сингапура, где любой руководитель должен дважды в год проходить месячное обучение», — добавил министр.

«Современный конкурентный подход к работе лечебных учреждений предъявляет высочайшие требования к менеджменту ЛПУ, управленческим, финансовым и административным процессам, — говорит Леонид Галинский, руководитель Образовательного центра высоких медицинских технологий. — Вопрос подготовки развития квалифицированных менеджеров здравоохранения требует в российских условиях особого внимания. Чтобы содействовать решению этой задачи, на базе нашего центра мы проводим одну из самых инновационных программ по обучению современным подходам к управлению здравоохранением на примере реальных проблем российских ЛПУ. Прошедшее мероприятие позволит сделать этот курс еще лучше, наполнив его новыми актуальными кейсами и информацией».

URIAGE

EAU THERMALE

НОВИНКА

Гамма CU-ZN+

Уход для раздраженной кожи

Инновационный
противовоспалительный
комплекс



Крем



Очищающий гель



Спрей со смектитом

URIAGE

EAU THERMALE

Source de Soins

Дерматологические лаборатории УРЬЯЖ – Франция.
Официальный дистрибьютор в России: ООО «А-ФАРМ».

Тел.: (495) 721-36-65, www.afarm.ru

Атопический дерматит у детей и инфекции, осложняющие течение болезни

А. С. Агафонов

В. А. Ревякина, доктор медицинских наук, профессор

НИИ питания РАМН, Москва

Ключевые слова: бактериальные осложнения, стафилодермия, фолликулит, гидраденит, стрептококковое импетиго, Фуцидин Г, Фуцикорт, фузидовая кислота.

Атопический дерматит является серьезной медицинской проблемой, с которой встречаются в повседневной практике врачи различных специальностей. Это обусловлено его широкой распространенностью в детской популяции. В последнее время во многих странах мира отмечается тенденция к увеличению числа детей с атопическим дерматитом (АД) и более тяжелому его течению, приводящему к ограничению жизнедеятельности и социальной дезадаптации (инвалидизации) [2, 3]. Одной из важнейших особенностей атопического дерматита является раннее начало и быстрое формирование хронических форм [6]. Распространенность атопического дерматита по данным различных авторов составляет от 5% до 20% населения [1].

Атопический дерматит чаще встречается у девочек, чем у мальчиков (1,5:1) (Kuster W., 1990). До двухлетнего возраста эта болезнь регистрируется у 50% детей, имеющих аллергические заболевания; в возрасте 5 лет — у 60%. Обычно АД сочетается с бронхиальной астмой или аллергическим ринитом, при этом у 40% детей устанавливается бронхиальная астма, а у 25% больных отмечаются симптомы аллергического ринита (Moreno Gimenez J. C., 2000).

Атопический дерматит является многофакторным, генетически детер-

минированным заболеванием, основу которого составляют иммунологические механизмы, опосредованные IgE- и не IgE-аллергическими реакциями (EAACI, 2006).

Факторы, способствующие развитию атопического дерматита, можно разделить на внутренние и внешние. Внутренние включают в себя неиммунологические и иммунологические факторы. К неиммунологическим факторам относятся: отягощенная аллергией наследственность; дисфункция эпидермального барьера кожи, вызывающая сухость кожи за счет трансэпидермальной потери воды, изменения кожных липидов, снижение порога зуда. К иммунологическим факторам относятся дисбаланс Th1- и Th2-лимфоцитов, повышенная дегрануляция тучных клеток, повышенная антиген-презентирующая активность клеток Лангерганса, повышение продукции IgE-антител. Среди внешних факторов следует выделить воздействие аллергенов, реактивных химических соединений, аллергенов, микроорганизмов, стресса, климатических факторов.

В развитии атопического дерматита у детей существенное значение имеют генетические факторы. Риск развития атопического дерматита наибольший у детей, в семье которых оба родителя страдают каким-либо аллергическим заболеванием. При этом риск развития атопического дерматита составлял 57%, когда аллергическим заболеванием страдает мать, и 46%, когда атопическое заболевание было у отца.

Предрасположенность к атопии вообще и к атопическому дерматиту в частности связана с мультифакториальным или полигенным наследованием, зависящим от взаимодействия нескольких генов более чем на одном локусе.

Кожа больных атопическим дерматитом, как правило, обычно постоянно сухая. Baradesca E. and Maibach H. I. (1990) обнаружили увеличение трансэпидермальной потери воды и невозможность удерживать жидкость роговым слоем кожи у больных атопическим дерматитом, это объясняли изменениями в составе липидов эпидермиса. У детей, больных атопическим дерматитом, уменьшается уровень таких липидов, как эстерифицированные жирные кислоты, триглицериды и сквален (Rajka G., 1992).

Также у больных атопическим дерматитом обнаружена недостаточность в сыворотке крови одного из ферментов липидного обмена — дельта-6-десатуразы. Этот фермент в нормальных условиях способствует превращению линолевой кислоты в гамма-линолевую и дигидрогамма-линолевую, которая в свою очередь под действием фермента дельта-5-десатуразы превращается в арахидоновую кислоту [11, 12].

Помимо этого при дальнейшем изучении было выявлено снижение уровня церамидов в коже. Дефицит церамидов может являться важным фактором, приводящим не только к сухости кожи, но и способствующим снижению регенерационных свойств клеток эпидермиса у этих больных.

Одной из существенных причин, способствующих рецидивирующему, упорному течению АД, является колонизация поверхности кожи золотистым стафилококком (ЗС), способным поддерживать воспаление и приводить к сенсибилизации организма. Как известно, этот микроорганизм относится к условно-патогенной микрофлоре, однако при определенных условиях он способен не только вызывать развитие вторичной инфекции на коже, но и поддерживать бактериальную сенсибилизацию и гиперпродукцию IgE-антител. По данным литературы, у 80–95% больных atopическим дерматитом ЗС является доминирующим микроорганизмом среди определяемых на пораженных участках кожи микробов. Плотность его на непораженной коже у больных atopическим дерматитом может достигать 10^7 КОЕ на 1 см^2 [9, 10]. Продуцируя ряд токсинов (энтеротоксин А, энтеротоксин Б, эксфолиативный токсин и токсин стафилококкового шокового синдрома), обладающих достаточной молекулярной массой, чтобы выступать в качестве аллергенов, золотистый стафилококк способен индуцировать продукцию специфических IgE-антител. Более чем у 50% больных atopическим дерматитом выявлены антитела к энтеротоксинам [7, 8].

Способствует развитию бактериальных осложнений сухость кожных покровов, хронический зуд, снижение иммунологических свойств кожи и в целом нарушение барьерной функции.

Наиболее частыми бактериальными осложнениями atopического дерматита являются пиодермии, которые связаны с наслоением на уже имеющееся аллергическое воспаление стрептококковой или стафилококковой инфекции, с развитием стрептодермии или стафилодермии соответственно. При стрептококковой инфекции клинически они могут проявляться в виде фликтены, вульгарной эктимы, рожистого воспаления, хейлита; при стафилококковой инфекции — в виде остеофолликулита, фолликулита, фурункула, карбункула, везикулопустулеза, абсцессов. При осложнении atopического дерматита бактериальной инфекцией процесс может иметь как локальный, так и распространенный характер.

Стафилодермии

Их клинические особенности определяются тем, что стафилококк обычно располагается в устье потовых, сальных, апокриновых желез и волосяных

фолликулов. Первичным высыпным элементом стафилококковой инфекции является остеофолликулярная пустула. При распространении воспалительного процесса в глубину волосяного фолликула с захватом глубоко лежащих тканей развивается фолликулит — острое гнойное воспаление воронки сально-волосяного фолликула. Когда в процесс вовлекаются сальная железа и окружающая подкожно-жировая клетчатка, возникает фурункул. Наличие нескольких фурункулов расценивается как фурункулез. Примерами локальной инфекции, вызываемой золотистым стафилококком у детей старшего возраста, могут служить стафилогенное импетиго (остеофолликулит), фолликулит, фурункул, карбункул, гидроаденит. У новорожденных в силу анатомо-физиологических особенностей строения кожи и желез стафилококки вызывают развитие везикулопустулеза, множественные абсцессы.

Стафилококковое импетиго (остеофолликулит) — остеофолликулярная пустула проявляется на любом участке кожного покрова, где имеются пушковые, щетинистые или длинные волосы, в процесс вовлекается волосяной фолликул.

Фолликулит — это воспалительное поражение волосяного мешочка, вызванное стафилококками. Фолликулит может быть поверхностным или глубоким. Поверхностный фолликулит характеризуется образованием множественных небольших (1–2 мм, отдельные могут достигать 5 мм) гнойничков, пронизанных в центре волосом и окруженных узкой розовой каймой. На 3–4 день их содержимое подсыхает, появляются желтые корочки, после отпадения которых на коже не остаются следов. При глубоком фолликулите на коже образуются болезненные узелки красного цвета величиной 5 мм и больше в диаметре, иногда с гнойничком посередине. Через несколько дней узелок рассасывается или нагнаивается, а затем вскрывается. После заживления такого узелка часто остается рубчик.

Фурункулы, карбункулы, гидраденит — достаточно редко встречающиеся стафилококковые осложнения atopического дерматита, которые легко диагностируются по характерным клиническим признакам, течению процесса и своеобразной локализации.

Фурункул — глубокая стафилодермия, характеризующаяся гнойно-некротическим воспалением волосяного фолликула и окружающей ткани с самоограничивающим характером про-

цесса за счет грануляционной ткани. Клиническая картина фурункула характеризуется глубокой пустулой в виде болезненного узловатого инфильтрата диаметром 3–5 см и более ярко-красного цвета, который через несколько дней начинает флюктуировать в центральной части и конусовидно выпячиваться, формируя некротический стержень. Затем фурункул вскрывается с отделением большого количества гнойно-некротических масс, процесс заканчивается рубцеванием.

Карбункул — гнойно-некротическое воспаление нескольких волосяных фолликулов с образованием сливного воспалительного инфильтрата, локализованного в дерме и подкожной клетчатке, и нескольких гнойно-некротических стержней.

Пораженная кожа багрово-красного цвета, горячая на ощупь, отечно-инфильтрированная на обширном участке. Общее состояние больного нарушено: лихорадка, недомогание, резкая боль в очаге поражения, головные боли. В крови отмечается лейкоцитоз, ускоренная СОЭ. Через несколько дней в очаге поражения появляются зоны флюктуации и карбункул вскрывается с образованием нескольких гнойно-некротических стержней, в зоне которых после отделения гноя и некротических масс обнажается язвенная гнойная медленно заживающая поверхность.

Гидраденит — гнойное воспаление апокриновых потовых желез, вызываемое стафилококками, проникающими в железы через их протоки.

Клиническая картина гидраденита: процесс начинается с одного или нескольких болезненных плотных узелковых инфильтратов в толще кожи и подкожной клетчатки, постепенно увеличивающихся до 1–2 см в диаметре, спаивающихся с кожей, которая приобретает красный, а затем багрово-синюшный цвет. Постепенно инфильтрат приобретает коническую форму, в центре его появляется флюктуация (за счет формирования абсцесса), и через образовавшееся свищевое отверстие выделяется сливкообразный гной. Процесс длится в среднем две недели, заканчиваясь рубцеванием.

Стафилококковый везикулопустулез у детей раннего возраста характеризуется возникновением диссеминированных поверхностных везикулопустул, наполненных серозным и серозно-гнойным содержимым. Высыпания располагаются на коже туловища, верхних и нижних конечностях, в области волосистой

части головы, крупных складок. В течение нескольких дней появляются свежие гнойнички, постепенно подсыхающие в корочки. Процесс сопровождается субфебрильной температурой, недомоганием. У ослабленных детей инфекция легко распространяется по поверхности и в глубину, возможна трансформация в множественные абсцессы, флегмону.

Множественные абсцессы (псевдофурункулез) — острое гнойное воспаление эккринных потовых желез. Начинается заболевание с образования плотных узелков в подкожной клетчатке. Кожа над ними не изменена, нормальной окраски, подвижна. Через два дня узелок увеличивается. Кожа приобретает застойно-красный оттенок, инфильтрируется. В центре узла определяется флуктуация. При вскрытии абсцесса выделяется гной. Из-за отсутствия некроза и некротического стержня этот процесс получил название «псевдофурункулез». Заболевание сопровождается повышением температуры, лейкоцитозом, увеличенной СОЭ.

Стрептодермии — различные виды стрептококкового импетиго

Стрептококковое импетиго (фликтена) — самая распространенная форма стрептодермии у детей, отличается высокой контагиозностью. Первичным элементом являются пузырьки (фликтены) с прозрачным содержимым и дряблой крышкой, имеется тенденция к их периферическому росту и слиянию. Размеры пузырьков варьируют от просыаного зерна до горошины. В процессе эволюции фликтены подсыхают в тонкую серозную или серозно-гнойную корочку, расположенную на отечно-гиперемизованном основании. Стрептококковое импетиго часто сопровождается зудом. Наиболее часто стрептококковое импетиго локализуется на открытых частях тела — лице, верхних конечностях, реже на туловище. При распространенном и выраженном процессе стрептодермия может скрывать кожные высыпания атопического дерматита.

Ангулярный стоматит, заеда стрептококковой этиологии диагностируются при расположении в углах рта фликтен, которые быстро вскрываются, образуя розовые, слегка влажные эрозии или трещины с обрывками эпидермиса на периферии.

Стрептококковая инфекция кожи в основном имеет поверхностный характер. Однако могут развиваться и более глубокие инфильтративные поражения. К ним относятся вульгарная эктима

и рожистое воспаление, которые, однако, при атопическом дерматите наблюдаются достаточно редко.

Чаще всего при атопическом дерматите встречаются пиодермии смешанной стрептостафилококковой этиологии, среди них наиболее распространено вульгарное стрептостафилококковое импетиго.

Вульгарное стрептостафилококковое импетиго развивается после короткого продромального периода с легким повышением температуры и появлением чувства жжения в местах будущих высыпаний. На покрасневшей, слегка отечной коже возникает фликтена, содержимое которой быстро мутнеет. Через несколько часов содержимое пузырька становится гнойным. Крышка пузырька вскрывается, образуя эрозию, а отделяемое пузырька сохнет в желтоватые корки.

В ряде случаев при атопическом дерматите вторичная инфекция может быть связана с грамотрицательными палочками — *Pseudomonas aeruginosa*, реже *Proteus* spp. Они проявляются в виде язвы, паронихии, инфекции межпальцевых промежутков [4, 5].

Уникальность кожи как органа заключается в том, что она при поражении доступна непосредственному нанесению на нее лекарственных средств, поэтому одним из основных методов лечения атопического дерматита является наружная терапия.

Лечение

Современная наружная терапия атопического дерматита должна вносить определенную лепту в воздействие на основные звенья патогенеза атопического воспаления кожи, а также способствовать устранению патогенных морфологических нарушений кожи и восстановлению ее функционального состояния.

Наружная терапия имеет многонаправленный характер. Различные рационально и адекватно используемые средства наружного лечения способствуют регрессированию кожных воспалительных проявлений атопической аллергии, в частности, эритемы, отечности, мокнутия, сухости, шелушения, инфильтрации, лихенизации. Параллельно с угасанием кожных симптомов стихают и прекращаются субъективные ощущения: зуд, жжение, кожный дискомфорт. Методы наружной терапии предусматривают использование широкого спектра средств, в том числе для купирования признаков вторичной инфекции.

Так, для лечения бактериальных осложнений атопического дерматита хорошо зарекомендовали себя комбинированные средства: крем Фуцидин Г и крем Фуцикорт). Активными компонентами данных средств являются топические кортикостероиды и антибиотик фузидовая кислота. Так, крем Фуцидин Г содержит гидрокортизон ацетат и фузидовую кислоту, а крем Фуцикорт — бетаметазон и фузидовую кислоту.

Фузидовая кислота — природный антибиотик, продуцируемый грибом *Fusarium coccineum*.

Фармакологическое действие — антибактериальное, бактериостатическое. Подавляет синтез белка бактерий. Имеет узкий спектр действия, действует в основном на грамположительные бактерии: эффективен преимущественно в отношении *Staphylococcus* spp., включая большинство штаммов *S. aureus* (в т. ч. MRSA — метициллинорезистентный *S. aureus*) и *S. epidermidis* (в т. ч. метициллинорезистентные), обладает активностью в отношении *Corynebacterium* spp., *Cladosporium* spp.; проявляет низкую активность в отношении *Streptococcus* spp., в т. ч. *S. pneumoniae*. Эффективен в отношении стафилококков, устойчивых к пенициллинам, стрептомицину, хлорамфениколу, эритромицину. Неактивен в отношении большинства грамотрицательных бактерий, за исключением *Neisseria* spp. (включая *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*), в т. ч. неактивен в отношении *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli*.

Механизм действия препарата связан с подавлением синтеза белка за счет ингибирования фактора транслокации белковых субъединиц и элонгации пептидной цепи, что в конечном итоге оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие. Из важных характеристик препарата следует отметить, что Фуцидин Г не дает перекрестной резистентности и перекрестной сенсибилизации.

Проникающая способность через неповрежденную кожу составляет более 2%, что сопоставимо с проникающей способностью местных кортикостероидов.

Фуцидин Г показан к применению при АД различной степени тяжести с признаками вторичной бактериальной инфекции. Используется Фуцидин Г на любых участках кожи, в том числе и на коже лица, шеи и складках. Крем Фуцикорт применяется в основном

Пристальный взгляд на атопический дерматит



Комбинированные препараты фузидовой кислоты
для лечения атопического дерматита и экземы

Фуцикорт®
фузидовая кислота /
бетаметазона валерат

Фуцидин® Г
фузидовая кислота /
гидрокортизона ацетат



на коже верхних и нижних конечностях, кистей и стоп, при среднетяжелых и тяжелых поражениях кожи. Наружные комбинированные препараты фузидовой кислоты и топических кортикостероидов используются у детей от 1 месяца до 17 лет. Общая продолжительность лечения составляет от 1 до 2–3 недель в зависимости от выраженности кожного процесса и элементов вторичной инфекции.

Собственные наблюдения показали, что использование Фуцидина Г и Фуцикорта у детей с atopическим дерматитом, осложненным бактериальной инфекцией (средний возраст 5,6 ± 2,1), показало положительное влияние на состояние кожного процесса, купирование элементов бактериальной инфекции, ускорение клинического выздоровления и улучшение прогноза заболевания. Положительный эффект отмечался уже с первых дней лечения и сопровождался существенным уменьшением кожных высыпаний и исчезновением признаков вторичной инфекции кожи у наблюдаемых детей. Побочных реакций на прием Фуцидина Г и Фуцикорта не отмечалось. Следует отметить, что средства наружной терапии, в основу которых входит фузидовая кислота и топические кортикостероиды различной силы действия, способствуют ускорению разрешения воспалительных процессов на коже и симптомов вторичной инфекции. Особенностью данных наружных средств является комбинация фузидовой кислоты с топическими кортикостероидами, различными по силе действия, что позволяет использовать их при любой степени тяжести и локализации atopического дерматита, при различной степени выраженности бактериальной инфекции на коже у детей разных возрастных групп. Фуцидин Г и Фуцикорт являются высокоэффективными средствами наружной терапии atopического дерматита, осложненного вторичной инфекцией бактериальной этиологии.

Следует отметить, что эффективность терапии существенно выше при комплексном подходе с использованием элиминационных мероприятий, диетотерапии, антигистаминных препаратов и средств, направленных на купирование сопутствующих проявлений.

В последнее время все большее внимание уделяется применению средств лечебной косметики, которая используется не только для ухода за кожей больных atopическим дерматитом в период ремиссии, но и в период обострения, поскольку многие из них

способны уменьшать степень воспалительных процессов на коже. Одним из современных требований наружной терапии atopического дерматита является гидратация кожи, восстановление поврежденного эпителия и улучшение барьерных функций кожных покровов, что можно достичь благодаря использованию специализированных средств ухода за поврежденной кожей. Постоянное их использование, как в периоде обострения, так и в ремиссии заболевания, является необходимым условием современной наружной терапии. Благодаря уходу за кожей у больных atopическим дерматитом устраняется сухость кожи, восстанавливается и улучшается барьерная функция кожи, уменьшается частота и степень выраженности обострений кожного процесса, снижается потребность в топических кортикостероидах, удлиняется ремиссия заболевания и улучшается качество жизни больного.

Среди широкого спектра средств лечебной косметики весьма актуальна гамма Cu+Zn+, предназначенная для ухода сухой, раздраженной, atopичной кожи.

Cu+Zn+ (эмульсия «вода в масле», содержит комплекс TLR2-Regul, пидолат меди, пидолат цинка, оксид цинка). Ее можно применять в период обострения atopического дерматита в виде монотерапии в случае, если отсутствует риск присоединения вторичной инфекции, а также в комбинации с топическими кортикостероидами и антибиотиками.

Спрей, содержащий смектит, комплекс TLR2-Regul, глюконат меди, глюконат цинка, термальную воду Урьяж, обладает сильным абсорбирующим действием и показан для нанесения на участки кожи с экссудацией.

Запатентованный TLR2-регулирующий комплекс обладает противовоспалительным действием, вызванного микроорганизмами, путем блокирования TLR2-рецепторов, ограничивает воспаление, вызываемое SA и PBA через TLR2, усиливает естественную антимикробную защиту кожи.

Термальная вода Урьяж насыщена микроэлементами (Cu, Zn, Mn) и минералами (Ca, Si, Mg), успокаивает и снимает раздражение, заживляет, снижает уровень гистамина, регулирует нейрогенное воспаление, обладает антиоксидантным действием, оказывает противозудное действие.

Комбинация меди и цинка в форме глюконатов органического происхождения, которые более совместимы, чем сульфаты (минерального происхожде-

ния). Признаны более эффективными и лучше переносимыми. В оптимальных концентрациях глюконат меди и глюконат цинка останавливают рост микроорганизмов и ограничивают их воспалительный потенциал, понижают контаминацию *S. aureus*.

Знание современных средств наружной терапии и средств ухода за кожей у больных atopическим дерматитом имеет особое значение для успешного лечения этого сложного и трудного заболевания. ■

Литература

1. Williams H. C. On the definition and epidemiology of atopical dermatitis // *Dermatol Clinics*. 1995; 13: 649–657.
2. Инструктивные и методические материалы по установлению инвалидности у детей. М., 1996.
3. Международная номенклатура нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности: Материалы. М., 1995.
4. Казначеева Л. Ф., Молокова А. В., Казначеев К. С. Профилактика вторичного инфицирования кожи у детей с atopическим дерматитом. Рациональная терапия и уход // *Российский аллергологический журнал*. 2005, № 3, с. 82–86.
5. Ревякина В. А. Atopический дерматит у детей: осложненные формы // *Лечащий Врач*. 2003, № 3, с. 53–56.
6. Балаболкин И. И. Особенности иммунного ответа у детей с аллергическими заболеваниями и их иммунокорригирующая терапия // *Педиатрия*. 1994, № 5, с. 62–66.
7. Короткий Н. Г., Тихомиров А. А., Белова А. В., Ищенко О. Е. Актуальные вопросы патогенеза atopического дерматита и роли суперантигена в развитии различных клинико-патогенетических вариантов заболевания у детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2003, т. 2, № 3, 6, с. 6–11.
8. Ong P. Y., Ohtake T., Brandt C. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopical dermatitis // *N. Engl. J. Med.*, 2002, v. 347, p. 1199–2000.
9. Bunikowski R., Mielke M., Skarabis H. et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*-derived superantigens SEA and SEB in children with atopical dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, v. 103, p. 119–124.
10. Leung D. Y. M., Harbeck R., Bina P. et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopical dermatitis. Evidence for a new group of allergens // *J. Clin. Invest.* 1993, v. 92, p. 1374–1380.
11. Eicheler W., Happle R., Hoffmann R. 5 alpha-reductase activity in the human hair follicle concentrates in the dermal papilla // *Arch. Dermatol. Res.* 1998, vol. 290, № 3, p. 126–132.
12. Hollmann J., Melnik B. C., Lee M. S., Hofmann U., Plewig G. Stratum corneum and nail lipids in patients with atopical dermatitis. Decrease in ceramides — a pathogenetic factor in atopical xerosis? // *Hautarzt*. 1991, vol. 42, № 5, p. 302–306.

Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей

Ф. С. Харламова, доктор медицинских наук, профессор

В. Ф. Учайкин, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

О. В. Кладова, доктор медицинских наук, профессор

В. Л. Фомина

А. А. Знаменская

Л. Я. Фетисова

РГМУ, Морозовская городская детская клиническая больница, Москва

Ключевые слова: часто болеющие дети, интерферон, респираторные вирусы, противовирусная терапия, Кагоцел[®], иммуномодуляторы, Имунорикс.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются наиболее распространенными у детей и представляют собой одну из самых главных причин заболеваемости и смертности в детском возрасте. Около 70% этих инфекций поражают верхние дыхательные пути, лимфоэпителиальное кольцо, вызывают воспаление среднего уха, придаточных пазух.

В результате ОРИ формируются гиперсенситизация, аллергические состояния. У детей с предрасположенностью к аллергии или атопии ОРВИ нередко сопровождаются обструкцией дыхательных путей (крупом, обструктивным бронхитом). В 20–30% случаев течение ОРВИ осложняется пневмонией либо обострением хронических заболеваний легких, сердечно-сосудистой системы и почек.

Частые и особенно тяжело протекающие ОРЗ, следующие одно за другим, оказывают на организм ребенка негативное воздействие, способствуя снижению функциональной активности иммунитета, важными составляющими которого являются фагоцитарная система и интерфероногенез.

Высокая частота заболеваемости детей респираторными инфекциями в большей степени обусловлена изменением иммунного реагирования организма

на фоне неблагоприятных ante- и перинатальных факторов.

К ним относят вторичные иммунодефициты, возникающие у генетически нормального ребенка во время беременности и в родах: недоношенность; внутриутробную гипотрофию (недостаточное поступление питательных веществ от матери); внутриутробную гипоксию (кислородное голодание — анемию или токсикоз у матери); внутриутробное инфицирование плода; родовую травму; резус-конфликт и гемолитическую болезнь новорожденного. К факторам риска относят: начало посещения дошкольных учреждений; широкие контакты внутри и вне семьи; частое назначение антибиотиков и антипиретиков; дефекты ухода за ребенком и неблагоприятные социально-бытовые условия [1, 2].

Термин «часто болеющие дети» (ЧБД) появился в отечественной литературе в начале 80-х годов.

Результаты отечественных наблюдений свидетельствуют о том, что доля ЧБД в детской популяции колеблется в широком диапазоне — от 15% до 75%, не имея тенденции к снижению. В отечественной педиатрии разработаны и применяются четкие критерии, позволяющие отнести ребенка в диспансерную группу ЧБД [1–3] (табл. 1).

Детей относят в группу ЧБД в тех случаях, когда повышенная заболеваемость вирусно-бактериальными респираторными инфекциями не связана со стойкими врожденными и наследственными

патологическими состояниями, а обусловлена транзиторными, функциональными отклонениями в защитных системах организма: это дети с высокой заболеваемостью ОРЗ из-за эпидемических причин; дети с иммунодефицитными состояниями (ИДС); больные хроническими оппортунистическими инфекциями: герпесвирусными, микоплазменной, хламидийной и другой условно-патогенной этиологии. В настоящее время принято считать, что часто болеющий ребенок подвергается повторному заражению дыхательных путей чаще 6–8 раз в год (тогда как 4–6 эпизодов инфицирования дыхательных путей в год считаются нормой в детском возрасте) или в эпидемический период (октябрь–март) чаще одного раза в месяц [3].

Известно, что в последние месяцы первого года и на втором году жизни начинается переориентация иммунного ответа на инфекционные агенты со свойственного плодам и детям первого полугодия жизни Th2-ответа на Th1-ответ, типичный для инфекционного процесса у взрослых. Эти особенности иммунной системы ребенка обуславливают более высокую чувствительность организма к инфекциям и менее дифференцированный ответ (по сравнению со взрослыми) иммунной системы в целом на инфекцию.

В раннем детском возрасте высокая восприимчивость к возбудителям ОРЗ обусловлена отсутствием иммунологи-

Таблица 1

Критерии включения детей в группу ЧБД

Критерии		Автор	Год
Возраст	Кратность ОРЗ в год		
До 1 года	4 и более	Альбицкий Ю. В., Баранов А. А.	1986
1–3 года	6 и более		
4–5 лет	5 и более		
Старше 5 лет	4 и более		
Все возраста	от 6 до 12–15	Маркова Т. П., Чувиров Д. Г.	2001
Все возраста	Ежемесячно	Учайкин В. Ф., Кладова О. В.	2002
1–3 года	8 и более	Bartlett J. G., Таточенко В. К., Ярцев М. Н.	2001 2001 2006
Отсутствие стойких органических нарушений в защитных системах организма		Коровина Н. А., Заплатников А. Л.	2003



Рис. 1. Результаты исследования носоглоточных смывов и фракций мононуклеарных клеток крови у ЧБД без ОРЗ (Е. В. Замахина)

ческой памяти предыдущих контактов с патогенами, при этом не происходит адекватного восстановления функциональных характеристик иммунной системы при повторяющихся ОРЗ [4].

Ко вторичным иммунодефицитным состояниям (ВИД) относят симптомокомплекс, при котором вследствие повреждающего действия внешней и/или внутренней среды нарушена функция иммунной системы, что приводит к разнообразным проявлениям иммунологической недостаточности: гибели иммунокомпетентных клеток (ИКК), блокаде их рецепторов, нарушению метаболизма этих клеток, дисбалансу субпопуляций лимфоцитов, цитокинов и др. биологически активных веществ (БАВ), вызывающих ВИД различной степени тяжести, продолжительности и разной степени вовлечения звеньев иммунной системы [5].

Значительное влияние оказывает и физиологическая незрелость иммунной системы ребенка, которая может проявляться в различных вариантах временного иммунодефицита, таких как: 1) коли-

чественный и функциональный дефицит Т-лимфоцитов; 2) дефицит образования цитокинов; 3) временный дефицит иммуноглобулинов классов А, М и G; 4) дефицит гранулоцитарного и моноцитарно-макрофагального хемотаксиса и др., что

нашло отражение и в результатах исследований, проведенных на нашей кафедре [4]. Указанные выше проявления недостаточности иммунной защиты наиболее явно регистрируются после перенесенной острой инфекции и частично влекут за собой формирование порочного круга, который обуславливает рецидивы респираторных инфекций [4, 6].

Эпителиальные клетки респираторного тракта слабо реагируют на вирусную инфекцию, продуцируя альфа/бета-интерферон (ИНФ), интерлейкины (ИЛ) 1 и 6 и фактор некроза опухоли (ФНО) альфа на низком уровне в ответ на ее воздействие. Это может служить объяснением легочного тропизма вируса гриппа и других респираторных вирусов. При ослабленной защитной функции легочного эпителия, компенсаторным механизмом защиты и продукции цитокинов служат макрофаги-моноциты дыхательных путей с наибольшей их потенцией у альвеолярных макрофагов.

Важную роль на себя берет и лимфоглоточное кольцо, когда при повреждении эпителиальных клеток слизистой носоглотки значительно увеличивается количество вирусно-бактериальных антигенов в лимфоидной ткани, вызывая ее пролиферацию для адекватного иммунного ответа, что приводит к увеличению объема аденоидной ткани и морфологических структур миндалины [7].

В последние годы изучение роли цитокинов, особенно ИНФ, в патогенезе ОРИ явилось основополагающим для осмысления причин тяжелого и осложненного течения этих заболеваний, а также для установления причин формирования

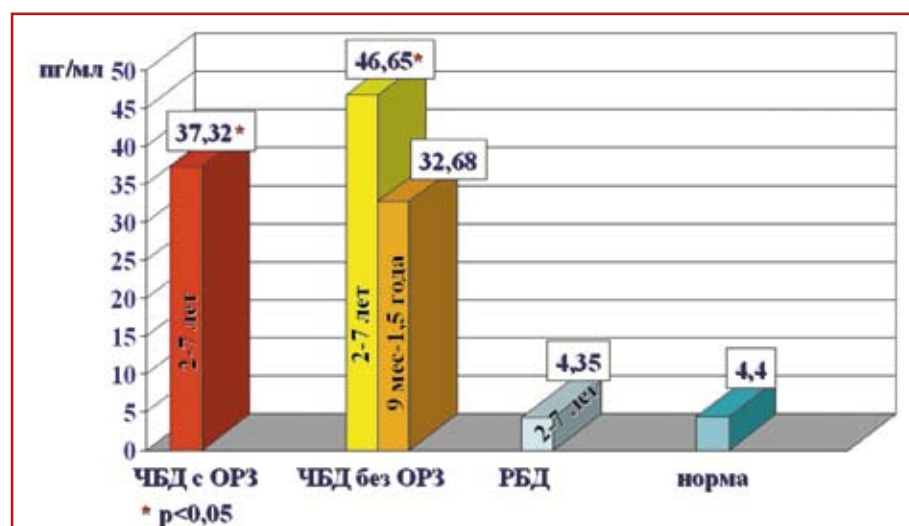


Рис. 2. Результаты определения ИЛ-10

особой группы ЧБД. Развитие инфекционного процесса при ОРИ реализуется в случае имеющегося дефицита синтеза ИНФ и других цитокинов, являющихся гуморальными продуктами ИКК. Имунная система детей характеризуется высокой пролиферативной активностью лимфоцитов с преобладанием фракции недифференцированных, «наивных» лимфоцитов, сниженной цитотоксической и ИФН-продуцирующей активностью ИКК.

Показано, что у 76,7–90,0% обследованных пациентов с наличием фоновой патологии, в том числе и у ЧБД, имеющих неблагоприятный аллергоанамнез и/или хронические очаги инфекций, имеет место снижение активности всех показателей ИФН-статуса [8–10].

Результаты исследования носоглоточных смывов и фракций мононуклеарных клеток крови у ЧБД без признаков ОРЗ, проведенного на нашей кафедре, свидетельствуют об обнаружении патогенов в носоглоточных смывах у 76,5% пациентов, а в мононуклеарах — у 60,8%. Основными патогенами являлись вирусы гриппа, преимущественно типа А (H3N2), как в моновариантах, так и в ассоциациях. В значительном проценте обнаруживался и аденовирус (рис. 1) [11, 12].

Авторы указывают на коррелятивную связь нарушений в иммунном ответе и формирующейся персистенции респираторных вирусов у ЧБД.

Так, уровни ИЛ-10 в крови ЧБД как при ОРЗ, так и вне ОРЗ были достоверно выше по сравнению с эпизодически (редко) болеющими детьми (ЭБД, РБД) и с нормой в 10 раз. У детей до 1,5 лет уровни ИЛ-10 также значительно превышали возрастную норму. Это свидетельствовало о формировании Th2-ответа и текущем воспалительном процессе (рис. 2).

У ЧБД до 1,5 лет вне ОРЗ уровни всех субклассов IgG были повышенными по сравнению с возрастной нормой, а у детей старше двух лет оставался повышенным только IgG1 и только вне клинических проявлений ОРЗ, уровни других субклассов были сниженными по сравнению с ЭБД. При очередном ОРЗ снижение уровней усугублялось, в том числе снижался и IgG1. Снижение субклассов у детей старше двух лет, прежде всего IgG2, как основных антител на полисахаридные антигены, можно объяснить возможным формированием хронической ЛОР-патологии в этом возрасте, вызванной уже вирусно-бактериальными ассоциациями, в то время как в более раннем возрасте основное значение при-

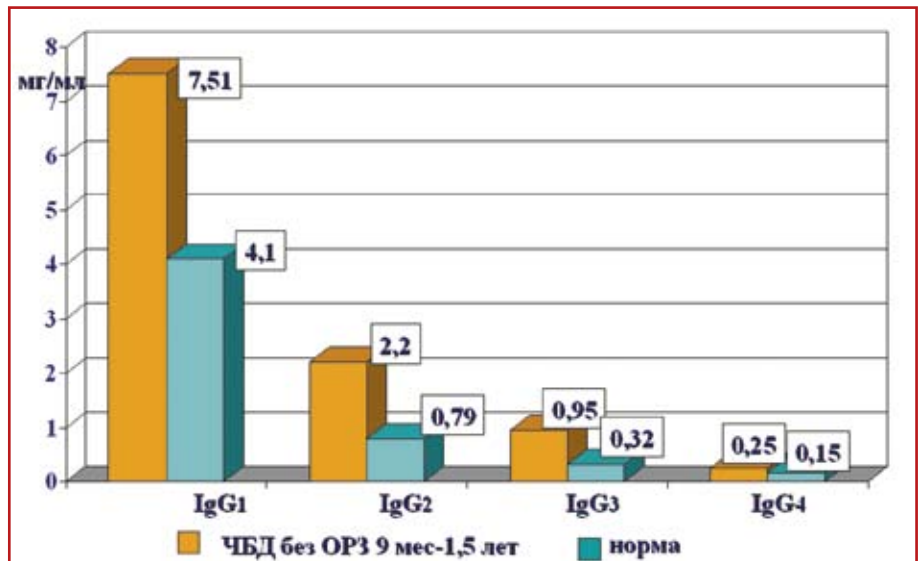


Рис. 3. Результаты определения субклассов IgG1, 2, 3, 4 у ЧБД без ОРЗ 9 мес — 1,5 лет

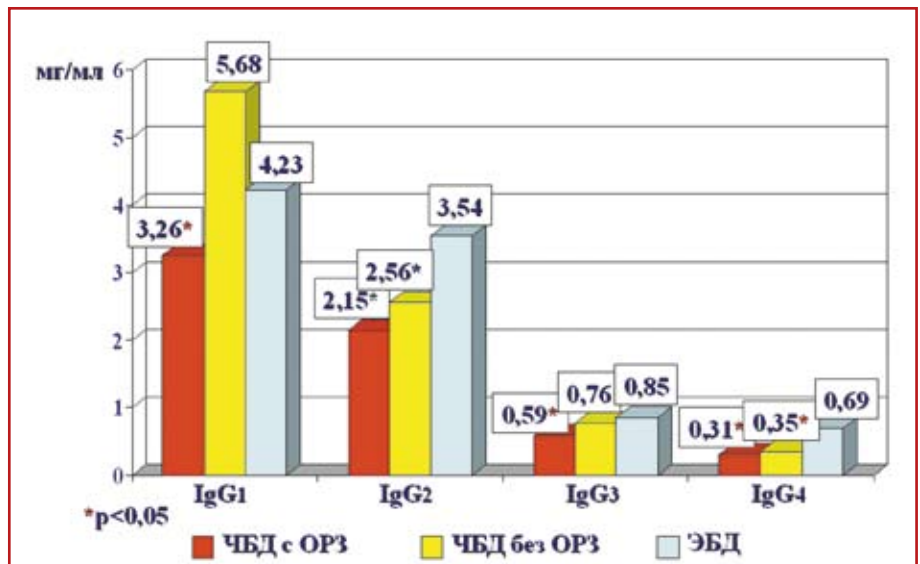


Рис. 4. Результаты определения субклассов IgG1, 2, 3, 4 у детей 2–7 лет

надлежит все-таки вирусным инфекциям (что имеет место чаще в группе детей до 1,5 лет) (рис. 2–4).

Помимо респираторных вирусов у ЧБД выявляется с высокой частотой персистенция герпес-вирусов, которая является дополнительным фактором, усугубляющим депрессию фагоцитарной активности нейтрофилов, клеток системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), Т-клеточного звена иммунитета, показателей интерферогенеза, что сопровождается изменением микробиоценоза ротоглотки и обуславливает ранние бактериальные осложнения при ОРВИ (рис. 5–7).

На современном этапе стабильно высокий уровень заболеваемости гриппом и другими ОРИ характеризуется появлением новых вирусов, таких как

вирус гриппа А/H5N1, пандемический Калифорния 0409-H1N1-new, метапневмовирус, бокавирус, коронавирусы (CoVNL63, CoVHKU1, CoV SARS), энтеровирус (EV 71).

Всемирной организацией здравоохранения в 2009 году была объявлена VI фаза пандемии гриппа А (Калифорния 0409-H1N1-new), причиной которой явился реассортант вирусов гриппа птиц, свиньи и человека. Новая гриппозная инфекция, при которой высокая смертность имеет место, в основном, среди групп риска (детей и пациентов, страдающих хроническими заболеваниями), зарегистрирована более чем в 100 странах мира. Особая восприимчивость данной группы населения к гриппу объясняется патогенностью возбудителя, отсутствием специфического

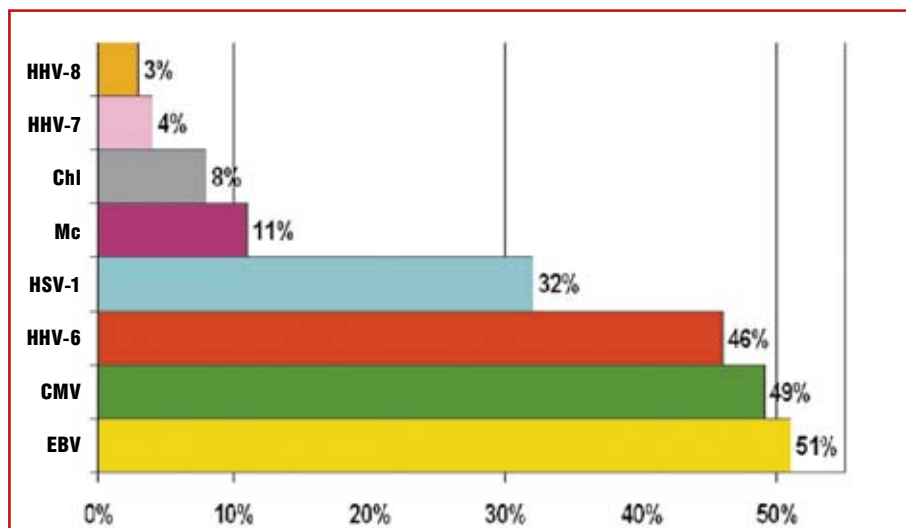


Рис. 5. Показатели идентификации герпесвирусов и других оппортунистических инфекций у ЧБД

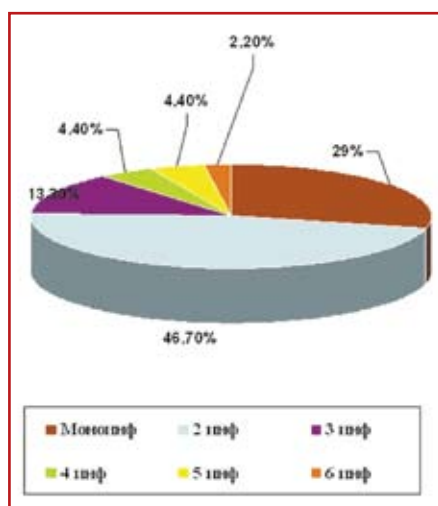


Рис. 6. Варианты персистирующей герпесвирусной инфекции у ЧБД

иммунитета, ограниченностью препаратов специфического лечения и профилактики. На фоне широкой распространенности гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций ЧБД с отягощенным аллергоанамнезом относят к группам риска по развитию стенозирующего (обструктивного) ларингита — крупа и/или бронхообструкции. При частых ОРЗ поврежденный эпителий респираторного тракта приобретает гиперчувствительность рецепторов к внешним воздействиям. В иммунном статусе у этих детей транзитивно формируется ответ по Th2-типу с гиперпродукцией ИЛ-4 и 5, стимулирующих высокую продукцию В-лимфоцитами IgE на фоне снижения синтеза IgA, ИЛ-2 и ИФН-гамма. Также у них часто можно наблюдать депрессию фагоцитарной активности макрофагов. На фоне указанных нарушений эффекторных реакций в клеточном звене иммунитета происходит накопление

циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) «IgE-аллерген», индуцирующих избыточную продукцию цитокинов, простагландинов, лейкотриенов и прогрессирование иммунной реакции воспаления с гиперчувствительностью немедленного типа (ГНТ) и гиперчувствительностью замедленного типа (ГЗТ), усиливающих отек и экссудацию слизистых дыхательных путей, что клинически сопровождается ларинго- и/или бронхообструкцией. При этом повышается вероятность бактериальной суперинфекции [6]. Поэтому первоочередной задачей в реабилитации таких детей является направленность терапии на снижение интенсивности антигенного воздействия (санацию очагов хронической инфекции, восстановление целостности эпителиального покрова респираторного тракта) и на увеличение резистентности макроорганизма с целью повышения эффективности иммунных факторов защиты.

Основными препаратами в терапии ЧБД при гриппе и ОРВИ являются противовирусные средства; антибиотики, в т. ч. местного действия (по показаниям); противовоспалительные средства; бронхолитические и антигистаминные препараты (по показаниям); средства симптоматической терапии (жаропонижающие, назальные, сосудосуживающие, противокашлевые и муколитические средства); немедикаментозные методы лечения и иммунотерапия.

Одной из главных проблем лечения гриппа и других ОРВИ у детей является поиск оптимально эффективных и безопасных средств этиотропной и иммуномодулирующей терапии, комплаентной для ребенка.

Применение противовирусной терапии при гриппе и других ОРВИ реализуется узким спектром существующих химиопрепаратов, предельностью сроков их назначения (к примеру, осельтамивир активен по отношению к вирусам гриппа только в течение 48 часов от начала заболевания), развивающейся резистентностью к ним, ограниченными возрастными показаниями для использования, а также спектром побочных действий. В период пандемии гриппа в противовирусной терапии у детей используют химиопрепараты, ИФН, индукторы ИФН и считают целесообразными их сочетания. Кроме того, рекомендовано включение ИФН человеческого рекомбинантного альфа-2-бета в список обязательных средств для лечения и профилактики населения в случае пандемии гриппа (рис. 8).

Рекомендуются специфические противогриппозные препараты:

Ремантадин — детям 7–10 лет 50 мг 2 раза, старше 10 лет — 3 раза в сутки; в особо тяжелых случаях детям 3–7 лет — по 1,5 мг/кг/в 2 приема; Альгирем (римантадин в смеси с алыгином) в сиропе детям с одного года 5 мг/кг в сутки по схеме в течение 5–7 дней, Тамифлю (осельтамивир) — ингибитор нейраминидазы, детям старше одного года — 2 мг/кг 2 раза per os. Возможно приготовление суспензии осельтамивира из капсул: 1 капсула (75 мг) + 5 мл воды = раствор 15 мг/1 мл. Дозы полученной суспензии: ≤ 15 кг — 2 мл (30 мг); 16–23 кг — 3 мл (45 мг); 24–40 кг — 4 мл (60 мг); ≥ 41 кг — 5 мл (75 мг).

Многочисленные клинические испытания Арбидола показали, что применение препарата для лечения гриппозной инфекции и ОРВИ у детей приводит: к сокращению средней продолжительности заболевания в среднем на 1,7–2,7 дня, к уменьшению тяжести симптомов, к предотвращению развития постгриппозных осложнений и снижению частоты возникновения хронических заболеваний. При профилактике гриппозной инфекции применение Арбидола повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям, а в период эпидемии снижает заболеваемость. Данные исследований об активности Арбидола в отношении новых вирусов гриппа А/Н1N1 в культуре клеток были подтверждены результатами молекулярно-генетического анализа. Определение нуклеотидной последовательности показало, что в вирусах Н1N1 А/Калифорния/07/2009, А/Калифорния/04/2009 и А/Москва/01/2009sw нет замен, ответственных за резистентность к Арбидолу.

стентность к Арбидолу (ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Новосибирск; ЦХЛС-ВНИХФИ, Москва, 2009 г., НИИ вирусологии РАМН, Москва).

По мнению ряда исследователей и рекомендаций ВОЗ наибольший эффект при лечении пандемического гриппа может быть достигнут при сочетанном и последовательном приеме препаратов, обеспечивающих подавление репликации вируса с одновременной коррекцией нарушений систем иммунитета и ИФН (табл. 2).

Согласно разработанным критериям назначения препаратов ИФН и его индукторов при гриппе и других ОРВИ, таковые показаны пациентам с умеренным уровнем сывороточного ИФН-альфа и гамма, а также с исходно низкими показателями спонтанной продукции ИФН-альфа и гамма, но с высоким индексом стимуляции ИФН-альфа и гамма ИКК, что имеет место у детей в возрасте от одного года до шести лет, а также у лиц с аллергопатологией в анамнезе.

Отечественный индуктор ИФН препарат Кагоцел® хорошо зарекомендовал себя в ряде экспериментальных и клинических исследований у взрослых и детей.

В 2006 г. в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского противовирусная активность препарата Кагоцел® была изучена в культуре клеток, зараженных высокопатогенным вирусом гриппа птиц А/Н5N1. В 2009 г. в НИИ гриппа СЗО РАМН доказана его высокая эффективность при пандемическом гриппе А/Н1N1/Калифорния/04/09, при этом показано усиление потенций Арбидола и Кагоцела® при их сочетании [13, 14]. В 2007–2010 гг. в ГОУ ВПО РГМУ Росздрава на кафедре инфекционных болезней у детей были проведены клинические исследования по изучению клинической и профилактической эффективности препарата Кагоцел® при гриппе и ОРВИ у детей старше 6 лет. В 2010 году на нашей кафедре было успешно проведено исследование препарата Кагоцел® для лечения гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 2 до 6 лет.

С лечебной целью препарат применялся у детей в возрасте от 2 до 6 лет по схеме: по 1 таблетке два раза в день в течение первых двух дней, затем по 1 таблетке 1 раз в день в течение последующих двух дней, а у детей старше 6 лет: по 1 таблетке 3 раза в день в течение первых двух дней, затем по 1 таблетке 2 раза в день в течение последующих двух дней.

С профилактической целью Кагоцел® дети получали 7-дневными циклами

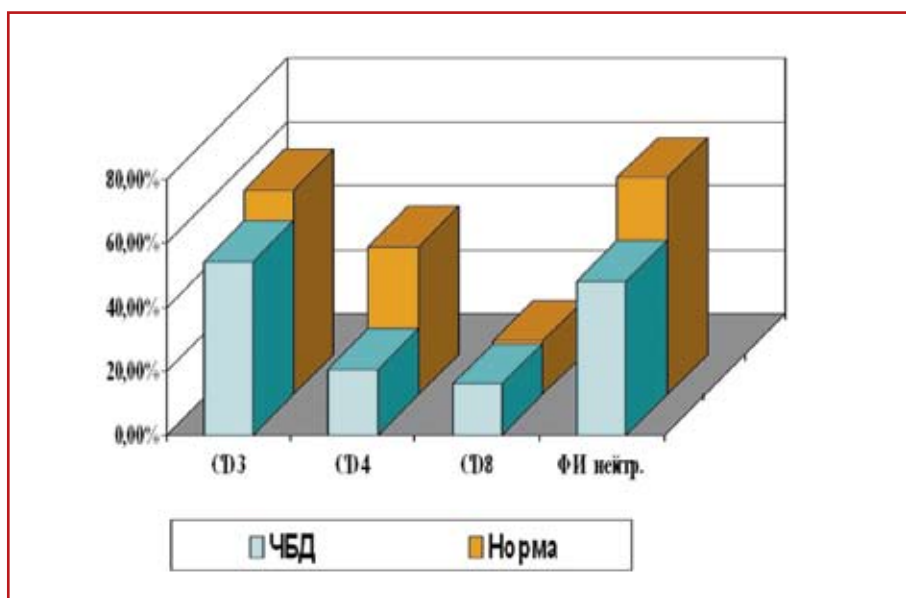


Рис. 7. Показатели иммунного статуса ЧБД на фоне персистенции герпесвирусов

Таблица 2
Результаты исследования препаратов по определению противовирусной активности в отношении пандемического вируса гриппа А/Н1N1

Препарат	Снижение титра вируса при добавлении препарата	Снижение титра вирусного потомства
Ремантадин	—	—
Ремантадин + Но-шпа	++	++
Осельтамивир карбоксилат	+++	+++
Арбидол	++	++
Кагоцел	++	++
Виферон (гель)	++	++
Гриппферон	++	++
Изопринозин	++	++

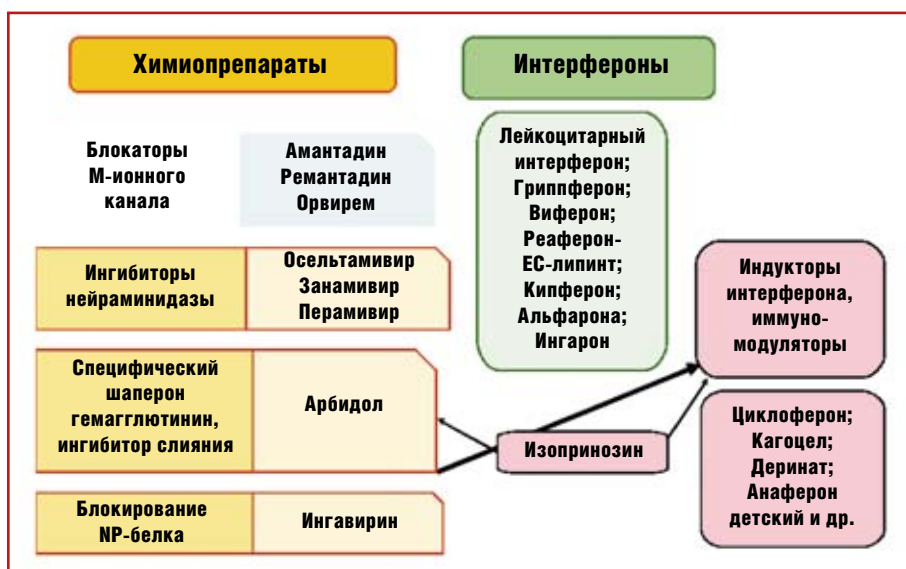


Рис. 8. Противовирусная терапия

в течение четырех недель: первые два дня по 1 таблетке 1 раз в день, затем

пять дней перерыв и повторение цикла в течение последующих трех недель.

Таблица 3

Микрофлора в посевах слизи из ротоглотки у ЧБД

Представители микрофлоры	Микрофлора у ЧБД, КОЕ/мл	Микрофлора у здоровых детей, КОЕ/мл
<i>Staph. aureus</i> , n = 25	До $1 \cdot 10^5$	До 10^1 – 10^2
<i>Strept. α-haemolyticus</i> , n = 21	До $1 \cdot 10^7$	До 10^3 – 10^4
<i>E. coli</i> , n = 17	До $1 \cdot 10^8$	До 10^1 – 10^2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n = 9	До $1 \cdot 10^5$	До 10^1 – 10^2
<i>Enterococcus</i> , n = 7	До $1 \cdot 10^6$	До 10^1 – 10^2
<i>Candida alb.</i> , n = 25	До $1 \cdot 10^4$	До 10^1 – 10^2

Таблица 4

Схема терапии Вифероном у ЧБД

Возраст	Суточные дозы виферона
До 6 месяцев жизни	300 тысяч МЕ
От 6 до 12 месяцев жизни	500 тысяч МЕ
От 1 года до 3 лет	2 млн МЕ/м ²
От 3 лет до 7 лет	3 млн МЕ/м ²
Старше 7 лет	5 млн МЕ/м ²

Результаты указанных исследований свидетельствуют о хорошей клинической эффективности и безопасности применения препарата Кагоцел®. Профилактический прием препарата Кагоцел® в течение 1 месяца не только предохраняет ребенка от заболевания гриппом и ОРВИ в момент приема препарата, но и в течение последующих 4-х месяцев наблюдения за детьми оказывает благоприятное профилактическое влияние на тяжесть и течение ОРВИ. Прием препарата Кагоцел® сокращает продолжительность антибиотикотерапии при бактериальных осложнениях ОРВИ у детей. Все это позволяет рекомендовать включение данного препарата в программы иммунореабилитации и профилактики ОРВИ у ЧБД.

Профилактическое применение препарата Кагоцел® позволяет снизить в среднем прямые расходы на лечение одного

ребенка в 3,55 раза по сравнению с аналогичными расходами в контрольной группе при применении плацебо и служит обоснованием для применения данного индуктора ИФН с профилактической целью в период, предшествующий росту заболеваемости ОРИ [15, 16].

В России накоплен определенный опыт лечения и иммунопрофилактики ОРИ, предусматривающий применение различных препаратов с иммуностропной активностью. В качестве иммуномодуляторов эндогенного происхождения применяются иммунорегуляторные пептиды, полученные из центральных органов иммунной системы — тимуса и костного мозга (Тактивин, Тималин, Тимоген, Имунофан, Миелопид и др.), цитокины (Беталейкин и Ронколейкин), интерфероны (Лейкинферон, Реаферон, Виферон, Гриппферон и др.) и эффекторные белки иммунной системы (иммуноглобулины).

К иммуномодуляторам экзогенного происхождения относятся препараты бактериального и грибкового происхождения, такие как Пирогенал, Продиогиозан, Имудон, ИРС-19, Рибомунил, Бронхомунал и др. Все они обладают способностью усиливать функциональную активность нейтрофилов и макрофагов.

К следующей группе иммуномодуляторов относятся синтетические вещества, полученные в результате направленного

химического синтеза. Такие давно известные препараты, как Левамизол и Диуцифон, а также представители нового поколения синтетических иммуномодуляторов — Полиоксидоний и большинство индукторов ИФН (Полудан, Амиксин, Циклоферон и др.), которые обладают антивирусными, иммуномодулирующими и другими характерными для интерферона эффектами [17]. В настоящее время у нас появилась возможность использовать новый иммуномодулятор, представитель наиболее многообещающего, с клинической точки зрения, класса иммуностропных препаратов — препарат Имунорикс (пидотимод).

При воздействии на адаптивный иммунитет точкой приложения препарата Имунорикс является усиление презентующей способности АПК — антигенпрезентирующих клеток (макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты) на стадии презентации антигена совместно с антигенами главного комплекса гистосовместимости 2-го класса Т-лимфоцитам, что позволяет считать данный препарат инновационным иммуномодулятором с уникальным на сегодняшний день мультинаправленным механизмом действия.

Иммуномодулирующее действие препарата было подтверждено более чем в 60 международных контролируемых клинических исследованиях, с использованием наиболее доказательных методов для оценки эффективности препарата как с клинической, так и с иммунологической точки зрения.

Эффективность применения препарата в педиатрической практике изучалась у 3200 пациентов с острыми и рецидивирующими респираторными инфекциями.

При применении Имунорикса в составе комплексной терапии указанных заболеваний достигалось сокращение продолжительности обострения, частоты ОРЗ

Таблица 5

Вакцины против сезонного гриппа для детей

Наименование вакцины			Возраст прививаемых	Кратность прививок	Метод иммунизации
Отечественные вакцины	ЖГВ		С 3 лет	1	Интраназально
	ИГВ цельновиральная		С 7 лет	2	
	ИГВ субъединичная Гриппол		С 6 мес.	2–1	Парантерально
	Гриппол Плюс (Россия)		С 6 мес.	1	
Зарубежные ИГВ	Расщепленные (сплит)	Флюарикс (Великобритания)	С 1 года	2	
			С 7 лет	1	
		Бегривак (Германия)	С 6 мес.	2	
		Ваксигрипп (Франция)	С 6 мес.	2–1	
		Флюваксин (Китай)	С 6 мес.	1	
	Субъединичные	Агриппал-S1 (Германия)	С 6 мес.	2–1	
		Инфлювак (Нидерланды)	С 6 мес.	2–1	
		Инфлексал V (Швейцария)	С 6 мес.	1	

и уменьшение потребности в антибиотикотерапии, что согласовалось с полученными на нашей кафедре результатами исследования клинической и профилактической эффективности данного препарата [18–20].

Результаты наших исследований свидетельствовали о дисбиозе ротоглотки у ЧБД с персистирующей герпесвирусной инфекцией и рецидивами острого стенозирующего ларинготрахеита (ОСЛТ) на фоне ОРЗ, сопровождавшихся колонизацией слизистой ротоглотки преимущественно золотистым стафилококком, альфа-гемолитическим стрептококком, лактозонегативной *Escherichia coli*, клебсиеллой пневмонии, энтерококком, грибом *Candida* и др. (табл. 3).

На фоне лечения Имунориком в растворе по 5 мл (400 мг) внутрь, вне приема пищи (в составе комплексной терапии респираторной инфекции), наряду с сокращением основных клинических симптомов ОРВИ со стенозом гортани, достигалась эрадикация 54% патогенов, в то же время в группе контроля эрадикация патогенных возбудителей не достигалась; более того, отмечалось нарастание показателей колонизации ротоглотки, а при применении Имунорикса в сочетании с антибиотико-

терапией наступила эрадикация 73% патогенов.

После проведенного в течение двух недель лечебного курса терапии Имунориком, в последующие шесть месяцев наблюдения за этими пациентами только у 17% детей были зарегистрированы эпизоды ОРИ без рецидивов крупа, протекавших в легкой форме, в то время как у 50% детей группы контроля развились ОРИ различной степени тяжести, из них у 10% — были рецидивы ларингообструкции [20].

На нашей кафедре у ЧБД, страдающих персистирующей герпесвирусной инфекцией, проводилась комбинированная терапия Гепоном в сочетании с Арбидолом и Вифероном: Гепон в дозе 0,002 (разводили в 2 мл воды) и вводили интраназально 2 раза в день в течение 5–7 дней; Арбидол внутрь назначали в течение 2 недель ежедневно, затем только 1 день в неделю 3 раза в сутки; Виферон ректально 1 свечу в возрастной дозе вводили 10 дней ежедневно, затем 3 раза в неделю 1 свечу по прерывистой схеме в течение 3–6 месяцев (табл. 4).

В результате указанной терапии были получены выраженные клинико-иммунологический и профилактический

эффекты со снижением показателей вирусной антигенемии, уровня ИЛ-10 и частоты рецидивов ОРЗ у часто болеющих детей (у 91%) с персистирующей герпесвирусной инфекцией.

Особое внимание обращается на иммунопрофилактику гриппа в период пандемии согласно рекомендациям ВОЗ. Наиболее эффективна у детей двукратная вакцинация. Возможна одновременная иммунизация сезонной и пандемической вакциной. Не рекомендована одновременная вакцинация живой сезонной и пандемической вакцинами, одна из вакцин должна быть инактивированной. Эффективно сочетание вакцины с химиопрепаратами и иммунокорректирующими средствами у часто болеющих детей и в группах риска. В табл. 5 представлены данные по пандемическим и сезонным вакцинам.

Таким образом, врач-педиатр, наблюдая часто болеющего ОРИ ребенка, должен своевременно составить алгоритм обследования и лечения, начиная с изучения его социально-бытовых условий, иммунного и интерфероновых статусов, исключения персистирующих оппортунистических инфекций (включая герпесвирусную), с определением степени их

Лечение прибывает вовремя



НАПРАВЛЕНИЕ РЕЙСА	ПРИЕЗД ПО РАСП.	СТАТУС
Профилактика	17:00	отменен
Головная боль	18:00	прибыл
Ринит	19:30	прибыл
Озноб	19:50	прибыл
Пикораздка	20:00	прибыл
Лечение	20:30	опаздывает

кагоцел®

противовирусный препарат

Кагоцел® – современный противовирусный препарат для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа у детей и взрослых, эффективный даже при назначении в относительно поздние сроки – вплоть до 4-го дня от начала болезни

- Кагоцел® быстро улучшает самочувствие ребенка и достоверно сокращает продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ вне зависимости от этиологии заболевания
- Эффективно устраняет стеноз гортани и симптомы ларинготрахеита
- Достоверно укорачивает сроки антибактериальной терапии при лечении осложнений ОРВИ
- Кагоцел® способствует снижению заболеваемости ОРВИ и гриппом у часто болеющих детей
- Кагоцел® хорошо переносится, не вызывает развития побочных эффектов*



активности и чувствительности к этиотропным и иммуномодулирующим препаратам. Таких детей следует включать в группы риска по развитию осложнений при гриппе и других ОРИ, проводить вакцинопрофилактику против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций, являющихся основными триггерами при развитии пневмоний на фоне гриппа или других ОРВИ. ■

Литература

- Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. 2002. С. 73.
- Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов. 1986. С. 45.
- Учайкин В. Ф., Таточенко В. К., Гаращенко Т. И. Часто болеющие дети — современный взгляд на ведение и иммунопрофилактику. Материалы интерактивного междисциплинарного симпозиума на 4-м Конгрессе педиатров-инфекционистов // Детские инфекции. 2005, т. 5, с. 65–67.
- Самсыгина Г. А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия. 2005, № 1, с. 66–74.
- Ширинский В. С. с соавт. Проблемы диагностики и классификации вторичных иммунодефицитов // Аллергология и иммунология. 2000, т. 1, № 1, с. 62–70.
- Кладова О. В. с соавт. Клинико-патогенетическое обоснование применения ИРС-19 у детей с бронхолегочными заболеваниями // Вопросы совр. педиатрии. 2002, № 3, с. 36–39.
- Еришов Ф. И., Наровлянский А. Н., Мезенцева М. В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях // Цитокины и воспаление. 2004, т. 3, № 1, с. 3–6.
- Еришов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 368 с.
- Железникова Г. Ф., В. В. Иванова. Иммунопатогенез осложненного, затяжного или хронического течения инфекций у детей и подходы к иммунокоррекции // Детские инфекции. 2003, № 3, с. 58–61.
- Образцова Е. В., Осидак Л. В., Головачева Е. Г. Препараты интерферона и его индукторы при гриппе и ОРИ у детей // Детские инфекции. 2010, т. 9, № 1, с. 35–40.
- Замахина Е. В., Кладова О. В. Персистенция респираторных вирусов // Детские инфекции. 2009, т. 8, № 2, с. 36–43.
- Кладова О. В. с соавт. Современные методы коррекции функциональной недостаточности иммунитета у часто болеющих ОРЗ детей // Детские инфекции. Т. 8, № 2, с. 44–48.
- Киселев О. И. Изучение вирусингибирующей активности кагоцела в отношении вируса гриппа А (H1N1)sw. Отчет НИР НИИ гриппа СЗО РАМНСПб. 2009.
- Киселев О. И. Изучение вирусингибирующей активности кагоцела в комбинации с арбидолом в отношении пандемических изолятов вируса гриппа А (H1N1)sw. Отчет НИР НИИ гриппа СЗО РАМНСПб. 2009.
- Харламова Ф. С. с соавт. Клиническая эффективность кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей // Детские инфекции. 2008, т. 7, № 4, с. 28–35.
- Харламова Ф. С. с соавт. Профилактическая эффективность кагоцела при острых респираторных заболеваниях у детей // Детские инфекции. 2009, т. 8, № 4, с. 34–40.
- Сенцова Т. Б., Ревякина В. А. Современные иммуномодуляторы в практике педиатра // Российский аллергологический журнал. Сб. статей «Часто болеющие дети». Materia medica. М., 2006, с. 41–43.
- Careddu P., Mei V., Venturoli V., Corsini A. Pidotimid in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients. Arzheim.-Forsch./Drug Res., 44 (II), 12 a, 1994, 1485–1489.
- Illeni M. T., Bombelli G., Poli A., Pattarino P. L. NK cell cytotoxic activity induced by a synthetic immunostimulant (pidotimid): an in vitro study // J Chemother. 1991, III, 157–159.
- Харламова Ф. С. с соавт. Применение препарата пидотимод при острой респираторной инфекции у часто болеющих детей // Вопросы современной педиатрии., 2009, т. 8, № 2, с. 21–27.

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»*

СТОИМОСТЬ ПОДПИСКИ

6 номеров

для получения по почте (РФ) –

561 руб.

11 номеров

для получения по почте (РФ) –

1028,50 руб

В стоимость входят 10% НДС.

Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.

Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.

Цены действительны **до 30 ноября 2011 г.**

Банковские реквизиты:

ЗАО «Издательство «Открытые системы»,
ИНН 7706128372, р/с 40702810438170101424
в Московском банке ОАО «Сбербанк России», г. Москва
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, КПП 771001001,
ОКОНХ 87100, ОКПО 45880530

* с 2008 года журнал
вошел в список изданий,
рекомендованных
Высшей Аттестационной
Коммиссией (ВАК)

Оплата производится
в рублях.
Назначение платежа
«Подписка на журнал
«Лечащий Врач»,
в том числе 10% НДС»

По вопросам подписки
обращаться:
тел.: (495) 725-47-85
e-mail: xpress@osp.ru,
http://www.lvrach.ru

Реклама

Пожалуйста, заполните отрезную карточку и вышлите ее вместе с копиями сертификата подписчика (если Вы владелец сертификата) и документа об оплате (копию квитанции почтового перевода или платежное поручение с отметкой банка) по факсу: 253-92-04/05 с пометкой «маркетинг» или по адресу: Россия, 123056, Москва, Электрический пер., д. 8, стр. 3, издательство «Открытые системы», маркетинг.

ОТРЕЗНАЯ КАРТОЧКА ЛВ № 1 / 11

Пожалуйста, заполните печатными буквами:

Ф. И. О. _____
полностью

Адрес _____
страна, индекс, нас.
пункт, область, улица,
дом/корп./кв.

Место работы _____

Должность _____

E-mail: _____

Телефон _____

Специальность _____

Оплаченная сумма _____

Прошу оформить подписку на журнал «Лечащий Врач»

Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни

Н. Г. Астафьева, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Гамова, кандидат медицинских наук, доцент

Д. Ю. Кобзев

Е. Н. Удовиченко, кандидат медицинских наук

И. А. Перфилова

СГМУ им. В. И. Разумовского, Саратов

Ключевые слова: бронхиальная астма, диагностика, ингаляционные глюкокортикостероиды, бета2-агонисты, бронходилататоры, небулайзер, спейсер, функция внешнего дыхания, бронхоспазм.

В течение последних двух десятилетий достигнуты значительные успехи в ведении пациентов с бронхиальной астмой (БА) благодаря использованию улучшенных стратегий диагностики, терапии и профилактики болезни. Прогресс был обусловлен внедрением в клиническую практику глобальной инициативы по стратегии лечения и профилактики астмы — GINA [23], Международных (PRACTALL) [6], национальных программ [2]. Несмотря на то, что у детей и взрослых в формирование болезни включаются одинаковые механизмы, существуют определенные отличия течения астмы, ответа на противоастматические препараты у взрослых и детей. Россия является одной из немногих стран, где была принята Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». Это руководство (в 2008 г. вышло третье издание) существенно повлияло на медицинскую практику и, как следствие, на улучшение результатов лечения пациентов. Однако астма часто дебютирует в раннем детстве, и существуют особые проблемы, связанные с диагностикой и лечением астмы у детей первых пяти лет жизни [28].

Клиническая диагностика

Современное определение астмы сфокусировано на хроническом воспалительном процессе в дыхательных путях, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Для астмы типичны четыре главных компонента:

- 1) симптомы;
- 2) обратимость бронхиальной обструкции;
- 3) бронхиальная гиперреактивность;
- 4) воспаление.

Какой-то один домен не может быть основой для диагноза, но не все исследователи имеют возможность объективно оценивать все четыре компонента, особенно в педиатрии. Поэтому у детей первых пяти лет жизни рекомендуется для постановки диагноза БА использовать тщательный сбор семейного и индивидуального анамнеза, анализ симптомов, физикальное обследование.

Анамнез

Для детей пяти лет и младше, имеющих повторяющиеся респираторные симптомы, предположить диагноз БА позволяет семейный анамнез — указания на наличие астмы у ближайших родственников (особенно матери), и/или атопии (атопический дерматит, экзема), пищевой аллергии, аллергического ринита у кровных родственников или самого ребенка.

Симптомы

К основным симптомам астмы относятся свистящие хрипы, эпизоды одышки, кашель, заложенность в грудной клетке.

Свистящие хрипы

Свистящие хрипы (wheeze) — непрерывные музыкальные звуки, продолжающиеся не менее 250 мс и вызываемые вибрацией противоположных стенок дыхательных путей, что приводит к их сужению вплоть до полного закрытия. Хрипы могут быть высоко- и низкотональными, состоящими из одного или нескольких звуковых оттенков, возникающих как во время вдоха, так и выдоха, создаваемых дыхательными путями любого размера — от крупных экстраторакальных до мелких интраторакальных. К появлению свистящих хрипов может приводить обструкция: верхних и нижних экстраторакальных дыхательных путей, нижних дыхательных путей. Астма не является самой частой причиной свистящих хрипов. У детей, особенно в возрасте младше трех лет, отмечается чрезвычайно широкая распространенность хрипов в грудной клетке и кашля даже в отсутствие БА [18, 29]. Выделяют три типа свистящих хрипов в младшей возрастной группе:

Преходящие ранние хрипы:

- нередко связаны с недоношенностью и курением родителей;
- дети часто «перерастают» эти хрипы в первые три года жизни.

Персистирующие хрипы с ранним началом (в возрасте до трех лет) у детей без признаков атопии или семейного анамнеза атопии:

- эпизоды хрипов в грудной клетке, обусловленные респираторными вирусными инфекциями: у детей до двух лет с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией; у детей дошкольного возраста старше двух лет — с прочими вирусными инфекциями;
- эти эпизоды, как правило, продолжаются и в школьном возрасте, к 12 годам их можно выявить у значительной части детей.

Хрипы с поздним началом/БА:

- отмечаются в течение всего детства и во взрослом возрасте;
- типична атопия в анамнезе (часто проявляющаяся как атопический дерматит/экзема) и характерные для БА нарушения бронхиальной проходимости;
- для астмы характерны периодически возникающие хрипы, а также хрипы, возникающие во время сна, смеха, при плаче.

Кашель

Кашель как симптом БА у детей младшей возрастной группы имеет следующие особенности:

- возникает периодически или присутствует постоянно (вне связи с простудой или респираторной инфекцией);
- нередко сопровождается хрипами и затрудненным дыханием, одышкой;
- типично появление кашля в ночное время или перед пробуждением;
- физическая нагрузка, смех, плач усиливают кашель.

Дополнительные методы обследования для подтверждения диагноза астмы

Исследование функции легких нередко является недостаточно надежным методом у детей младшего возраста. Дети в возрасте 4–5 лет могут научиться пользоваться пикфлоуметром, однако для получения точных результатов пикфлоуметрия должна проводиться под наблюдением родителей.

В научных целях в крупных исследовательских центрах используются такие методы, как бодиплетизмография для измерения сопротивления дыхательных путей, определения легочных объемов, методы разведения газов (обычно с использованием гелия) и вымывания инертных индикаторных газов (обычно азот); импульсная осциллометрия, повышение объема форсированного выдоха при торакоабдоминальной компрессии (RVRTC — Raised-Volume Rapid Thoracoabdominal Compression) и др. [5, 30]. Эти исследования требуют сложного оборудования, что затрудняет их применение в рутинной клинической практике. В России был предложен метод бронхофонографии, который позволяет с помощью компьютера анализировать паттерны дыхания и дает дополнительную информацию о характере нарушения дыхательной функции [1].

Эпизодические респираторные симптомы, такие как свистящее дыхание и кашель, часто могут встречаться и у детей без астмы, особенно в первые два года жизни. Поскольку в данной возрастной группе отсутствует возможность оценивать бронхиальную обструкцию и ее обратимость с помощью объективных методов, то дополнительное использование тестов для выявления атопии и обнаружение аллергенспецифических IgE может быть дополнительным аргументом для подтверждения диагноза астмы. Аллергическая сенсibilизация — главный фактор риска для развития астмы, персистенции и тяжести. Наличие атопического дерматита у ребенка и/или пищевой аллергии увеличивает риск сенсibilизации к ингаляционным аллергенам и может быть предиктором развития астмы.

У детей младшей возрастной группы более информативным по сравнению с кожными пробами (prick-test) является обнаружение аллергенспецифических IgE в сыворотке с помощью лабораторных тестов (Phadia: ImmunoCAP System® — «золотой стандарт» диагностики по рекомендации ВОЗ; множественная диагностика аллергии с приме-

нением хемилюминесцентного анализа (МАСТ); иммуноблот для диагностики аллергенспецифических IgE-антител в сыворотке крови человека на основе панелей с индивидуальными аллергенами с помощью системы Rida® Allergy Screen; иммуноферментный анализ (ИФА) и др.).

Полезным методом подтверждения диагноза астмы в этой возрастной группе является пробное лечение бронходилататорами короткого действия и ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС): выраженное клиническое улучшение на фоне терапии в течение 8–12 недель и ухудшение после ее прекращения говорят в пользу диагноза «бронхиальная астма».

Неинвазивные маркеры воспаления в дыхательных путях (определение оксида азота в выдыхаемом воздухе — NOx или окиси углерода COx неспецифичны для БА, также требуют специального оборудования и пока не рекомендуются для рутинной практики у детей раннего возраста [25].

Рентгенографическое исследование грудной клетки не играет большой роли в диагнозе БА. Данный метод помогает исключить другие заболевания. У детей чаще всего это структурные аномалии дыхательных путей (например, врожденные пороки развития, врожденная эмфизема доле-вая, сосудистое кольцо) или другие диагнозы [28].

Таким образом, подходы к диагностике БА у детей в возрасте пяти лет и младше отличаются от других возрастных групп. Диагноз БА обычно основывается только на жалобах, данных анамнеза и осмотра и типичных симптомах.

Признаками вероятной БА у детей в возрасте пяти лет и младше являются:

- частые эпизоды свистящих хрипов в грудной клетке (более одного в месяц);
- кашель или хрипы, вызванные физической нагрузкой;
- кашель по ночам в отсутствие вирусной инфекции;
- отсутствие сезонных изменений хрипов, а также сохранение симптомов после трех лет.

Дифференциальная диагностика

Для окончательного принятия решения о диагнозе БА необходимо исключить заболевания, которые также могут сопровождаться повторными эпизодами свистящих хрипов у детей:

- инфекционные процессы (повторные вирусные инфекции нижних дыхательных путей, хронический риносинусит, туберкулез);
- врожденные аномалии (бронхолегочная дисплазия, синдром первичной цилиарной дискинезии, муковисцидоз, иммунодефицит; пороки развития, обуславливающие сужение внутригрудных дыхательных путей; врожденные пороки сердца, трахеомалиация);
- механические проблемы (аспирация инородного тела, гастроэзофагеальный рефлюкс).

Опыт изучения и практического использования тех знаний и положений доказательной медицины, которые накопили ведущие специалисты при диагностике астмы у детей младших возрастных групп, оказался полезным для оценки прогноза развития БА у детей раннего возраста со свистящими хрипами. У детей в возрасте пяти лет и младше сочетание свистящих хрипов с одним «большим» фактором риска (к большому фактору риска относится БА или экзема у родителя) или двумя-тремя «малыми» факторами риска (к малым факторам риска относится эозинофилия; наличие хрипов в отсутствие простудного заболевания; аллергический ринит) является

Таблица 1

Уровни контроля над бронхиальной астмой (GINA, 2009) [23]

Характеристики	Контролируемая (все из следующего)	Частично контролируемая (наличие любого проявления в течение недели)	Неконтролируемая
Дневные симптомы	Нет или менее двух эпизодов в неделю	Более двух в неделю	Наличие трех или более признаков частично контролируемой астмы в течение любой недели*#
Ограничения активности	Нет	Любые	
Ночные симптомы/пробуждения	Нет		
Потребность в препаратах неотложной помощи	Нет или менее двух раз в неделю	Более двух раз в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФВ ₁)	Нормальная	< 80% от должного или от наилучшего для данного пациента показателя (если таковой известен)	
В. Оценка риска в будущем (риск обострений*, настораживающего течения, быстрого ухудшения легочной функции, побочные эффекты)			
Пациент с любым из следующих признаков имеет риск нежелательных эффектов в будущем: неконтролируемое течение болезни, частые обострения в течение последнего года, пребывание в реанимационном отделении, низкий уровень ОФВ ₁ , экспозиция табачного дыма (курение сигарет), высокие дозы фармакотерапии для поддержания контроля			
ПСВ — пиковая скорость выдоха; ОФВ ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду; * каждое обострение требует пересмотра поддерживающей терапии и оценки ее адекватности; # по определению — неделя с обострением, это неделя неконтролируемой астмы; + исследование функции легких не является надежным методом у детей 5 лет и младше.			

предиктором развития БА в старшем возрасте. Для оценки прогноза развития астмы разработан индекс прогноза астмы (Asthma Predictive Index — API). Было показано, что дети, у которых было четыре и более эпизодов бронхиальной обструкции в течение года и API от 4 до 10, имеют шанс в возрасте от 6 до 10 лет заболеть астмой, в то время как у 95% детей с отрицательным API астма не развивается [8, 12, 14, 15, 19].

Лечение астмы у детей пяти лет и младше

После верификации диагноза астмы выбираются оптимальные стратегии терапевтических вмешательств с точки зрения доказательной медицины.

Важным компонентом лечения является создание партнерских отношений между врачом и родителями (опекунами), членами семьи больного ребенка. Повышают эффективность терапии образовательные программы.

Определение болезни звучит следующим образом: «Бронхиальная астма — хроническое заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, особенно по ночам или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности обструкции дыхательных путей в легких, которая часто бывает обратимой спонтанно или под влиянием лечения». Исходя из такого определения, невозможно говорить о выздоровлении от болезни, поэтому целью терапии является достижение контроля. Понятие контроля астмы включает в себя два обязательных компонента — не только текущий контроль (контроль «сейчас» — отсутствие симптомов, минимальную потребность в препаратах скорой помощи, нормальные показатели легочной функции, а также возможность пациента вести активный образ жизни), но и снижение рисков в будущем (контроль «завтра»), как это представлено в новой версии GINA (табл. 1).

Значимость различий между «текущим контролем» (по оценке влияния на симптомы, клинические признаки астмы, их уменьшение или исчезновение в послед-

ние несколько недель или месяцев) и «будущими рисками» (вероятность развития осложнений лекарственной терапии, появления обострений, замедление развития легких) и отношения между этими двумя компонентами у маленьких детей изучены в меньшей степени, чем в других возрастных группах. Но, тем не менее, в настоящее время получены убедительные доказательства того, что клинические проявления астмы, симптомы, нарушения сна, ограничения повседневной активности, нарушение функции легких, частота использования бронхорасширяющих препаратов могут хорошо контролироваться соответствующей базисной терапией.

У детей младшей возрастной группы имеются свои особенности в оценке уровней контроля (табл. 2). Они основаны на клинических признаках, отсутствует определение функции внешнего дыхания (ФВД), отличается подход к определению неконтролируемой астмы [2, 6, 27, 28].

Несмотря на то, что терапия ИГКС является краеугольным камнем терапии у детей младшей возрастной группы, предметом дискуссии остается вопрос о том, как рано следует начинать базисную терапию, стоит ли уже после 1–2 эпизодов бронхиальной обструкции включать на регулярной основе ИГКС у детей раннего возраста. Существуют определенные опасения по поводу раннего (после 1–2 эпизодов обструкции) назначения ИГКС у маленьких детей. Сдержанное отношение обусловлено тем, что ИГКС могут оказывать влияние на рост альвеол, есть определенные трудности в прогнозировании хорошей эффективности, продолжительное лечение ИГКС у маленьких детей не всегда влияет на естественное течение заболевания и, кроме того, клеточное воспаление и ремоделирование могут зависеть от других патогенетических механизмов. Поскольку пока нет доказательств, что использование ИГКС в подобных случаях приносит пользу, большинство экспертов считает, что использование ИГКС должно быть ограничено только контингентом детей с атопической экземой, или аллергической сенсibilизацией, или отягощенным по атопии семейным анамнезом с тремя и более эпизодами бронхоспазма, развившегося на фоне вирусной инфекции [7, 9, 24, 28]. Эквивалентные дозы ИГКС для детей этой группы представлены в табл. 3.

Таблица 2

Уровни контроля астмы у детей 5 лет и младше [27, 28]

Характеристики	Контролируемая (все из следующего)	Частично контролируемая (наличие любого проявления в течение недели)	Неконтролируемая
Дневные симптомы	Нет (появляются менее чем два раза в неделю, как правило, на короткий период порядка минуты и быстро проходят после использования бронходилататоров быстрого действия)	Более чем два раза в неделю (обычно в течение коротких периодов порядка минуты и быстро проходят после использования бронходилататоров быстрого действия)	Более чем два раза в неделю (обычно длятся несколько минут или часов или повторяются, но частично или полностью проходят после использования бронходилататоров быстрого действия)
Ограничения активности	Нет (ребенок полностью активен, играет и работает без ограничений или симптомов)	Любое (может кашлять, хрипеть или испытывать затрудненное дыхание во время упражнений, энергичных игр или при смехе)	Любое (может кашлять, хрипеть или испытывать затрудненное дыхание во время упражнений, энергичных игр или при смехе)
Ночные симптомы/ пробуждения	Нет (включая ночной кашель во время сна)	Любые (как правило, кашляет во сне или просыпается с кашлем, хрипами и/или затрудненным дыханием)	Любые (как правило, кашляет во сне или просыпается с кашлем, хрипами и/или затрудненным дыханием)
Потребность в препаратах неотложной помощи	≤ 2 дней в неделю	> 2 дней в неделю	> 2 дней в неделю

Любое обострение должно быть основанием для пересмотра поддерживающего лечения, чтобы убедиться в адекватности контролирующей терапии. Несмотря на то, что пациенты с текущим клиническим контролем имеют меньше шансов для обострения, но для них все еще сохраняется риск одного или более обострений в год, например, во время вирусной инфекции верхних дыхательных путей

Таблица 3

Эквивалентные дозы ИГКС у детей младшей возрастной группы [2, 28]

Препарат	Низкая суточная доза (мкг)	Средняя суточная доза (мкг)	Высокая суточная доза (мкг)
Беклометазона дипропионат	100–200	> 200–400	> 400
Будесонид	100–200	> 200–400	> 400
Будесонид для небулайзера	250–500	> 500–1000	> 1000
Флутиказона пропионат	100–200	> 200–500	> 500

Таблица 4

Предпочтительные ингаляционные устройства для детей с астмой

Возраст	Предпочтительные устройства	Альтернативные устройства
< 4 лет	Дозируемый аэрозольный ингалятор плюс спейсер с лицевой маской	Небулайзер с лицевой маской
4–5 лет	Дозируемый аэрозольный ингалятор плюс спейсер с мундштуком	Дозируемый аэрозольный ингалятор плюс спейсер с лицевой маской или небулайзер с мундштуком или лицевой маской

Как и в других возрастных группах, у детей пяти лет и младше предпочтение отдается ингаляционной терапии. Выбор ингаляционного устройства проводится на индивидуальной основе [2, 6, 13, 17, 23, 28]. Возможные способы доставки представлены в табл. 4.

При использовании низких доз ИГКС клинически значимых серьезных побочных системных эффектов в клинических испытаниях не установлено и препараты считаются безопасными (уровень доказательности А). Более высокие дозы могут сопровождаться некоторыми системными эффектами [2, 3, 23].

Антилейкотриеновые препараты

Важным вариантом лечения для детей с БА в возрасте ≤ 5 лет кроме ИГКС являются антилейкотриеновые препараты (АЛП). Эта точка зрения базируется на большом количестве данных, доказывающих эффективность антилейкотриенового препарата монтелукаста в отношении улучшения контроля астмы [2, 7, 23, 28, 31]. Было показано, что монтелукаст эффективен в лечении детской астмы, вызванной распространенными триггерами (вирусы, физическая нагрузка, аллергены). Монтелукаст в настоящее время рекомендуется в качестве одного из двух вариантов начала лечения детей с персистирующей БА.

Таблица 5

Подход к лечению астмы, ориентированный на контроль астмы для детей в возрасте 5 лет и младше

Обучение по вопросам астмы Контроль окружающей среды Применение бета2-агонистов быстрого действия по необходимости		
Хорошо контролируется бета2-агонистами быстрого действия, применяемыми по необходимости	Частично контролируется бета2-агонистами быстрого действия, применяемыми по необходимости	Не контролируется или только частично контролируется низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов*
Варианты базисной терапии («контроллеров»)		
Продолжать применение бета2-агонистов быстрого действия по необходимости	Низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов	Удвоение низкой дозы ингаляционных глюкокортикостероидов
	Препарат, действующий на лейкотриены	Низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов плюс препарат, действующий на лейкотриены

*Пероральные глюкокортикостероиды должны назначаться только для лечения тяжелых обострений астмы. Затененные ячейки указывают на предпочтительный вариант лечения

Кроме того, АЛП снижают частоту обострений БА, обусловленных вирусной инфекцией, у детей в возрасте 2–5 лет с интермиттирующей БА в анамнезе.

Роль монтелукаста как альтернативы препаратам первого выбора (ИГКС) для базисной терапии БА еще раз указывает на важность раннего начала лечения воспаления и расширяет возможности врача в отношении индивидуального подбора терапии.

Из всех антилейкотриеновых препаратов при детской астме изучался только монтелукаст (сильнодействующий селективный антагонист цис-ЛТ-1-рецепторов), который продемонстрировал высокий профиль безопасности у детей раннего возраста.

Кромоны

Кромогликат натрия и недокромил натрия играют небольшую роль в длительной терапии БА у детей [2, 28, 35].

Кромоны обладают очень слабым противовоспалительным эффектом и являются менее эффективными, чем даже низкие дозы ИГКС.

Результаты одного метаанализа показали, что длительная терапия кромогликатом натрия у детей с БА статистически значимо не превосходила по эффективности плацебо. Данные другого метаанализа подтвердили превосходство низких доз ИГКС перед кромогликатом натрия при персистирующей БА.

Показано, что недокромил натрия уменьшает частоту обострений, однако его влияние на другие параметры состояния при БА не отличалось от влияния плацебо.

Однократный прием кромогликата натрия или недокромила натрия уменьшал выраженность бронхоспазма, обусловленного физической нагрузкой или вдыханием холодного воздуха.

Кромоны имеют высокий профиль безопасности. Побочные эффекты — кашель, раздражение глотки и бронхоспазм у небольшой части пациентов, получающих кромогликат натрия. Самыми частыми побочными эффектами недокромила являются неприятный вкус, головная боль и тошнота [28].

В Кохрановском обзоре был сделан вывод, что положительный эффект лечения кромолином натрия у дошкольников не доказан (уровень доказательности А) [35], а недокромил не был изучен у детей дошкольного возраста. Таким образом, кромоны не рекомендуются для лечения БА в этой возрастной группе.

Теофиллин

У детей в возрасте пяти лет и младше нет достаточно-го количества доказательных исследований, но те немногие данные, которые были получены, подтверждают наличие определенного клинического эффекта теофиллина. В нескольких исследованиях у детей пяти лет и младше клинический эффект от регулярного применения теофиллина был невелик и в основном статистически незначим [32]. Эффективность теофиллина меньше, чем низких доз ИГКС, а побочные эффекты распространены (уровень доказательности D).

Длительно действующие бета2-агонисты (ДДБА)

Последний Экспертный совет FDA единогласно проголосовал за то, что у детей риск монотерапии ДДБА перевешивает пользу.

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}



Для лечения пациентов с астмой и аллергическим ринитом, которым показан СИНГУЛЯР®

**НОВОЕ:
СИНГУЛЯР®
для пациентов
с астмой
и аллергическим
ринитом^{1,2}**

**СИНГУЛЯР®
(монтелукаст натрия, MSD)**

Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР® / SINGULAIR®

Торговое название: СИНГУЛЯР®.

Международное непатентованное название: монтелукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: монтелукаст – 10 мг, 5 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

Показания к применению. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей, начиная с 6 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириновой астмы, лечение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 6 лет.

Применение при беременности и лактации. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы. Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток – по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯР один раз в сутки вечером. **Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитом.** Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. **Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическими ринитами.** Дозировка для детей 6–14 лет составляет одну жевательную таблетку 5 мг в сутки.

Общие рекомендации. Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды ее обострения. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

Назначение СИНГУЛЯР одновременно с другими видами лечения астмы. СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

Побочное действие. В целом, СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯР, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко – судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки.

Передозировка. Данные о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯР пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯР у детей профилю его безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При острым течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данные, свидетельствующие о том, что прием СИНГУЛЯР влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

* Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 831 пациента в возрасте 15–85 лет с астмой, имеющего в анамнезе сезонный аллергический ринит. СИНГУЛЯР® назначали по одной таблетке 10 мг на ночь (n = 415). Плацебо получали 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.

Литература: 1. ARIA at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference. www.whiar.org. 2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006;61:1086–1096. 3. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of moutelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549–1558.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной инструкцией для Врачей.

ООО «МСД Фармасьютикалс», 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2.
Тел.: (495) 916-71-00, факс: (495) 916-70-94. www.msd.ru

© СИНГУЛЯР® – зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. 01-2011-SGA-06-RUCB-033-JA

ДДБА не представлены в качестве варианта лечения ни для одной из ступеней терапии в данной возрастной группе [16, 20, 24, 28, 34]. Назначение ДДБА как альтернативы повышению доз ИГКС не рассматривается, предпочтение отдается повышению дозы ГКС.

У детей в возрасте пяти лет и младше эффекты ингаляционных бета2-агонистов длительного действия или комбинированных препаратов (ДДБА/ИГКС) изучены недостаточно [2, 28]. Комбинированные препараты (ДДБА/ИГКС) лицензированы для использования у детей 4–5 лет, однако у детей младше четырех лет доказательных исследований не проводилось.

Подходы к ступенчатой фармакотерапии БА у детей пяти лет и младше с позиций достижения и сохранения контроля представлены в табл. 5. [6, 28].

Бета2-агонисты короткого действия

Как видно из табл. 5, для всех пациентов в качестве бронхорасширяющей терапии могут использоваться ингаляционные бета2-агонисты короткого действия, которые являются наиболее эффективными ситуационными препаратами [2, 6, 28]. Предпочтительным способом доставки для купирования приступа астмы у детей пяти лет и младше является дозируемое аэрозольное устройство со спейсером (уровень доказательности А). Если техника ингаляции не выполнима (из-за отсутствия комплаенса, дистресса или из-за выраженности бронхоспазма и гипоксии), может использоваться небулайзерная терапия. Назначение бронхолитиков *reg os* не рекомендуется из-за медленного начала действия и увеличения частоты системных эффектов. Ингаляционные бета2-агонисты короткого действия являются препаратами выбора, и по сравнению с ними назначение ингаляций ипратропия бромидом не играет важной роли в повседневной практике ведения детей пяти лет и младше с БА (уровень доказательности А) [21].

Некоторые дети могут быть нечувствительны к эффектам ИГКС. В таких случаях необходимо вместе с родителями обсудить проблемы комплаенса, проверить технику ингаляции. При соблюдении всех условий правильного лечения следует подумать о фенотипе астмы, трудно поддающейся лечению [4, 10, 22, 24, 26, 33] и пересмотреть назначенную терапию. Важным компонентом контролируемого течения БА является предотвращение острых приступов астмы [11].

При приступах БА не рекомендуется следующая терапия:

- седативные препараты (строго противопоказаны);
- муколитические препараты (могут усилить кашель);
- все виды физиотерапии, включая физиотерапию на грудную клетку (могут усилить дискомфорт пациента);
- гидратация для детей старшего возраста и взрослых большими объемами жидкости (может быть необходима для детей младшего возраста и грудных детей);
- антибиотики (не лечат обострение, однако могут быть показаны для тех, кто имеет сопутствующую пневмонию или другую бактериальную инфекцию, например синусит);
- легкие обострения можно лечить на дому, если ребенок/семья подготовлены для этого и имеется индивидуальный план самоведения, включающий пошаговые мероприятия);

- среднетяжелые обострения, скорее всего, потребуют, а тяжелые — обычно требуют лечения в медицинском учреждении.

Для лечения обострений используются специальные протоколы.

Внедрение в клиническую практику доказательных методов диагностики и терапии астмы у детей пяти лет и младше будет способствовать эффективному и безопасному ведению самых маленьких пациентов. ■

Литература

1. Гепте Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н., Селиверстова Н.А., Поденова Т.А. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. 2002, № 5, с. 33–39.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (3-е изд., испр. и доп. М.: Издательский дом «Атмосфера». 2008. 108 с.
3. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Куликов Е.С. Эффективность стратегий достижения и поддержания контроля над бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики: данные многоцентрового исследования СТРЕЛА-АСТ // Пульмонология. 2010. № 1, с. 80–86.
4. Arnold D., Jones B. L. Personalized medicine: a pediatric perspective // Curr Allergy Asthma Rep. 2009, Nov; 9 (6): 426–432.
5. Assessment & Interpretation of Lung Function in the first years of life ERS School Course. 2007.
6. Bacharier L. B., Boner A., Carlsen K. H., Eigenmann P. A., Frischer T., Gtz M., Helms P. J., Hunt J., Liu A., Papadopoulos N., Platts-Mills T., Pohunek P., Simons F. E., Valovirta E., Wahn U., Wildhaber J. European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // Allergy. 2008, Jan; 63 (1): 5–35.
7. Bacharier L. B., Phillips B. R., Zeiger R. S., Szefer S. J., Martinez F. D., Lemanske R. F. Jr., Sorkness C., Bloomberg G. R., Morgan W. J., Paul I. M., Guilbert T., Krawiec M., Covar R., Larsen G., Mellon M., Moss M. H., Chinchilli V. M., Taussig L. M., Strunk R. C. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with intermittent wheezing // J Allergy Clin Immunol. 2008; 122: 1127–1135.
8. Bisgaard H., Bonnellykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood // J Allergy Clin Immunol. 2010, Aug; 126 (2): 187–97.
9. Brand P. L., Baraldi E., Bisgaard H., Boner A. L., Castro-Rodriguez J. A., Custovic A., de Blic J., de Jongste J. C., Eber E., Everard M. L., Frey U., Gappa M., Garcia-Marcos L., Grigg J., Lenney W., Le Souef P., McKenzie S., Merkus P. J., Midulla F., Paton J. Y., Piacentini G., Pohunek P., Rossi G. A., Seddon P., Silverman M., Sly P. D., Stick S., Valiulis A., van Aalderen W. M., Wildhaber J. H., Wennergren G., Wilson N., Zivkovic Z., Bush A. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: An evidence-based approach // Eur Respir J. 2008; 32: 1096–1110.
10. Bush A., Menzies-Gow A. Phenotypic differences between pediatric and adult asthma // Proc Am Thorac Soc. 2009, Dec; 6 (8): 712–719.
11. Busse W. W., Lemanske R. F. Jr., Gern J. E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations // Lancet. 2010, Sep 4; 376 (9743): 826–834.
12. Castro-Rodriguez J. A., Holberg C. J., Wright A. L., Martinez F. D. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing // Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162: 1403–1406.
13. Castro-Rodriguez J. A., Rodrigo G. J. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: A systematic review with meta-analysis // J Pediatr. 2004; 145: 172–177.
14. Castro-Rodriguez J. A., Rodrigo G. J. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: A systematic review with meta-analysis // Pediatrics. 2009; 123: e519–e525.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ФЕВРАЛЬ

«ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 2011»
7-Я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ,
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА А. М. ВЕЙНА

4–5 февраля
Москва, ул. Пречистенка, д.16, Центральный дом ученых РАН
Paininfo
Тел.: (495) 160-95-17
E-mail: veinconference@paininfo.ru
www.veinconference.paininfo.ru

XV КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»
I ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР
МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА
«ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА - 2011»

14–17 февраля
Москва, Краснопресненская набережная, д.12, Центр
международной торговли
Союз педиатров России
Выставочная компания «Меткомцентр»
Тел.: (495) 631-14-12, 681-76-65
E-mail: zmir@sumail.ru.
www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru

АПРЕЛЬ

XVIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
«ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–16 апреля
Москва, проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС)
Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования
и науки РФ, РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»
Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09
Официальный сайт Конгресса www.medlife.ru

«ИНДУСТРИЯ ЗДОРОВЬЯ»

IV Международный медицинский форум/выставка
18–20 апреля
МВЦ «Крокус Экспо»
Минздравсоцразвития РФ, МВЦ «Крокус Экспо»
Тел./факс : (495) 983-06-70, (495)727-25-28
E-mail: lebedeva@crocus-off.ru, rodina@crocus-off.ru
www.crocus-expo.ru, www.iz-expo.ru

«ДИТЯ И МАМА 2011»

6-я специализированная выставка-форум
по вопросам акушерства, гинекологии и педиатрии
20–22 апреля
Самара, ВЦ им. П. Алабина
RTE-Групп
Тел./факс : (495) 921-44-07 — Москва,
(846)270-41-00 — Самара
E-mail: md@rte-expo.ru — Москва,
md@expodom.ru — Самара
www.md.rte-expo.ru

МАЙ

«САНКТ-ПЕТЕРБУРГ-ГАСТРО-2011»

13-ый Международный Славяно-Балтийский научный
медицинский форум
18–20 мая
Санкт-Петербург, Holiday Inn «Московские Ворота»
ООО «Гастро», ООО «Аванетик»
Тел.: (812)49944-40
E-mail: gastroforum@list.ru
www.gastroforum.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы
сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач»
<http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

реклама

15. *Castro-Rodriguez J.A.* The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children // *J Allergy Clin Immunol.* 2010, Aug; 126 (2): 212–216.
16. *Cates C.J., Lasserson T.J.* Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: serious adverse events // *Cochrane Database Syst Rev.* 2010, Jan 20; 1.
17. *Cates C.J., Crilly J.A., Rowe B.H.* Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma // *Cochrane Database Syst Rev.* 2006.
18. *Chippes B.E.* Evaluation of infants and children with refractory lower respiratory tract symptoms // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010, Apr; 104 (4): 279–283.
19. *Devulapalli C.S., Carlsen K.C., Haland G., Munthe-Kaas M.C., Pettersen M., Mowinkel P., Carlsen K.H.* Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age // *Thorax.* 2008; 63: 8–13.
20. *Ducharme F.M., Ni Chroinin M., Greenstone I., Lasserson T.J.* Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children // *Cochrane Database Syst Rev.* 2010, May 12; 5.
21. *Everard M.L., Bara A., Kurian M., Elliott T.M., Ducharme F., Mayowe V.* Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years // *Cochrane Database Syst Rev.* 2005.
22. *Gibeon D.S., Campbell D.A., Menzies-Gow A.N.* The Systematic Assessment of Difficult-to-Treat Asthma: Why Do It? // *Clinical Pulmonary Medicine.* 2010, 17 (6), 255–269.
23. GINA-Global strategy for asthma management and prevention. Update 2002, 2007, 2009. www.ginasthma.org.
24. *Hedlin G., Bush A., Lodrup Carlsen K., Wennergren G., De Benedictis F.M., Melen E., Paton J., Wilson N., Carlsen K.H.* Problematic Severe Asthma in Childhood Initiative group. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2 LEN initiative // *Eur Respir J.* 2010, Jul; 36 (1): 196–201.
25. *Kercsmar C.* Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of childhood asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2010 Apr; 4 (2): 71–82.
26. *Langmack E.L., Martin R.J.* Heterogeneity of response to asthma controller therapy: clinical implications // *Curr Opin Pulm Med.* 2010, Jan; 16 (1): 13–18.
27. *Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R.* The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee report // *Allergy.* 2004; 59: 469–478.
28. *Pedersen S.E., Hurd S.S., Lemanske R.F. Jr. et al.* Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 years and younger *Pediatr. Pulmonol.* © 2010 Wiley-Liss, Inc.
29. *Pinto L.A., Stein R.T., Ribeiro J.D.* Genetic associations with asthma and virus-induced wheezing: a systematic review // *J Bras Pneumol.* 2009, Dec; 35 (12): 1220–1226.
30. *Robertson C.F., Price D., Henry R., Mellis C., Glasgow N., Fitzgerald D., Lee A.J., Turner J., Sant M.* Short-course montelukast for intermittent asthma in children: A randomized controlled trial // *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 323–329.
31. Raised volume forced expirations in infants: guidelines for current practice. ATS/ERS Consensus statement. RVRTC standardization repository 03 March 2004.
32. *Seddon P., Bara A., Ducharme F.M., Lasserson T.J.* Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children // *Cochrane Database Syst Rev.* 2006.
33. *Spycher B.D., Silverman M., Kuehni C.E.* Phenotypes of childhood asthma: are they real? // *Clin Exp Allergy.* 2010, Aug; 40 (8): 1130–1141.
34. *Szeffler S.J.* Advances in pediatric asthma in 2009: gaining control of childhood asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jan; 125 (1): 69–78.
35. *Van der Wouden J.C., Tasche M.J., Bernsen R.M., Uijen J.H., de Jongste J.C., Ducharme F.M.* Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children // *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; CD002173.

Лактазная недостаточность и нейродиеетология

В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор

С. Ш. Турсунжуаева

В. И. Шелковский, кандидат медицинских наук

Т. Э. Боровик, доктор медицинских наук, профессор

Л. А. Пак, кандидат медицинских наук

НЦЗД РАМН, Москва

Ключевые слова: пищевая непереносимость, лактоза, алактазия, неврологический дефицит, диетотерапия, безлактозные смеси.

Состояния пищевой непереносимости в последнее время все больше привлекают внимание детских неврологов. Это стало особенно очевидным с появлением в современной неврологии нового направления — нейродиеетологии. Известно, что питание определяет не только физическое развитие, но и особенности психического, двигательного и эмоционального развития детей, а также состояние нервной системы и неврологических функций. Активно обсуждается вопрос о роли и месте пищевой непереносимости при многих видах психоневрологической и соматоневрологической патологии (эпилепсия, мигрень, аутизм, синдром дефицита внимания с гиперактивностью и т. д.).

Пищевая непереносимость — это группа состояний, характеризующихся неспособностью переносить воздействие определенных пищевых веществ [1]. Одним из таких состояний является лактазная недостаточность (ЛН). Считается, что генетические особенности толерантности к молочному сахару и интенсивность потребления продуктов питания, содержащих лактозу, оказывают влияние на особенности течения ряда других заболеваний (сопровождающихся поражением различных органов и систем, включая ЦНС).

ЛН — нередкий вариант дисахаридной недостаточности (ферментопатии) с нарушением функций ЖКТ и других систем организма, обусловленный неспособностью расщеплять лактозу в связи с отсутствием или снижением активности соответствующего фермента — лактазы (лактаза-флоризингидролаза или бета-галактозидаза) [1–3]. ЛН генетически детерминирована (аутосомно-рецессивное заболевание), а ее распространенность ЛН в России составляет в различных регионах от 10% населения до 80%.

По степени нарушения активности лактазы принято выделять алактазию (полное отсутствие фермента) и гиполактазию (частичное снижение активности лактазы), а по признаку стационарности — транзиторную или персистирующую (постоянную) ЛН.

Известны следующие разновидности болезни: 1) первичная (врожденная) ЛН (алактазия герeditарная, наследственная непереносимость дисахаридов II) младенческого типа; 2) ЛН (гиполактазия) взрослого типа; 3) врожденная непереносимость (неонатальная) лактозы, связанная с нарушением желудочного всасывания лактозы и лактозурией; 4) транзиторная ЛН недоношенных; 5) вторичная (транзиторная) ЛН, ассоциированная с повреждением энтероцитов на фоне какого-либо заболевания (бактериальных, вирусных, паразитарных заболеваний, при

гипоксическом повреждении, нутриентной депривации и т. д.) [1–4].

В некоторых зарубежных классификациях пищевой непереносимости среди вариантов ЛН фигурирует галактоземия, хотя подобный подход довольно неоднозначен. Тем не менее, отметим, что при галактоземии лактоза становится токсической субстанцией. Не исключено, что при ЛН этот углевод также превращается в антинутриент.

Для врожденной ЛН характерен генетический локус 2q21. При ЛН взрослого типа в различных странах были идентифицированы множественные варианты болезни, ассоциированные с LCT-геном. Как указывают С.С. Robayo-Torres и В.Л. Nichols (2007), в настоящее время доступна точная молекулярная дифференциация врожденной ЛН от гиполактазии взрослого типа [4].

При всех вариантах ЛН болезнь вызывается снижением активности кишечной лактазы (фермента пристеночного пищеварения). При этом избыточное количество лактозы, поступающей в толстую кишку, сбраживается кишечной микрофлорой, приводя к снижению pH интестинального содержимого, усилению перистальтики, повышенному образованию органических кислот, газообразного водорода, метана, CO₂ и воды. Возможна интоксикация рядом перечисленных веществ. Патогенетически признаки ЛН обусловлены ферментацией лактозы молочнокислыми бакте-

пиями, наличием значительных количеств неферментированной лактозы, а также размножением в кишечнике патогенной флоры [1, 2].

У детей первых месяцев и лет жизни ЛН проявляется в виде срыгиваний, метеоризма, кишечных спазмов (колики), нарушениями дефекации (диарея с пенистым стулом, запоры), недостаточной прибавке в весе. Со стороны нервной системы ЛН проявляется повышенной возбудимостью, раздражительностью, плаксивостью, вегетативно-висцеральными расстройствами, нарушениями сна, задержкой психомоторного развития. Описываемая симптоматика обусловлена как нарушениями нутритивного статуса, так и соматоформными дисфункциями, процессами деминерализации, витаминдефицитными состояниями, нарушениями утилизации нутриентов (углеводов, жирных кислот и др.), а также интоксикацией продуктами интермедиарного обмена при бродильных процессах в ЖКТ [1–3].

Несмотря на то, что многие пациенты с ЛН субъективно отмечают у себя признаки снижения церебральных функций, психоневрологические симптомы пищевой непереносимости описываются редко.

Еще в XVII веке R. Burton в книге «Анатомия меланхолии» отмечал, что «молоко и все, что от него происходит, вызывает меланхолию». В настоящее время известно, что среди пациентов с ЛН депрессивные расстройства встречаются значительно чаще, чем у лиц без этой разновидности пищевой непереносимости, что предположительно связано с феноменом депрессии в ЦНС серотонина не утилизированной лактозой.

Таким образом, для ЛН характерны признаки неврологического дефицита. В частности, судороги (вследствие гипокальциемии и других причин) нередко являются одним из первых симптомов ЛН, наряду с мышечной гипотонией и витамин-D-дефицитным рахитом. При ЛН сравнительно часто встречаются нарушения поведения (расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания с гиперактивностью и др.) [1].

В диагностике ЛН могут применяться многочисленные методы, включая исследование кала с определением кислотности и общего содержания углеводов (при помощи полосок типа Testatape или пробы Бенедикта), идентификации содержания лактозы хро-

матографическим методом; нагрузку лактозой (1–2 г/кг); так называемую «диетодиагностику» (уменьшение диареи и метеоризма при уменьшении объема лактозы в рационе, появление — при проведении провокации молоком или молочной смесью в количестве 20 мл/кг); исследование содержания метана и водорода в выдыхаемом воздухе; анализ генотипа [1–3].

Еще сравнительно недавно считалось, что определение метана в выдыхаемом ребенком воздухе является диагностически малоэффективным маркером ЛН, но в последние годы было доказано, что сочетание анализа содержания метана и водорода с «лактазным генотипированием» является оптимальной практикой

в диагностике этого вида пищевой непереносимости [5]. P. Usai Satta и соавт. (2007) считают, что генетическое тестирование может полностью изменить «сценарий диагностики мальабсорбции лактозы» [6]. В повседневной практике чаще используется исследование кала на экскрецию углеводов.

Основной принцип диетотерапии при ЛН — элиминация или ограничение в рационе молока и других продуктов, содержащих лактозу. Диетотерапия при ЛН строится с учетом возраста ребенка, фазы патологического процесса, степени функциональных и морфологических изменений ЖКТ, сочетанной патологии органов пищеварения. Предусматривается максимальное при-

Лактаза Бэби

Все лучшее - детям!

Фермент лактазы для детей с лактазной недостаточностью

- **1 капсула содержит:** 700 единиц (220 мг) фермента лактазы. Детям от 0 до 7 лет
- **Дозировка:** подбирается врачом индивидуально. Начинают с 1 капсулы в каждое кормление. При необходимости увеличивают дозировку.
- **Применение:** Лактазу Бэби ввести в сцеженное грудное молоко (около 1/3 объема кормления), и оставить для ферментации на 10 минут. Начинать кормление с этой порции, продолжить из груди без перерыва.

Производитель: Нэйшнл Энзайм Компани, США.

www.lactase.ru (495) 972 85 29

Сер-во о пос. лог. № 77-99-03.3/6124.05 Реклама

ближение к физиологическим потребностям детского организма по основным пищевым ингредиентам. Диета должна способствовать восстановлению имеющихся метаболических нарушений, нормализации кишечной флоры и нутритивного статуса ребенка. Лечебные рационы питания строятся на основе принципа соблюдения адекватных технологических приемов (приготовления пищи). Рекомендуется широкое использование специализированных диетических продуктов [1, 2].

При ЛН необходима элиминация из рациона питания продуктов, содержащих лактозу. Содержание этого углевода далеко не всегда декларируется производителями колбасных изделий, консервов, мясных полуфабрикатов и т. д. [1].

В лечении ЛН применяются безлактозные и низколактозные смеси, а также безмолочные заменители грудного молока на соевой основе. В ряде случаев считается оправданным использование полуэлементных смесей и белковых гидролизатов.

Кисломолочные продукты (кефир, йогурт) могут вводиться в диету детей по достижении ими соответствующего возраста, с учетом формы ЛН и индивидуальной толерантности к лактозе. Многочисленные зарубежные и отечественные исследователи подтверждают эффективность применения йогурта, а также пищевых добавок с содержанием бифидобактерий в целях улучшения пейзажа кишечной микрофлоры при ЛН [1–3, 7, 8].

При назначении пробиотического препарата необходимо убедиться в отсутствии в его составе лактозы. Для детей с рождения выпускается безлактозный пробиотик Примадофилус Детский, который содержит подобранные в соответствии с возрастом штаммы лакто- и бифидобактерий в возрастной дозировке 2×10^9 КОЕ в суточной дозе.

При необходимости пациентам с ЛН производится коррекция белково-калорийной недостаточности, используются принципы клинического питания (энтерального и/или парентерального), осуществляется витаминотерапия (моновитамины и витаминные комплексы), по показаниям — дотация минеральных веществ.

Поскольку среди детей с ЛН частота сенсибилизации к белкам коровьего молока может достигать 50%, в ряде случаев считается оправданным использование полностью безмолоч-

ных диет. Иногда при ЛН встречается сенсибилизация к другим пищевым белкам, которые исключают из рациона питания пациентов по мере их выявления [1, 2].

В случаях сохранения практики грудного вскармливания рекомендуется потребление воды в количестве 10–20 мл перед кормлением, что способствует уменьшению (разбавлению) количества лактозы, поступающей с приемом пищи.

Помимо нейродиеетологического подхода существует метод заместительной ферментотерапии лактазой. Для этой цели в нашей стране в настоящее время применяются препараты Фермент Лактаза (в одной капсуле — 3450 ЕД) и Лактаза Бэби (для детей в возрасте 0–7 лет), в одной капсуле которой содержится 700 ЕД фермента (именно столько необходимо для ферментации 7 г лактазы, которая содержится в 100 мл женского грудного молока) [1].

Энзимотерапия с использованием лактазы позволяет ликвидировать основные проявления ЛН, сохранив при этом грудное вскармливание. Поэтому применение препаратов лактазы является предпочтительным по сравнению с искусственным и смешанным питанием с использованием безлактозных/низколактозных смесей. Лактаза также может применяться в лечении детей, получающих искусственное вскармливание (при использовании смесей, содержащих лактозу). Комитет по питанию Американской академии педиатрии также рассматривает возможность применения при ЛН инкапсулированных форм бета-галактозидазы [7].

Пациентам в возрасте до 12 месяцев назначается содержимое 1 капсулы Лактаза Бэби на 100 мл молока.

Содержимое капсул высыпают в первую порцию сцеженного грудного молока (сцедить около 1/4 объема кормления). Кормление начинать через 10 минут с этой порции. Лактазу Бэби добавляют в полный объем питания, в случае если ребенок получает только сцеженное грудное молоко. Аналогично — при искусственном вскармливании; необходимое количество фермента добавляется в полный объем молочного питания. При этом время для ферментации составляет также 7–10 минут.

Детям в возрасте от одного года до пяти лет рекомендуется давать

содержимое 1–5 капсул (в зависимости от количества потребляемого молока). Его добавляют в пищу с температурой менее +55 °С, содержащую молоко.

Детям в возрасте от 5 до 7 лет показан прием 2–7 капсул препарата Лактаза Бэби (в зависимости от количества молока) или их содержимого с пищей, содержащей лактозу.

При лечении неврологического дефицита, сопутствующего ЛН, предполагается отказ от медикаментозных средств с содержанием лактозы (или их ограниченное использование).

ЛН — серьезная проблема, имеющая прямое отношение не только к педиатрии, но и к детской неврологии. Следует признать, что все синдромы мальабсорбции (включая ЛН), приводящие к нарушениям физического развития и нутритивного статуса, могут сопровождаться атрофией вещества головного мозга и неврологическим дефицитом различной степени выраженности. ■

Литература

1. Студеникин В. М., Шелковский В. И., Звонкова Н. Г. и др. Нейродиеетологические аспекты лактазной недостаточности у детей // Справ. педиатра. 2008. № 12. С. 18–32.
2. Бельмер С. В., Мухина Ю. Г., Чубарова А. И. и др. Непереносимость лактозы у детей и взрослых // Лечащий Врач. 2005. № 1. С. 34–38.
3. Lomer M. C., Parkes G. C., Sanderson J. D. Review article: lactose intolerance in clinical practice — myths and realities // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. V. 27. P. 93–103.
4. Robayo-Torres C. C., Nichols B. L. Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia // Nutr. Rev. 2007. V. 65. P. 95–98.
5. Waud J. P., Matthews S. B., Campbell A. K. Measurement of breath hydrogen and methane, together with lactase genotype, defines the current best practice for investigation of lactose sensitivity // Ann. Clin. Biochem. 2008. V. 45. P. 50–58.
6. Usai Satta P., Congia M., Schirru E. et al. Genetic testing is ready to change the diagnostic scenario of lactose malabsorption // Gut. 2008. V. 57. P. 137–138.
7. Heyman M. B. The Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents // Pediatrics. 2006. V. 118. P. 1279–1286.
8. He T., Priebe M. G., Zhong Y. et al. Effects of yogurt and bifidobacteria supplementation on the colonic microbiota in lactose-intolerant subjects // J. Appl. Microbiol. 2008. V. 104. P. 595–604.

Клинические и рентгенологические проявления оссифицирующей прогрессирующей фибродисплазии у детей

Т. В. Рябова, кандидат медицинских наук

Н. А. Геппе, доктор медицинских наук, профессор

Г. В. Михалева

И. Г. Сермягина

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Ключевые слова: оссифицирующая прогрессирующая фибродисплазия, дети, клиника, рентгенограммы, мутация в гене ACVR1.

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (ФОП), оссифицирующий миозит (ОПМ), болезнь Мюнхмайера, болезнь «второго скелета» — редкое, врожденное, инвалидизирующее заболевание с встречаемостью 1 на 2 млн человек.

Фибродисплазия характеризуется врожденной костной патологией и прогрессирующим гетеротопическим окостенением мышц, сухожилий, связок, апоневрозов [1, 2]. Нет расовой, половой или географической предрасположенности. Заболевание чаще возникает как результат спонтанной новой мутации. Наследственная передача — аутосомно-доминантная, возможен материнский мозаицизм.

В 2006 г. была обнаружена преимущественно одна и та же гетерозиготная мутация (с.617G>A; p.R206H) в глициновом и сериновом остатке (GS) области активации рецептора 1-го типа активина А (ACVR1)/активиноподобной киназы 2 (ALK2) рецептора 1-го типа костного морфогенетического протеина (КМП), расцененная как генетическая причина ФОП. Семь дополнительных мутаций были идентифицированы впоследствии в GS-области и области киназы ACVR1 у пациентов с «нетипичными» формами болезни [3, 4].

Мутация с.617G>A приводит к замене аргинина на гистидин в кодоне 206 (p.R206H). Структурное гомологичное моделирование белков предсказывает, что замена аминокислоты приводит к конформационным изме-

нениям рецептора, что вызывает изменение его чувствительности и активности [3].

При ФОП предполагается активная выработка КМП-4 сверх порога, что объясняет избыточную оссификацию и эктопическое образование кости постнатально [4].

Врожденные фенотипы, вызванные ФОП-метаморфозом, включают ряд врожденных уродств (деформаций) и скелетных аномалий: деформированный большой палец ноги (основной диагностический признак болезни), дисплазию метафизов, короткие фаланги, короткие большие пальцы рук, синостозы — симфалангизм пальцев, сращение поверхностей шейных суставов, сращение реберно-позвоночных суставов, проксимальные медиальные берцовые остеохондромы, короткие широкие шейки плечевой кости, редкие волосы, глухоту и др. [1, 4, 5].

В отечественной литературе имеются единичные работы о развитии ФОП у детей преимущественно в школьном возрасте [6–8].

В данном сообщении мы представляем наиболее типичные клинические и рентгенологические проявления ФОП у 30 детей в возрасте от 1,5 до 14 лет, наблюдавшихся в клинике детских болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова в 1968–2010 гг. и два наблюдения с выявленным геном ФОП.

Дети поступали с жалобами на появление на голове мягких эластичных образований, которые постепенно распространялись вниз и уплотнялись. Начало болезни нередко сопровождалось недомоганием, субфебрилитетом, болезненностью очагов, постепенным

их уплотнением, нарастанием общей скованности и контрактурами в области крупных суставов. Быстрота распространения процесса колебалась от 2–3 месяцев до 3–5 лет.

У отдельных пациентов наблюдали самопроизвольное исчезновение и/или рецидивы очагов, у других процесс неуклонно прогрессировал. Постепенно дети как бы окутывались костным панцирем, «вторым скелетом», становились малоподвижными, с трудом самостоятельно одевались, принимали пищу, меняли положение в пространстве и в итоге становились инвалидами, зависящими от помощи взрослых (рис. 1, 2). Дети дошкольного возраста могли отставать от сверстников в развитии, старшие были более замкнутыми, но неплохо успевали в школе.

Около половины детей имели типичный признак «классического» варианта ФОП: патологию первых пальцев стоп: укорочение, подвывихи, симфалангизм, монофалангизм и др.

На рентгенограммах обнаруживали внескелетные, костной плотности тени (оссификаты), как единичные, так и сливающиеся между собой в обширные конгломераты. Обычно определялись множественные линейные тени костной плотности с локализацией в мягких тканях конечностей и туловища. Нередко тени переплетались между собой напоподобие ветвей дерева. Наиболее частой локализацией были боковые поверхности грудной клетки и внутренние поверхности плеч с образованием синостозов между собой в виде «моста» (рис. 3). У детей младшего возраста эта локализация была первичной. Нередкими были также единичные или множественные экзостозы.



Резкая деформация скелета, кифосколиоз, контрактуры в суставах, множественные оссификаты на спине у девочки 8 и мальчика 14 лет (собственные наблюдения, 70-е годы)

Рис. 1. Фото первых пациентов с ФОП



Рис. 2. Контрактуры и внескелетные костные образования на спине и передней поверхности живота у двух пациенток 10 и 1,5 лет

Основные лабораторные параметры, включая общие и биохимические анализы крови и мочи (в т. ч. ферменты и показатели минерального обмена), уровень гормонов щитовидной и паращитовидных желез, оставались нормальными.

Лечение проводили кортикостероидными гормонами (преднизолоном или метилпреднизолоном в дозе 0,5–1 мг/кг массы в сутки) короткими курсами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), внутривенным введением 5% раствора динатриевой соли этилендиаминтетрауксус-

ной кислоты (Na_2 ЭДТА), 10% раствора Ксидифона внутрь и/или местно путем электрофореза или мази с Ксидифоном. В последние годы использовали бисфосфонаты нового поколения (динатрия памидронат или Аредиа, Бонифос, Бонвива и др.), антилейкотриеновые препараты (монтелукаст) и блокаторы мастоцитов (кромоллин натрия).

Приводим представляющие интерес наблюдения двух пациентов, обследованных генетически в 2010 году.

Артем Т. в 14 лет обратился в клинику в июне 2010 года.



Рис. 3. Оссификаты на боковых поверхностях грудной клетки в виде моста у ребенка 2 лет

Беременность у матери протекала нормально, но в конце появились отеки ног, А/Д — 150/100 мм рт. ст, прибавка веса 10 кг. Из-за запорокидывания головки ребенка проведено кесарево сечение (12-часовой безводный период). Вес при рождении 3200 граммов, длина 53 см, окружность головки 36 см. Рос и развивался удовлетворительно. Сидит с 6 месяцев, начал ходить с 10 месяцев, первый зуб прорезался в 4 месяца. Вес в один год 11 кг, речь с 1 года 3 месяцев. Грудное вскармливание 2 месяца, далее искусственное, диагностирована анемия легкой степени.

На все прививки, кроме реакции Манту, отмечали подъем температуры до 39–40 °С. При проведении АКДС распухла ягодица (как «стеклянная»).

Перенесенные болезни до школы — ветряная оспа, мононуклеоз, позже — ОРВИ.

В два года поставлен диагноз врожденная вальгусная деформация больших пальцев стоп, сделана операция выправления подвывиха первого пальца левой ноги (вставлена спица).

В 5 лет — диагноз болезнь Пертеса, экзостозная болезнь.

В 6 лет сделана операция по удалению «наростов» (экзостозов) с обеих сторон на задней поверхности коленных суставов. Но возник рецидив, и появились новые очаги спереди.

В 9 лет из-за ушиба (падение с велосипеда) стала плохо сгибаться в колене левая нога, стал прихрамывать.

С 11 лет выявлена двухсторонняя нейросенсорная тугоухость.

В 14 лет (апрель 2010 г.) появилось уплотнение на шее слева. На операции в кивательной мышце выявлен тяж хрящевой плотности. Материал биопсии консультирован в РОНЦ АМН РФ: данных за опухоль нет.

Консультирован в ЦИТО в мае 2010 г., установлены экзостозы и ограничение движений в левой кивательной мышце.

УЗИ левой кивательной мышцы (21.05.2010) — в средних ее отделах определяется участок измененной структуры, захватывающий всю толщу мышцы на протяжении 5,2 см с уплотнением, понижением эхогенности, не имеющий характерной волокнистой структуры; выше и ниже в мышечной ткани есть участки гиперэхогенных мышечных включений (послеоперационные изменения на фоне специфического миозита). Справа — аналогичные включения.

УЗИ передней поверхности правого бедра — на уровне верхней трети — оссификат (2,8 × 0,3 см толщины), в мягких тканях спины справа, на уровне нижних грудных позвонков — оссификат, аналогичный по структуре.

По завершении обследования и очной консультации в РОНЦ им. Н. Н. Блохина в мае 2010 года заподозрен прогрессирующий оссифицирующий миозит.

На консультации генетика установлен диагноз — «фибродисплазия прогрессирующая оссифицирующая с аутосомно-доминантным типом наследования в родословной «de novo». В фенотипе — уплотнение мышц в области шеи, спины, правого бедра, с 9 лет костно-хрящевые экзостозы в верхней трети большеберцовой кости и нижней трети левого бедра, врожденная аномалия первых пальцев кистей и стоп (укорочение, тугоподвижность в межфаланговых суставах), укорочение и расширение шейки бедренных костей.

В клинике детских болезней обследован амбулаторно (15–17.06.2010 г.).

При осмотре мальчик хорошего роста, повышенного питания (рост 160 см, вес 60 кг). Жалуетесь на затруднение при поворотах шеи и наклонах туловища вперед. Ощущает неловкость в спине и тазе при ходьбе и ощупывании, прихрамывает на правую ногу.

Кожа чистая со следами загара. Укорочение больших пальцев стоп и кистей с подвывихом на ногах — halux valgus (рис. 4). На шее в области левой кивательной мышцы уплотнение с рубцом в центре. Поворот влево затруднен. Наклон туловища вперед лишь до горизонтального уровня. Справа на передней поверхности бедра — уплотнение в толще мышцы. На спине справа на уровне 6-го грудного позвонка определяется костный тяж длиной около 5–7 см, вне связи с позвоночником. Лимфатические узлы не увеличены. Со стороны легких, сердца, органов брюшной полости без патологии.

На R-грамме стоп: справа — вальгусная деформация первого пальца, основная фаланга значительно укорочена, утолщена, смещена латерально (подвывих). Слева — деформация головки плюсневой кости и проксимальной фаланги первого пальца (после операции). Суставная щель неравномерно сужена (рис. 4).

На рентгенограмме тазобедренных суставов с захватом 2/3 бедренных костей — головки бедренных костей уплощены, левая смещена латерально. Слева крыша вертлужной впадины скошена. Утолщение кортикального слоя в бедренных костях. В проекции шейки и верхней половины диафиза бедренной кости слева в мягких тканях определяются тени костной плотности. Справа — единичные тени в проекции шейки бедренной кости (рис. 5).

На рентгенограммах кистей соотношение костей не нарушено. Отмечается метаэпифизарный остеопороз. Пястные кости укорочены. Слева основная фаланга первого пальца укорочена, гипоплазия эпифиза. Средние фаланги V пальцев с искривленностью.

ЭхоКГ (17.06.2010 г.). Размеры полостей сердца, толщина миокарда в пределах нормы. Систолическая и диастолическая функции левого желудочка не нарушены. Давление в легочной артерии в норме. По передней стенке правого желудочка минимальное расширение листков перикарда в диастолу 1,3–1,5 мм. МАРС: добавочные базальные хорды и трабекула в полости



Слева — деформация головки первой плюсневой кости и основной фаланги первого пальца после операции в возрасте 2 лет. Справа укорочение и подвывих основной фаланги первого пальца стопы (Halux valgus).

Рис. 4. Пациент Артем Т. 14 лет. Укорочение больших пальцев стоп

левого желудочка. Удлинен евстахиев клапан.

Клинический диагноз: «Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая. Классическая форма. Поздняя стадия. Врожденные аномалии боль-



На рентгенограмме тазобедренных суставов с захватом 2/3 бедренных костей видимые кости порочитны, больше справа. Кортикальные слои утолщены. Головки бедренных костей уплощены. Слева крыша вертлужной впадины скошена, головка смещена латерально. В проекции шейки и верхней половины диафиза бедренной кости слева определяется тень костной плотности. Справа линейные тени меньшей интенсивности в проекции шейки бедренной кости.

Рис. 5. Пациент Артем Т. 14 лет. Рентгенограмма тазобедренных суставов



Рис. 6. Укорочение и вальгусная деформация первых пальцев стоп у Алеши О. 1,5 лет

ших пальцев стоп: укорочение и утолщение основных фаланг с подвывихом (Hallux valgus) и кистей (укорочение пястных костей и основной фаланги первого пальца слева с гипоплазией эпифиза. Искривление средних фаланг V пальцев). Костно-хрящевые экзостозы слева на уровне нижней и верхней третьей бедренной кости. Укорочение и расширение шейки бедренных костей. Множественные внескелетные костные образования (оссификаты) в толще мышц спины, бедер, шеи.

МАРС: добавочные базальные хорды и трабекула в полости левого желудочка, удлинение евстахиевого клапана. Двусторонняя нейросенсорная тугоухость.

В лаборатории ДНК-диагностики: найдена мутация Arg206 His в гене ACVR1».

Заключение. Ребенок наблюдался длительно с диагнозами врожденной вальгусной деформации больших пальцев стоп, экзостозной болезни, болезни Пертеса, подозрением на опухоль шеи с биоп-

сией измененного участка кивательной мышцы; получал все прививки и вакцинации, несмотря на высокую лихорадку на каждое введение вакцин, не соблюдал необходимого щадящего двигательного режима, многократно травмировался, подвергался многочисленным лучевым исследованиям, операциям и лишь через 14 лет диагноз ФОР верифицирован и подтвержден генетически.

В настоящее время ему рекомендованы щадящий двигательный режим, отвод от всех внутримышечных инъекций, манипуляций в области нижней челюсти, профилактика ОРВИ (Арбидол, санация полости носа — промывание морской водой, капли — Маример, вакцинация при эпидемии гриппа подкожно или интраназально), плавание в бассейне с морской водой или в море, применение преднизолона (2 мг/кг 5–7 дней) и бисфосфонатов (Аредиа) при возникновении новых оссификатов, оформление инвалидности и динамическое наблюдение в специализированном стационаре.

Второй пациент — Алеша О. под наблюдением клиники с 1 года 3 месяцев.

В анамнезе: мать 27 лет, здорова, отец 39 лет, страдает бронхиальной астмой, алкогольной зависимостью. На 18-й неделе беременности мать перенесла грипп, в последующем из-за непропорционального развития головки была госпитализирована в отделение патологии беременности. Роды в срок, физиологические. Вес ребенка 2530 г, длина — 48 см. Оценка по шкале Апгар 8–9. Закричал сразу. Кормление

грудью 8 месяцев, отмечалась гипогалактия. С раннего детства отмечено «плохое» держание головки в положении на животе, в 3 месяца — массаж из-за гипертонуса мышц шеи. Сидит с 7 месяцев, ходит с 12 месяцев, зубы с 5 месяцев.

В возрасте 5 месяцев упал с дивана без последствий. Позже в 12 месяцев повторное падение, ударился лбом. На месте ушиба возник отек размером с куриное яйцо. Получал гидрокортизон, примочки местно с эффектом.

При рентгенографии и томографии выявлена врожденная аномалия C₁–C₂ — деформация тел позвонков в виде платиспондиллии, незаращение на уровне задних отделов (spina difida posterior), гипоплазия зубовидного отростка C₂.

При ЭхоКГ размеры камер сердца выше возрастной нормы (мальчик повышенного питания: вес в 1 год 2 месяца 15 кг). Дополнительная хорда в левом желудочке.

При первичном осмотре ребенок хорошего физического развития, повышенного питания, мобилен, общителен. Имеется «скованность» и приподнятость в плечевом поясе, напряженность и уплотнение мышц шеи, ограничение в поворотах головы и наклоне назад. Движения в суставах конечностей не ограничены, деформаций нет. Приседает, ходит, бегает свободно. Кожные покровы и слизистые чистые. Зубы 10/8. По внутренним органам — без патологии, выявлена гипоспадия.

Имеются диагностические признаки классической формы ФОР — укороченные с подвывихом большие пальцы стоп (рис. 6), а также врожденная патология шейных позвонков и гипоспадия.

Общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови в пределах нормы.

Генетическое обследование выявило наличие мутации Arg206His в гене ACVR1, характерное для классического варианта ФОР.

Клинический диагноз: «Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая. Классическая форма. Ранняя стадия. Начальная фаза болезни. Рецидивирующие опухолеподобные образования на голове и в области шеи. Хрящеподобные элементы в виде продольных эластичных тяжей (теней на рентгенограммах) в мягких тканях надплечий и вдоль позвоночника. Врожденные костные аномалии: укорочение больших пальцев стоп. Недоразвитие зубовидного отростка 2-го шейного позвонка. Платиспондиллия и незаращение задних отделов тел C₁–C₂. Гипоспадия. Мутация Arg206 His в гене ACVR1».



Слева — внешне практически здоров. Справа — ограничение подъема рук вверх с напряжением надплечий, небольшой наклон головы вперед из-за врожденной патологии шейных позвонков и начальной фазы образования оссификатов.

Рис. 7. Ребенок Алеша О. в возрасте 1,5 лет

Ребенок наблюдается в течение года. Заболевание не прогрессирует (рис. 7). Периодически на голове при легких травмах возникают эластичные «опухоли», быстро исчезающие при применении мази с Ксидифоном. Дан отвод от всех внутримышечных прививок и вакцинаций. Рекомендован охранительный двигательный домашний режим. При падениях и образовании мягких опухолей на голове — мазь с Ксидифоном, внутрь НПВП, антилейкотриены. Динамическое наблюдение в клинике для коррекции терапии. Оформление инвалидности детства.

Таким образом, наши наблюдения свидетельствуют о недостаточном знакомстве с ФОП врачей различных специальностей — педиатров, хирургов, ортопедов, что приводит к длительной верификации диагноза, ненужным вмешательствам и травмам мягких тканей (операции, биопсии, внутримышечное введение лекарств, вакцинации).

Обобщая литературные и собственные данные, следует считать для диагноза главным наличие врожденной патологии больших пальцев стоп (нередко в сочетании с патологией пальцев кистей) и внескелетные оссификаты. У детей дошкольного возраста, как правило, они возникают на шее, плечевом поясе и постепенно распространяются вниз. У старших детей оссификаты могут появляться в любых участках мягких тканей (мышцах, сухожилиях и др.), чаще вследствие травм любого генеза или на фоне гриппа и ОРВИ. При подозрении на ФОП необходим поиск мутаций в гене ACVR1.

К сожалению, прогноз болезни неудовлетворительный. Очень важно соблюдать все профилактические меры для избежания любых травм мягких тканей и проводить профилактику ОРВИ и гриппа, которые могут ускорить прогрессирование болезни и спровоцировать легочно-сердечную недостаточность.

В настоящее время сотрудничество ученых активно разрабатываются и апробируются (в эксперименте и на животных) препараты, обладающие способностью блокировать мутации в гене ACVR1, что позволит предупредить или прервать гетерогенную оссификацию и улучшить состояние пациентов. ■

Литература

1. *Mc Kusick V. A.* Heritable Disorders in Connective Tissue. St. Louis C. V. Mosby (pub) (4 th ed.), 1972.
2. *Kaplan F. S., Le Merrer M., Glaser D. L., Pignolo R. J., Goldsby R. E., Kitterman J. A., Groppe J., Shore E. M.* Fibrodysplasia ossificans progressiva // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008, 22: 191–205.
3. *Shore E. M., Xu M., Feidman G. J.* et al. A recurrent mutation in the BMP type 1 receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressive // *Nature Genetics.* 2006, 38: 525–527.
4. *Koster B., Pauli R. M., Reardon W., Zaidi S., Zasloff M., Morhart R., Mundlos S., Groppe J., Shore E. M.* Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type 1 receptor ACVR1 // *Hum Mutat.* 2009, 30(3): 79–90.
5. *Kaplan F. S., Glaser D. L., Shore E. M., Deimengian G. K., Gupta R., Delai P., Morhart R., Smith R., Le Merrer M., Rogers J. G., Connor M., Kitterman J. A.* The phenotype of fibrodysplasia ossificans progressiva // *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2005, 3–4: 183–188.
6. *Борисова Т. С., Рябова Т. В., Иванова К. В.* К вопросу о прогрессирующем оссифицирующем дерматомиозите у детей // *Вестн. дерматол. и венерол.* 1966, № 12, 15–19.
7. *Ложбанидзе Т. Б., Антелава О. А., Никишина И. П.* и др. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия // *РМЖ.* 2005, № 8: 560–564.
8. *Рябова Т. В., Баяндина Г. Н., Утошева М. Г., Генне Н. А.* и др. Прогрессирующий оссифицирующий полимиозит у детей. В кн.: *Сложный больной в практике педиатра-ревматолога.* М.: МИА. 2008. С. 86–104.



**XV КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»
I ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР**
14–17 февраля 2011 года
г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе **XIV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»** и **I Форума детских медицинских сестер**. Программа Конгресса включает вопросы реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в педиатрии, организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания в педиатрии, вакцинопрофилактики; высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста и другие актуальные проблемы. В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии Торжественного открытия Конгресса – 14 февраля 2011 года в 18:00 в Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя (г. Москва, ул. Волхонка, 15) – будут подведены итоги:

- Конкурса «Детский врач года» (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям),
- Конкурса «Детская медицинская сестра года» (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям).

На церемонии закрытия Конгресса – 17 февраля 2011 года в зале «Амфитеатр» Центра международной торговли (г. Москва, Краснопресненская набережная, д.12) – будут подведены итоги:

- Конкурса работ молодых ученых.
- Заявки** на доклады и симпозиумы, тезисы для публикации принимаются до 15 декабря 2010 г., заявки на участие в Конкурсах «Детский врач года» и «Детская медицинская сестра года» – до 15 декабря 2010 г., регистрация участников школ – до 31 января 2011 г., работы на Конкурс молодых ученых – до 31 января 2011 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе, Форуме и выставке, Школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефону в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65 и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru
Адрес оргкомитета Конгресса: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, e-mail: orgkomitet@nczd.ru



**МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА
«ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2011»
15–17 февраля 2011 года
г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд**

Параллельно с XV Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» и I Форумом детских медицинских сестер пройдет **18-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2011»**, на стендах которой будут представлены свыше 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 8000 человек.

Основные разделы выставки:

- Лекарственные средства
- Медтехника
- Средства по уходу за детьми
- Средства гигиены для женщин
- Лабораторное оборудование и приборы
- Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов
- Витамины и гомеопатические средства
- Специализированные издания и литература
- Медицинское оборудование
- Медицинские инструменты
- Детское питание
- Контрацептивы

ОРГАНИЗАТОР ВЫСТАВКИ: Выставочная компания «Меткомцентр»
Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по телефону: 8 (495) 681-76-65, 631-14-12
e-mail: zmir@sumail.ru

Реклама

Нарушения питания у детей раннего возраста

В. А. Скворцова*, доктор медицинских наук

Т. Э. Боровик*, доктор медицинских наук, профессор

О. К. Нетребенко**, доктор медицинских наук

*НЦЗД РАМН, **РГМУ, Москва

Ключевые слова: гипотрофия, нарушение нутритивного статуса, пренатальная гипотрофия, постнатальная гипотрофия, докозагексаеновая кислота, смесь Альфаре.

Последние десятилетия в Российской Федерации, как и во всем мире, увеличивается количество детей с нарушениями нутритивного статуса. При этом основные усилия исследователей направлены на изучение проблемы, связанной с избыточной массой тела и ожирением. Прослеживается взаимосвязь между повышенным потреблением белка, сопровождающимся ускоренной прибавкой в массе тела у детей на первом году жизни, и развитием в дальнейшем метаболического синдрома. Значительно меньше внимания уделяется детям с отставанием в физическом развитии. В то же время характер гипотрофии во многих странах изменился. Как правило, она возникает не в результате алиментарного фактора — недостаточного питания здорового ребенка, а вследствие тяжелых, часто хронических, заболеваний, приводящих к повышению потребностей в пищевых веществах или нарушению усвоения нутриентов [1–3].

Существует несколько терминов, обозначающих недостаточное физическое развитие детей. В нашей стране принят и традиционно используется термин «гипотрофия», под которым понимают хроническое расстройство питания, характеризующееся дефицитом массы тела по отношению к росту и возрасту ребенка. Это состояние преимущественно наблюдается у детей раннего возраста в связи с высокими темпами роста и активностью обменных процессов, требующих достаточного поступления пищевых веществ и энергии. Патогенез гипотрофии определяется вызвавшим ее заболеванием, но во всех случаях он включает постепенно углубляющиеся нарушения обмена веществ с истощением запасов жиров и углеводов, уси-

лением катаболизма белка и снижением его синтеза. Возникает дефицит многих эссенциальных микроэлементов, ответственных за реализацию иммунных функций, оптимальный рост, развитие мозга. Поэтому длительно текущей гипотрофии часто сопутствует отставание в психомоторном развитии, задержка речевых и когнитивных навыков, высокая инфекционная заболеваемость вследствие снижения иммунитета, что в свою очередь усугубляет расстройство питания [3–5].

Однако при определении понятия «гипотрофия» не учитывается возможная задержка роста (длины тела), характеризующая наиболее тяжелые проявления нутритивной недостаточности.

В 1961 году Объединенным комитетом экспертов ФАО/ВОЗ по вопросам питания был предложен термин «белково-энергетическая недостаточность» (БЭН), как обобщающий для обозначения таких заболеваний, как малярия и квашиоркор. БЭН — это алиментарно-зависимое состояние, вызванное недостаточным по длительности и/или интенсивности преимущественно белковым и/или энергетическим голоданием, проявляющееся дефицитом массы тела и/или роста и комплексным нарушением гомеостаза организма в виде изменения основных метаболических процессов, водно-электролитного дисбаланса, изменения состава тела, нарушения нервной регуляции, эндокринного дисбаланса, угнетения иммунной системы, дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов и систем. То есть предполагался выраженный дефицит поступления пищевых веществ. При этом не учитывались недостаточное усвоение или повышенные потребности больных детей, а также дефицит микронутриентов.

Таким образом, оба используемых термина имеют определенные недостатки. Наиболее общим, на наш взгляд, объединяющим для обозначения подобных

состояний может быть термин «нарушение нутритивного статуса», которое приводит к нарушению физического и, во многих случаях, умственного развития (дефицит белка, железа, длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот и др.).

Причины нарушения нутритивного статуса (гипотрофии, БЭН)

К нарушениям физического развития могут привести как экзогенные, так и эндогенные факторы [6–9]. Экзогенные причины — это недостаточное поступление пищевых веществ вследствие недоедания (дефицитное питание) или затруднения при приеме пищи (в результате неврологических нарушений, аномалий развития или травм челюстно-лицевого аппарата). К эндогенным факторам относятся:

- нарушения переваривания, абсорбции и ретенции пищевых веществ;
- повышенные потребности в нутриентах и энергии (недоношенные дети, врожденные пороки сердца, хроническая патология легких, тяжелые инфекции, сопровождающиеся катаболическим стрессом и др.);
- наследственные и врожденные заболевания обмена веществ.

Отечественные педиатры преимущественно дифференцируют гипотрофию по времени возникновения и по дефициту массы тела (табл. 1). Различают пренатальную (врожденную) и постнатальную (развившуюся после рождения) гипотрофию. В основе пренатальных гипотрофий лежат нарушения внутриутробного развития плода вследствие недостаточности плацентарного кровообращения, воздействия инфекционных, наследственных и конституциональных особенностей матери, а также неблагоприятных социально-экономических, производственных и экологических факторов. Существует также термин «задержка внутриутроб-

Таблица 1

Классификация гипотрофий (по Е. В. Неудахину, 2001)

Форма	Степень гипотрофии в зависимости от дефицита массы тела (%)
Пренатальная (внутриутробная) Постнатальная (приобретенная)	I степень 15–20% II степень 20–30% III степень 30% и более

Таблица 2

Классификация белково-энергетической недостаточности у детей (по Waterlow J. C., 1992)

Степень/форма	Острая БЭН % от должествующей массы по росту	Хроническая БЭН % от должествующего роста по возрасту
0 (норма)	> 90	> 95
I (легкая)	81–90	90–95
II (среднетяжелая)	70–80	85–89
III (тяжелая)	< 70	< 85

ного развития» (ЗВУР). У новорожденных детей со ЗВУР отмечается дефицит массы тела, превышающий 2 сигма-отклонения. ЗВУР подразделяется на гипотрофический, гипопластический, диспластический типы. При постнатальных проявлениях в зависимости от дефицита массы тела выделяют гипотрофию I-й, 2-й и 3-й степени.

Зарубежные авторы пользуются классификацией, предложенной Waterlow J. C. с последующими модификациями (табл. 2). Выделяют две основные формы БЭН: острую, проявляющуюся преимущественной потерей массы тела и ее дефицитом по отношению к должествующей массе тела по росту, и хроническую, проявляющуюся не только дефицитом массы тела, но и существенной задержкой роста. Обе формы имеют три степени тяжести: легкую, среднетяжелую и тяжелую.

Использование различных терминов вносит путаницу и затрудняет статистические подсчеты. Поэтому в процессе обсуждения необходимо прийти к единому мнению по поводу терминологии и классификации данных состояний. В этой статье мы будем преимущественно использовать общепринятый в нашей стране термин — «гипотрофия».

Изменения метаболизма при нарушениях нутритивного статуса

В процессе развития гипотрофии постепенно изменяются все виды обмена. На первых этапах истощаются депо гликогена и жира. При сохраняющемся выраженном дефиците пищевых веществ происходит распад белка, преимущественно в мышечной ткани. Снижается уровень короткоживущих белков крови (транстиретина, транс-

феррина, церулоплазмينا и др.), затем уменьшается концентрация альбумина и общего белка. Нарушения метаболизма белка приводят к снижению иммунитета в связи с изменением синтеза иммуноглобулинов, а также антиоксидантной активности, сопровождающейся повреждением клеточных мембран, уменьшению секреции транспортных белков, внутриклеточному дефициту энергии и нарушению транспорта микронутриентов. Снижается активность ферментов и секреция инсулина, а также инсулиноподобного фактора роста, падает инсулинорезистентность, нарушается синтез фибриногена и факторов свертывания крови.

Ограниченное поступление белка при гипотрофии I и II степени приводит к усилению его распада и повышению реутилизации аминокислот. Аминокислоты активно используются для синтеза крайне необходимых транспортных, иммунных, острофазных и некоторых других белков, а также расходуются на энергетические нужды. При гипотрофии III степени распад белка замедляется. Умеренное замедление этого процесса, а также реутилизации аминокислот происходит при маразме, возникающем при недостаточности белка и энергии. Развитие квашиоркора, для которого характерен выраженный дефицит белка при удовлетворительном поступлении углеводов, приводящий к возникновению отеков, сопровождается практически полным прекращением распада белка, что в совокупности со снижением активности реутилизации аминокислот приводит к резкому падению их концентрации (в том числе цистеина — предшественника глутатиона) и выраженному нарушению синтезирующей функции печени. Возникающий

при этом окислительный стресс приводит к разрушению целостности клеток. Поэтому смертность при квашиоркоре существенно выше, чем при маразме. Причины различных изменений метаболизма белка при данных заболеваниях остаются не установленными [10].

При развитии гипотрофии энергетический обмен меняется с преимущественно углеводного на липидный. Повышается распад жира (гипотрофия I–II степени). Неэстерифицированные жирные кислоты используются как источник энергии. Увеличивается биосинтез из холестерина жирных кислот, необходимых для поддержания функционирования пищеварительной системы, и кортикостероидов, регулирующих процессы адаптации. При тяжелых нарушениях у детей с гипотрофией III степени организм переходит на режим максимальной экономии энергии. В результате процесс распада жиров существенно замедляется, ухудшается усвоение неэстерифицированных жирных кислот, снижается концентрация фосфолипидов и неэстерифицированного холестерина в крови, что приводит к нарушению строения и функционирования клеточных мембран, уменьшению концентрации кортикостероидов и жирных кислот [11]. Развивается дефицит эссенциальных жирных кислот. Изменения, происходящие в мембранах клеток в совокупности с постепенно развивающейся декомпенсацией антиоксидантной системы и снижением липопротеин-липазной активности, приводят к снижению ассимиляции триглицеридов в тканях. Возникает перегрузка печени триглицеридами, нарушается ее функционирование. Поэтому при гипотрофии III степени на первом этапе лечения содержание жира в рационах ограничивается, также как и использование при парентеральном питании жировых эмульсий.

Недостаточное питание и возникающий при этом стресс приводят к резкому повышению выработки кортизола, что в условиях сниженного синтеза инсулина увеличивает соотношение кортизол/инсулин. Это приводит к усилению процессов катаболизма, которые усугубляются при снижении выработки инсулиноподобного фактора роста и трийодтиронина. В условиях катаболической направленности обменных процессов энергия (глюкоза) направляется преимущественно к мозгу, нарушается инсулинозависимый рост тканей, снижается масса тела и замедляется линейный рост.

Изменения, происходящие при гипотрофии, не могут не коснуться пищеварительной системы. Возникает атрофия слизистой оболочки кишечника, что сопровождается снижением ферментативной активности и выработки соляной кислоты, затрудняются процессы переваривания и усвоения пищи. Нарушается моторика ЖКТ, страдает местный иммунитет. Все эти изменения приводят к дисбактериозу кишечника, который дополнительно усугубляет процесс пищеварения.

Диагностика

Для выявления наличия у детей нарушений нутритивного статуса используют клинические и лабораторные методы. Необходимы сбор анамнеза и клинический осмотр с оценкой специфических симптомов гипотрофии и гиповитаминоза. Применяется антропометрия с расчетом Z-score, измеряется толщина кожно-жировых складок. Соматометрические методы являются ключевым способом оценки нутритивного статуса ребенка. При этом необходимо наличие таблиц сравнения массо-ростовых и возрастных показателей и/или карты центильного распределения показателей веса и роста.

В 2006 году Всемирная Организация Здравоохранения предложила «Стандартные Карты Роста» детей всех возрастных групп для использования в широкой педиатрической практике. В этих картах представлено распределение детей по массовозрастному, ростовозрастному, массоростовым показателям, а также по величине индекса массы тела.

При оценке состояния физического развития ребенка наиболее информативна комплексная оценка массы тела и роста в зависимости от возраста. Сочетанный дефицит массы и длины тела развивается не только при длительном дефиците питания, но и в случаях тяжелых хронических заболеваний ребенка.

В эпидемиологических исследованиях распространенности гипотрофии у детей используют показатель Z-score, который представляет собой отклонение значений индивидуального показателя (масса тела, рост) от среднего значения для данной популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения.

Биохимические методы оценки нарушений нутритивного статуса включают определение содержания альбумина и короткоживущих белков (транстиретин, ретинолсвязывающий белок, трансферрин и др.). Их концентрации при гипотрофии снижают-

ся. Еще одним индикатором нарушения белкового метаболизма является альфа1-антитрипсин — ингибитор протеолитических ферментов, уровень которого при распаде белка повышается.

Иммунные маркеры гипотрофии — это абсолютная лимфопения, снижение соотношения $CD4^+/CD8^+$, задержка тестов гиперчувствительности (показатели клеточного иммунитета), а также снижение уровня иммуноглобулинов, характеризующих состояние гуморального иммунитета. Эти показатели лишь частично отражают тяжесть гипотрофии и степень восстановления нутритивного статуса, но имеют важное прогностическое значение.

Диетическая коррекция гипотрофии

Несмотря на то, что основные подходы к диетотерапии гипотрофии разработаны достаточно давно — в 50–70-е годы, до настоящего времени окончательно не определена степень пищевой, в том числе белковой, нагрузки у детей с различной степенью гипотрофии, остается спорной и длительность ее использования, особенно у детей с тяжелыми хроническими заболеваниями.

Экспериментальные работы и исследования с участием детей, проведенные за последние годы, изменили наши представления об оптимальном питании. Предполагаемая взаимосвязь между усиленным питанием на первом году жизни (избыточное потребление белка) и развитием в дальнейшем метаболического синдрома находит все больше подтверждений.

Нарушения питания в критические периоды, к которым относится весь период внутриутробного развития, а также первые месяцы жизни ребенка, приводят к стойким изменениям метаболизма, которые повышают риск развития метаболического синдрома, остеопороза, аллергических заболеваний.

Еще в 1980–1990 гг. Barker D.J. впервые определил взаимосвязь между низким весом при рождении и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, а также метаболического синдрома. Существует предположение, что причиной его возникновения является усиленное питание маловесных детей, в том числе детей с внутриутробной гипотрофией. Это действительно возможно при длительном избыточном питании детей, особенно после первого года, когда формируются основы пище-

вого поведения, сохраняющиеся в течение всей жизни. Но, с другой стороны, при длительном дефиците питания происходят изменения обмена веществ, направленные на максимальное сохранение энергии, и результатом является снижение скорости роста и тощей массы тела, при увеличении жировой составляющей (абдоминальный жир). То есть как недостаточное, так и избыточное питание может привести к развитию метаболического синдрома. Однако при дефиците нутриентов, помимо этого, еще снижается интеллект, а также развиваются остеопения, анемия и другие дефицитные состояния, имеющие отдаленные негативные последствия [3–5, 12]. Нерациональное питание и низкая физическая активность в последующие годы увеличивает риск возникновения метаболического синдрома.

Как показывают исследования, проведенные Sawaya A.L., количественная и качественная оптимизация питания детей с задержкой физического развития, возникшей в результате недостаточного питания, позволяет вернуться к нормальным прибавкам в массу и длине тела, способствует нормализации состава тела, плотности костной ткани и метаболизма инсулина у детей любого возраста. Однако у детей до двух лет этот процесс протекает быстрее [13].

Лечение детей с гипотрофией заключается в проведении диетотерапии, медикаментозной коррекции и своевременном оказании психосоциальной помощи.

Для выбора тактики диетологического лечения необходимо:

- определить причины нарушения физического развития;
- установить дефицит массы тела и роста;
- рассчитать и оценить фактическое питание.

Затем проводится коррекция качественного и количественного состава рациона с учетом физиологических потребностей ребенка, его функциональных возможностей и специфики патологии.

На наш взгляд, принципиальные различия в подходах к проведению диетотерапии существуют при гипотрофии I–II и гипотрофии III степени. Это обусловлено различиями в течении обменных процессов, функционировании пищеварительной системы и характере выявленных гормональных нарушений. Кроме того, традиционные принципы ведения детей с гипотрофией I и II степени схожи и отличаются лишь расчетами первона-

Таблица 3

Диетическое лечение гипотрофии

Период	Длительность периода	Число кормлений (п)	Калорийность, ккал/кг/день	Белки, г/кг/день	Углеводы, г/кг/день	Жиры, г/кг/день
Гипотрофия I степени						
Репарационный	7–10 дней и более	По возрасту п = 5–6 (7)	Расчеты в соответствии с возрастом и должествующим весом			
			0–3 мес 115	2,2	13	6,5
			4–6 мес 115	2,6	13	6,0
			7–12 мес 110	2,9	13	5,5
Гипотрофия II степени						
Адаптационный	2–5 дня	п + 1, п + 2	Расчеты в соответствии с возрастом и фактической массой тела			
Репарационный	1–4 недели	п +1, п + 2, затем п = 5–6 (7)	В соответствии с возрастом и должествующим весом			На фактический вес
			В соответствии с возрастом и должествующим весом			
Усиленного питания	6–8 недель	По возрасту п = 5–6 (7)	Расчеты в соответствии с возрастом и должествующим весом			
			130–145 ккал/кг/день	5 г/кг/день	14–16 г/кг/день	6,5 г/кг/день
Гипотрофия III степени						
Адаптационный	10–14 дней	1–2 день п = 10 3–5 день п = 7 6–7 дней и > п = 5–6	120 ккал/кг/день	1–2 г/кг/день	Расчеты в соответствии с возрастом и фактическим весом	
Репарационный	2–4 недели	По возрасту п = 5–6 (7)	В соответствии с возрастом и должествующим весом			На фактический вес
			В соответствии с возрастом и должествующим весом			
Усиленного питания	6–8 недель	По возрасту п = 5–6 (7)	Расчеты в соответствии с возрастом и должествующим весом			
			130–145 ккал/кг/день	5 г/кг/день	14–16 г/кг/день	6,5 г/кг/день

чального поступления пищевых веществ. При гипотрофии I степени количество нутриентов рассчитывается на должноствующую массу тела, а при гипотрофии II степени — на фактическую с постепенным переходом на должноствующую. В то же время большинство детей с гипотрофией II степени (как правило, это дети с различной патологией) уже получают усиленное питание, рассчитанное на должноствующую массу тела. В такой ситуации ограничение питания нецелесообразно, первая фаза расчетов опускается, и питание назначается так же, как и детям с гипотрофией I степени.

Гипотрофия I степени развивается под влиянием недостаточного питания, а также различных соматических и инфекционных заболеваний. В первом случае необходимо наладить общий режим, уход за ребенком, устранить дефекты вскармливания. Предпочтение при назначении питания следует отдавать грудному молоку, а при смешанном и искусственном вскармливании — адаптированным молочным смесям, обогащенным про- и пребиотиками, благоприятно влияющими на процессы пищеварения и нормализацию состава микрофлоры кишечника, нуклеотидами, которые способствуют оптимальному росту и функционированию органов ЖКТ, улучшают всасывание пищевых веществ и оптимизируют созревание

иммунной системы ребенка, а также длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами (ДПНЖК), оказывающими влияние на ростозависимую экспрессию генов, рост клеток и активность мембранозависимых процессов. Возможно использование кисломолочных смесей в количестве не более 1/2 от общего объема кормления [14]. Неадаптированные кисломолочные продукты (кефир, йогурт и т. п.) не должны назначаться детям ранее 8–9-месячного возраста. Для повышения энергетической ценности рациона и увеличения квоты белка необходимо своевременное введение прикорма (каши, овощное пюре с мясом и растительным маслом, творог).

При гипотрофии, развившейся на фоне соматической или инфекционной патологии, основной продукт питания (грудное молоко и лечебная смесь) назначается с учетом характера основного заболевания (мальабсорбция, повышенные потребности и др.).

При гипотрофии I степени расчеты и коррекция питания проводятся на должноствующую массу тела, которая складывается из массы тела при рождении и суммы нормальных ее прибавок за прожитый период (табл. 3). Однако ряд заболеваний требует повышения энергетической ценности рациона (бронхолегочная дисплазия, целиакия, муковисцидоз и др.).

Гипотрофия II степени преимущественно развивается при тяжелой врожденной или приобретенной патологии, недостаточное питание становится его причиной значительно реже. Диетическая коррекция алиментарной гипотрофии II степени условно подразделяется на три периода: адаптационный период (определение толерантности к пище), репарационный период (промежуточный) и период усиленного питания.

В периоде адаптации (продолжительность 2–5 дней) расчет питания проводится на фактическую массу тела (табл. 3). Число кормлений увеличивается на 1–2 в сутки с соответствующим снижением объема каждого кормления, при необходимости дополнительно вводится жидкость (5% раствор глюкозы или солевые растворы для оральной регидратации). В этот период предпочтительно использование грудного молока, при его недостатке или отсутствии — адаптированных детских молочных смесей, обогащенных пробиотиками, олигосахаридами и нуклеотидами. Возможно использование смесей с более высоким содержанием белка, например, специализированных молочных смесей для недоношенных и маловесных детей. При выявлении нарушений расщепления/всасывания пищевых ингредиентов целесообразно использование лечебных продук-

тов (например, низколактозных смесей при лактазной недостаточности, смесей с повышенной квотой среднецепочечных триглицеридов при мальабсорбции жиров). При отсутствии эффекта следует назначать смеси на основе высокогидролизованного молочного белка со среднецепочечными триглицеридами [3, 14].

В дальнейшем, при нормальной переносимости, начинается период репарации, когда объем питания постепенно (в течение 5–7 дней) увеличивается, при этом расчет нутриентов проводят на должную массу тела. Сначала повышают углеводную и белковую составляющие рациона и лишь в последнюю очередь — жировую. Это становится возможным при введении прикорма. Первыми целесообразно назначать безмолочные каши промышленного производства, которые разводятся грудным молоком или смесью, которую получает ребенок, затем вводят мясное пюре, творог, желток. В этот период рекомендуется назначать ферментные препараты, поливитаминные комплексы и средства, положительно влияющие на обменные процессы (Элькар, Оротат калия, Корилип, Лимонтар, Глицин и др.).

Далее следует период усиленного питания, в течение которого ребенок получает высококалорийное питание (130–145 ккал/кг/сут) в комплексе с лекарственными препаратами, улучшающими переваривание и усвоение пищи. В случаях, когда гипотрофия II степени обусловлена тяжелым течением хронического заболевания и ребенок на момент обращения к врачу уже получает высококалорийную диету, проводится ревизия рациона. На фоне медикаментозного лечения основного заболевания и использования препаратов, способствующих улучшению переваривания и усвоения нутриентов и средств, положительно влияющих на обменные процессы, назначаются специализированные продукты с повышенным содержанием легкоусвояемого белка и содержащие среднецепочечные триглицериды.

Постепенно, с 4-месячного возраста, вводятся продукты прикорма, преимущество следует отдавать кашам промышленного производства, для разведения которых используются указанные смеси. Особое внимание уделяется достаточному содержанию в рационах питания мясного пюре, растительных

Гипотрофия III степени, как и гипотрофия II степени, как правило, возникает при тяжелых соматических и инфек-

ционных заболеваниях. При этом резко нарушаются все виды обмена, состояние ребенка, как правило, бывает очень тяжелым, поэтому такие дети нуждаются в проведении интенсивной терапии, использовании парентерального питания и энтерального, что требует стационарного лечения. Парентеральное питание начального периода должно быть обоснованным, сбалансированным и максимально кратковременным из-за опасности развития тяжелых осложнений. В первые дни используются аминокислотные препараты и растворы глюкозы, затем добавляются жировые эмульсии. Параллельно проводится парентеральная коррекция дегидратации, нарушений кислотно-основного состояния (КОС) (как правило, ацидоза) и электролитных нарушений. Наиболее оправданным видом энтерального питания при тяжелых формах гипотрофии является длительное зондовое питание, которое заключается в непрерывном медленном поступлении питательных веществ в ЖКТ (желудок, двенадцатиперстную кишку, тощую кишку — капельно, оптимально — с помощью инфузионного насоса). Постоянное (или с небольшими интервалами) медленное введение специализированных продуктов абсолютно оправдано, так как энерготраты на переваривание и усвоение питательных веществ в этих условиях гораздо ниже, чем при порционном введении. При таком способе кормления улучшается полостное пищеварение, постепенно повышается всасывающая способность кишки и нормализуется моторика верхних отделов ЖКТ. Для энтерального питания у детей раннего возраста должны использоваться специализированные продукты. Наиболее оправданным является применение смесей на основе высокогидролизованного молочного белка, не содержащих лактозу, обогащенных среднецепочечными триглицеридами (Альфаре, Нутрилон Пепти ТСЦ, Нутрилак Пептиди СЦТ, Прегестимил) [14]. Они обеспечивают максимальное усвоение питательных веществ в условиях значительного угнетения переваривающей и всасывающей способности пищеварительного тракта. Предпочтительно наличие в лечебном продукте и ДПНЖК, особенно докозагексаеновой кислоты (ДГК), способствующей снижению активности воспалительного процесса, связанного с основным заболеванием, и адекватному иммунному ответу. В Научном центре здоровья детей РАМН накоплен большой положительный опыт

по использованию специализированной лечебной смеси Альфаре, обогащенной ДГК, в питании тяжелобольных детей с нарушениями нутритивного статуса. Энергетическая ценность продуктов на основе высокогидролизованного молочного белка колеблется в пределах 0,66–0,72 ккал/мл, что при введении одного литра обеспечит ребенку 650–720 ккал/сут. При необходимости в первые дни лечебная смесь может разводиться в концентрации 5–7 г сухого порошка на 100 мл воды (5–7% раствор). Далее постепенно доводят концентрацию смеси до 13,5% (физиологической), а при хорошей переносимости — до 15%. Недостающие калории, нутриенты и электролиты в период применения смеси в низкой концентрации компенсируются за счет парентерального питания.

Длительность периода постоянного энтерального зондового питания варьирует от нескольких дней до нескольких недель в зависимости от выраженности нарушений толерантности к пище (анорексии, рвоты, диареи). В течение этого периода адаптации постепенно повышается калорийность рациона до 120 ккал на кг фактической массы и осуществляется медленный переход на порционное введение питательной смеси — 10 раз, а затем 7–8 раз в течение дня с сохранением и равномерным распределением достигнутого объема. С этой целью при переходе на дробное питание можно вначале оставлять постоянную инфузию на ночное время до того момента, когда порционное питание по калорийности не превысит 75% дневной нормы потребления.

В репарационный период осуществляется коррекция белкового, углеводного и затем жирового компонентов питания, расчет нутриентов производится на должную массу тела, что приводит к повышению энергетической ценности рациона (табл. 3). В питание ребенка постепенно вводятся высококалорийные продукты прикорма, возможно введение адаптированных кисломолочных смесей. При хорошей переносимости назначенного рациона на этапе усиленного питания калорийность увеличивается до 130–145 ккал/кг/сут на должную массу тела, с повышенным содержанием нутриентов, но не более: белка — 5 г/кг/сут, жира — 6,5 г/кг/сут, углеводов — 14–16 г/кг/сут. Средняя длительность этапа усиленного питания составляет 1,5–2 месяца. Основным показателем адекватности

диетотерапии служит прибавка массы тела. Оптимальной считается прибавка, если она превышает 10 г/кг/сут, средней — 5–10 г/кг/сут и низкой — менее 5 г/кг/сут. В настоящее время причиной развития гипотрофии III степени у детей, как правило, является тяжелая хроническая соматическая патология, а не недостаточное питание, поэтому своевременная диагностика и лечение причинно-значимого заболевания являются основополагающим фактором профилактики и лечения данного состояния.

Медикаментозная терапия при гипотрофии III степени

Помимо медикаментозной (парентеральной) коррекции обезвоживания и электролитных нарушений, в остром периоде необходимо помнить о необходимости проведения своевременной диагностики возможной надпочечниковой недостаточности. Начиная с периода репарации, целесообразна заместительная ферментотерапия препаратами поджелудочной железы. Предпочтение отдается микрокапсулированным препаратам. При дисбактериозе кишечника, проведении антибактериальной терапии назначаются биопрепараты. Применение анаболических средств осуществляется с осторожностью, так как в условиях дефицита питательных веществ их использование может вызвать глубокие нарушения белкового и других видов обмена, угнетение ферментов пристеночного пищеварения. Показано применение витаминотерапии со стимулирующей и заместительной целью. На первых этапах лечения целесообразно парентеральное введение витаминных препаратов. Лечение рахита, железодефицитной анемии проводится начиная с периода репарации. Показания к проведению стимулирующей и иммунотерапии определяются индивидуально. В периоды адаптации и репарации следует отдавать предпочтение пассивной иммунотерапии (иммуноглобулины). В период реконвалесценции могут назначаться неспецифические иммуностимуляторы. ■

Литература

1. Kleiman: Nelson Textbook of Pediatrics, 18 th ed., 2007, Chapter 43.
2. Sermet-Gaueilus I., Poisson-Salomon A.S., Colomb V. et al. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition // AJCN. 2000. V. 72. P. 64–70.
3. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской

Федерации. Под ред. А.А. Баранова,

В.А. Тутельяна. М., 2010, 68 с.

4. Детское питание. Рук-во для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М.: МИА, 2009. 952 с.
5. Клиническая диетология детского возраста. Рук-во для врачей. Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. М.: Медицина, 2008. 606 с.
6. Диетотерапия синдрома мальабсорбции у детей раннего возраста. Пособие для врачей. Под ред. А.А. Баранова, Т.Э. Боровик. М., 2006. 51 с.
7. Диетотерапия в комплексном лечении муковисцидоза у детей. Пособие для врачей. Под ред. А.А. Баранова, Т.Э. Боровик. М., 2005. 92 с.
8. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Рославцева Е.А. и др. Вопросы нутрициологии при муковисцидозе // Пульмонология. 2006. С. 17–21.
9. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus // Journal of Cystic Fibrosis. 2002. V. 1.

P. 51–75.

10. Jahoor F., Badaloo A., Reid M. et al. Protein metabolism in severe childhood malnutrition // Ann Trop Paediatr. 2008, 28 (2), p. 87–101.
11. Неудухин Е.В. Клинико-метаболические и генетические аспекты гипотрофии у детей раннего возраста: Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1992.
12. Bhutta Z.A. Micronutrient needs of malnourished children // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2008. V. 11, № 3. P. 309–314.
13. Sawaya A.L., Martins P.A., Martins V.J. B. et al. Malnutrition, long term health and the effect of nutritional recovery // Nestle Nutrition Institute. 2009, 63, p. 95–108.
14. Каталог «Специализированные продукты питания для детей с различной патологией». Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо, В.А. Сковцова. М., 2010. 231 с.

**НОВОЕ РЕШЕНИЕ
ПРОБЛЕМ ПИЩЕВАРЕНИЯ
И МАЛЬАБСОРБЦИИ**



Alfaré
полуэлементная гипоаллергенная смесь
для лечения детей
с пищевой непереносимостью

Показания к применению:

- Тяжелая острая и хроническая диарея, синдром мальабсорбции.
- Аллергия на белок коровьего молока или любой другой белок животного или растительного происхождения.
- Зондовое питание, питание в пред- и послеоперационный периоды.
- Тяжелая гипотрофия, недоношенность.

Новые преимущества:

- Инновационная технология получения пептидов:
 - Аминокислотный состав приближен по составу к белкам грудного молока.
 - Высокая пищевая ценность.
 - Улучшенные вкусовые качества.
 - Низкая остаточная аллергенность — менее 1 мкг иммунореактивного белка/1 г белка.
- Содержит жирные кислоты (DHA/GLA), обладающие противовоспалительной активностью.
- В состав смеси включены нуклеотиды для быстрого восстановления слизистой кишечника.
- Жировой компонент на 40% представлен среднецепочечными триглицеридами (СЦТ) — легкодоступный источник энергии.



ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ:
В соответствии с рекомендацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), беременных и рожениц необходимо информировать о преимуществах грудного вскармливания, обращая особое внимание на то, что именно оно обеспечивает самое рациональное питание и иммунитет детей. Если принимается решение об искусственном вскармливании, очень важно обучить женщину методам правильного приготовления смеси. При этом особое внимание следует обратить на то, что использование некипяченой воды, нестерилизованных бутылочек, а также неправильное разведение смеси могут стать причиной заболевания ребенка.
Alfaré — лечебная смесь, которая может использоваться только под наблюдением и по назначению врача.
*См. Международный кодекс по маркетингу заменителей грудного молока, одобренный Всемирной Ассамблеей Здравоохранения в Резолюции WHA 34.22 в мае 1981 года.
Товар сертифицирован. DS080-1. RUS/Alfaré/08/06
Реклама.

ООО «Нестле Россия»

Вопросы и пожелания направлять по адресу:
109004, Москва, а/я 74.
Бесплатная Горячая линия: 8-800-200-7-200
contact@ru.nestle.com www.nestle.ru



Информация только для медицинских работников.

Клинико-лабораторная характеристика персистирующих инфекций хламидийной и микоплазменной этиологии у детей

Ф. Н. Рябчук, кандидат медицинских наук, доцент

З. И. Пирогова, кандидат медицинских наук, доцент

СПБ МАПО, Санкт-Петербург

Ключевые слова: хламидиоз, макролиды, азитромицин, Виферон, микоплазмоз, внутриутробные инфекции.

В начале XX века ведущая роль принадлежала инфекциям бактериальной природы (скарлатина, дифтерия, коклюш, дизентерия). В структуре заболеваемости у детей преобладают острые инфекции верхних дыхательных путей различной этиологии. Латентные и персистирующие формы инфекций у детей остаются малоизученными. Актуальность изучения перинатальных инфекций обусловлена широкой циркуляцией возбудителей в популяции и высокой частотой передачи их ребенку от матери (В.А. Исаков с соавт., 2006). Наряду с острым течением инфекции, у ребенка может наблюдаться длительная персистенция возбудителя с формированием медленно текущего хронического инфекционного процесса. Атипичность клинических проявлений при внутриутробном заражении плода, трудность лабораторного диагноза и низкий уровень информированности врачей приводят к поздней диагностике внутриутробных инфекций у детей. Персистирующие и латентные инфекции довольно широко распространены, однако до сих пор их последствия для будущего здоровья детей педиатрами явно недооцениваются. Чаще всего у детей они развиваются при инфицировании внутриклеточными возбудителями (хламидии, микоплазмы). Из инфекций, способных дать персистенцию на длительный срок жизни ребенка, все чаще выявляются вирусы семейства герпес. Персистирующими инфекциями именуют такие формы заболеваний, при которых после перенесенной инфекции не наступает очищения от инфекционного патогена, нередко возбудители

инфекции длительно пребывают в латентном («дремлющем») состоянии либо при неблагоприятном состоянии макроорганизма способны реактивироваться с появлением новых клинических доминант.

Хламидийная инфекция. Хламидии вызывают значительно большее число болезней, чем считалось ранее. Доказана роль отдельных представителей семейства хламидий в репродуктивном здоровье женщин и формировании патологии плода и новорожденного. Заражение хламидиями возможно различными путями, в том числе воздушно-капельным, контактным, ante- и интранатальным. Восприимчивость к хламидиям всеобщая. Перенесенная инфекция не обеспечивает пожизненного иммунитета. Основной особенностью хламидий является внутриклеточный паразитизм. Хламидии обладают тропизмом к эпителиальным клеткам конъюнктивы глаз, легких и мочеполовой системы. При нормальном противоинфекционном иммунитете большинство хламидий уничтожаются фагоцитами хозяина. Однако внутриклеточные патогены обладают способностью блокировать механизмы иммунной защиты, вследствие чего клетки хозяина не только не уничтожают хламидии, но и способствуют их росту и размножению. У матери хламидии колонизируют различные органы плода: конъюнктивы, носоглотку, среднее ухо, дыхательные пути, кишечник, вызывая их поражение. Наиболее тяжелые формы поражения хламидиями связаны с восходящим инфицированием плода. Возможность гематогенного инфицирования хламидиями подтверждается обнаружением во внутрибрюшинных отделах пупочных сосудов лимфогистиоцитарных перифлебритов, реже — периартериитов. При генерализованном инфицировании

развиваются комплексные патологические изменения в виде отечно-геморрагического синдрома, синдрома дыхательных расстройств, кровоизлияний в желудочки мозга. Пневмонии хламидийной этиологии у новорожденных детей характеризуются интерстициально-десквамативным процессом.

Клинически хламидийная инфекция у новорожденных проявляется в виде конъюнктивита, назофарингита, бронхита, пневмонии, гастроэнтерита, проктита, вульвита, уретрита, менингита, миокардита, реактивного артрита. Хламидиоз новорожденных может протекать в острой и хронической форме, возможна персистенция возбудителя. У детей старшего возраста инфицированность хламидиями с высокой частотой выявляется при хронических заболеваниях носоглотки и придаточных пазух носа. У детей с ЛОР-патологией из организованных коллективов хламидийная инфекция выявлялась у 21% пациентов, у больных, находящихся на стационарном лечении в ЛОР-отделении, хламидийная инфекция обнаруживалась в два раза чаще (Т.А. Капустина с соавт., 2007). В последнее время отмечают высокую частоту респираторного хламидиоза у больных бронхиальной астмой (25,9%), особенно при ее тяжелом течении. У детей с рецидивирующими и хроническими бронхитами респираторная хламидийная инфекция обнаруживается чаще, чем при бронхиальной астме, — 35% (Т.В. Спивак, Л.К. Катосова, 2009).

Диагностика. Для лабораторной диагностики у новорожденных используют отделяемые, смывы, мазки-отпечатки, соскобы с участков слизистой оболочки.

Цитологический метод заключается в обнаружении цитоплазматических включений хламидий в эпителиаль-

ных клетках препаратов, окрашенных по методу Романовского—Гимзы. Иммунофлюоресцентный метод — окрашивание хламидийных антигенов иммунофлюоресцентными красителями на основе моноклональных антител. Иммунофлюоресцентный метод позволяет выявлять возбудителя в конъюнктивных, урогенитальных, ректальных и назофаренгеальных образцах.

Иммуноферментный анализ (ИФА): материалом для ИФА является кровь пациента, в которой определяются специфические антитела класса IgG, IgM. При подозрении на хламидийную инфекцию — диагностическое значение имеет обнаружение у ребенка антител класса IgM в титре выше 1:8, а также IgG-антител в титрах выше, чем у его матери (обычно выше 1:64), что свидетельствует об активной инфекции. Лабораторная диагностика базируется на выявлении антител класса IgM, тогда как IgG-антитела свидетельствуют о прошлой инфекции, а при высоких титрах IgA-антител — о реинфекции (А.А. Баранов, 2007). Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) основан на ферментативном размножении специфического участка ДНК (амплификации), носящего экспоненциальный характер за счет многократного повторения циклов ДНК-полимеразной реакции и температурной денатурации двухцепочечных фрагментов ДНК. Выделение ДНК хламидий у новорожденных проводится из крови, мочи и трахеобронхиальных аспиратов. Для повышения достоверности диагностики принято использовать не менее двух методов исследования.

Лечение хламидийной инфекции. Лечение хламидиозов сложное, длительное и не всегда успешное, что связано с присутствием ассоциированных инфекций, резистентностью хламидий к антибиотикам, наличием персистирующих форм и иммунодефицитного состояния больных. Для лечения используются антибиотики группы макролидов. Они относятся к числу тканевых антибиотиков, так как их концентрация в тканях значительно выше сыровороточных. Новые макролиды — азитромицин (Сумамед), рокситромицин, отличаются хорошим всасыванием в желудочно-кишечном тракте, а также пролонгированным действием. При хламидийной инфекции у новорожденных проводится лечение эритромицином в течение 14 дней или Сумамедом. Короткие курсы лечения Сумамедом связаны с тем, что препарат сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления 5–7 дней

после приема последней дозы. Наиболее используемыми остаются 10–14-дневные курсы для лечения острой хламидийной инфекции и ее реинфекции. Перспективным методом лечения является «пульс-терапия» азитромицином. При «пульс-терапии» азитромицин назначается в дозе 10 мг/кг массы тела 1 раз в день по схеме 1–7–14 день или по второй схеме: 10 мг/кг массы тела 1 раз в день 3 дня подряд (4 дня перерыв) в течение 3 недель, что позволяет охватить несколько циклов генераций хламидий. При конъюнктивите новорожденных назначают эритромициновую глазную мазь и капли левомецетина в сочетании с приемом эритромицина внутрь. Низкая иммунологическая резистентность новорожденных с внутриутробным хламидиозом делает необходимым применение иммуномодуляторов. Такими препаратами являются интерфероны. Эффективно применение Виферона-1 в течение 10 дней. Виферон совместим со всеми лекарственными средствами, применяемыми для лечения хламидийной инфекции, при этом его длительное назначение три раза в неделю через день в течение месяца способствует нормализации микрофлоры кишечника. Важное место в лечении хламидийной инфекции должно отводиться применению в возрастных дозировках бифидум- и лактосодержащих пробиотиков.

Микоплазмоз. Этой инфекцией обусловлена значительная часть мертворождений, преждевременных родов и рождения больных детей. Акушерскую и педиатрическую патологию чаще всего вызывают следующие штаммы микоплазм: *Mycoplasma pneumoniae*, *M. hominis*, *M. urealiticum*. Микоплазмы представляют отдельный класс возбудителей Mollicutes, характеризующийся отсутствием ригидной клеточной оболочки, выраженным полиморфизмом, способностью к репродукции. Микоплазмы имеют высокую степень адгезии к клеточной мембране, а также механизм мимикрии под антигенный состав клетки-хозяина, что способствует длительной персистенции и снижению эффективности иммунной защиты и соответственно суперинфекции другими микроорганизмами.

При гистологическом исследовании плаценты выявляются характерные для микоплазменной инфекции изменения децидуальных клеток и периферического трофобласта (В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова, 2002). При микоплазменном поражении последа наиболее отчетливо изменяются сосуды, что свиде-

тельствует о важности гематогенного распространения микоплазм по плаценте.

Диагностические трудности представляют ситуации, когда в анамнезе конкретной беременности у женщины как будто нет типичных нарушений, она не переносила респираторных заболеваний, не было токсикоза, ребенок родился жизнеспособным, с хорошими показателями по шкале Апгар, нормальной массой и длиной тела. В постнатальном анамнезе у детей, если они инфицированы микоплазмами, могут появляться симптомы угнетения ЦНС, возникают респираторные заболевания, отиты, инфекции мочевыводящих путей (пиелонефриты). Поэтому в подобных случаях важно оценивать гистологический анализ плаценты.

Диагностика. Стандартом диагностики микоплазмоза является ИФА с сероконверсией IgG, IgM. Материалом для исследования является кровь ребенка, смывы с задней стенки глотки, наружных половых органов, стенок влагалища, первая порция свежесобранной мочи. Для ПЦР-анализа используется кровь ребенка, секрет с задней стенки глотки, мазок со стенок влагалища.

Лечение микоплазменной инфекции у детей практически не отличается от лечения хламидийной инфекции: принципы назначения макролидных антибиотиков, их суточные дозы, режим введения, длительность курса и терапия сопровождения аналогичны описанным выше. Назначение азитромицина тормозит рост *M. hominis* и *M. urealiticum*. Рост обеих микоплазм тормозят также левомецетин и особенно тетрациклины (доксидиклин), а также ципрофлоксацин, но ввиду побочных эффектов и возрастных ограничений их рекомендуют назначать лишь при микоплазменных менингоэнцефалитах и тяжелых пневмониях (Н.П. Шабалов, 2002).

Под нашим наблюдением находилось 80 детей первых двух лет жизни, у которых было выявлено внутриутробное инфицирование. Преобладали пациенты первого года жизни — 68 детей (85%), старше года было 12 больных (15%). В комплекс обследования детей включались оценка клинико-анамнестических данных, анализа крови, мочи, УЗИ брюшной полости, УЗИ мозга, биохимические печеночные и почечные тесты (по показаниям), ИФА на внутриутробные инфекции, ПЦР-тесты слизи из зева на хламидии, микоплазмы, герпесвирусы, ИФА кала на ротавирусы и бактериологические посевы кала на острые кишечные инфекции.

Беременность и роды у большинства матерей наблюдаемых детей были осложненными. Токсикозы беременности и угроза выкидыша наблюдались у 38,8% и 28% матерей, гипоксия плода в родах и многоводие — соответственно у 38,8% и 16,2%, отслойка плаценты и кесарево сечение — у 17,5%. У 19 беременных женщин (24%) были различные соматические заболевания. У 52 женщин (64,9%) были выявлены инфекции: хламидийная и микоплазменная инфекция (у 35 и 16 беременных соответственно) и у 8,7% — герпесвирусные инфекции.

Заподозрить внутриутробные инфекции у наблюдаемых детей можно было в более ранние сроки их жизни, в первую очередь по высокой степени поражения у них различных органов и систем: ЦНС (54,2%), органов дыхания (48,2%), желудочно-кишечного тракта (96,3%), глаз и слезного канала (39,7%), лимфатического аппарата (4,8%). Однако диагноз хламидийной инфекции в предшествующий период их наблюдения был поставлен только трем детям из 80. Обращало на себя внимание значительное отклонение в клинических анализах крови: анемизация (30,6%), лейкопения с лимфоцитозом (42%), нейтропения (15%), ускорение СОЭ (29,8%), что в совокупности свидетельствовало о наличии воспалительного процесса в организме и выраженном снижении иммунореактивности детей. При серологических исследованиях и ПЦР-тестировании на внутриутробные инфекции у детей в 100% случаев были обнаружены при помощи ИФА положительные антихламидийные антитела в крови и при ПЦР-тестировании — антигены *Chlamydia pneumoniae* или *Ch. trachomatis* в слизи из носоглотки. ИФА-положительные антитела класса IgM и IgG к *Ch. pneumoniae* были выявлены у 88,7% больных, антитела класса IgM и IgG к *Ch. trachomatis* — у 7,5% пациентов. У 27,5% наблюдаемых детей серологические титры не были диагностически значимыми. Такие пациенты рассценивались как больные с латентными формами хламидиоза, они нуждались в симптоматическом лечении и диспансерном наблюдении. Больные с высокими титрами антихламидийных антител и положительным результатом ПЦР-тестов имели признаки активации хламидийной инфекции. У них были заболевания органов дыхания (трахеобронхиты, пневмонии), отиты, конъюнктивиты, дакриоциститы. У 24% детей выявлялись микст-инфекции: хламидиоз с микоплазмозом — у 6 детей и хла-

мидиоз в ассоциации с *Candida albicans* и герпесом — у 13 детей. Необходимо иметь в виду, что хламидийная инфекция, выявляемая в первые недели жизни детей, настолько опасна своими отсроченными осложнениями, что однозначно требует проведения лечения.

Клинический пример 1. Настя К., три месяца, поступила в стационар с диагнозом направления — ОРВИ.

Жалобы: на кашель, насморк, повышение температуры до 38,5 °С, беспокойство, отказ от еды, дисфункцию кишечника.

Анамнез болезни: больна в течение 7 дней, появился кашель, насморк, повысилась температура, изменился стул, стал жидким и водянистым, участился до 6 раз в сутки. В последние два дня перед госпитализацией стала отказываться от еды.

Анамнез жизни: девочка от первой беременности, угроза ее прерывания на сроках в 16, 27 и 38 недель. Мать обследована на внутриутробные инфекции, были выявлены уреоплазмоз и цитомегаловирусная инфекция. Проведено лечение эритромицином. За время беременности перенесла два раза ОРВИ. Роды на 40-й неделе, масса тела 3350 г, длина 50 см. К груди приложена на вторые сутки жизни, в роддоме введен докорм смесью NAN-1. В родильном доме у ребенка диагностировано поражение ЦНС, гипертензионный синдром. При нейросонографии было подозрение на внутрижелудочковое кровоизлияние.

При поступлении в стационар состояние средней тяжести, лихорадка до 39 °С (держалась в течение 6 дней), стул жидкий, учащенный до 6 раз в сутки, водянистый. Аппетит снижен, рвот и срыгиваний не было. При осмотре кожа бледная. Слизистые полости рта сухие. Язык обложен беловатым налетом. Зев рыхлый, зернистый, с выраженной гиперемией. Из носа слизистые выделения, кашель редкий, влажный. Был диагностирован двусторонний средний катаральный отит. Пульс 144 в минуту, удовлетворительного наполнения. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Границы сердца не изменены. В легких перкуторно звук с коробочным оттенком, дыхание жесткое, без хрипов. Живот умеренно вздут, перистальтика усилена, печень +2 см ниже реберной дуги, селезенка +0,5 см. Мочеиспускание достаточное.

Анализ крови: гемоглобин 10⁹ г/л; эритроциты — 3,7×10¹²/л; цветовой показатель — 0,90; лейкоциты —

11,6×10⁹/л; палочкоядерные нейтрофилы — 4%; сегментоядерные — 26%; лимфоциты — 55%; моноциты — 13%; базофилы — 2%; СОЭ — 34 мм/час. Анализ крови на 15 день госпитализации: гемоглобин — 112 г/л; эритроциты — 3,8×10¹²/л, цветовой показатель — 0,88; лейкоциты — 16,6×10⁹/л; палочкоядерные нейтрофилы — 2%; сегментоядерные — 56%; лимфоциты — 34%; моноциты — 5%; эозинофилы — 2%; базофилы — 1%; СОЭ — 27 мм/час. Анализы мочи, копрограмма и биохимический анализ крови — без отклонения от нормы. Анализ ликвора от 22.10.2008: количество — 2 мл; белок — 0,25 г/л; сахар — 2,9 ммоль/л; цитоз — 2/3. Посев ликвора — роста флоры нет. Посев крови на микрофлору — стерильный. Посев кала на острую кишечную инфекцию — отрицательный. ИФА кала на ротавирус — положительный. Серологический анализ крови методом ИФА выявил высокий титр антител к *Ch. pneumoniae* (1:320), антител к *Ch. trachomatis* не обнаружено. Выявлены также положительные титры антител класса IgG к вирусу цитомегалии и герпесвирусу. Типоспецифические антитела класса IgM к ЦМВ и герпесу — не обнаружены. Оба класса Ig (IgM и IgG) к микоплазме были отрицательные. В слизи с задней стенки глотки методом ПЦР найдены ДНК-*Ch. pneumoniae*, маркеров ДНК-ЦМВ и ДНК-герпеса методом ПЦР в смыве из носоглотки не было обнаружено. УЗИ органов брюшной полости выявило увеличение размеров печени и селезенки. УЗИ головного мозга обнаружило минимальные резидуальные изменения головного мозга.

На основании данных клинического и лабораторного обследования был установлен диагноз — острый энтероколит, ротавирусной этиологии, средней тяжести. Сопутствующие заболевания: хламидийная инфекция, хламидийный ринофарингит, двусторонний средний катаральный отит. Перинатальная энцефалопатия, гипертензионный синдром, ранний восстановительный период.

Проведенное лечение: дозированное питание смесью NAN-1, пероральная регидратация. Антибактериальные препараты вводились внутримышечно в течение 4 дней цефотаксим и последующих 7 дней — цефазолин (возрастные дозы), затем эритромицин по 50 тыс. ед. 3 раза в день внутрь в течение 8 дней и далее азитромицин 60 мг/сутки (1 день) и далее — по 30 мг в сутки. Антибиотики назначались

в сочетании с Вифероном-1 в свечах 2 раза в день и пробиотики внутрь (Бифидорм).

В результате проведенного лечения ротавирусный энтероколит был купирован, стул оформлен, аппетит улучшился, копрограмма нормализовалась. Однако клинические анализы крови в динамике не улучшались, напротив, отмечалось нарастание анемизации (от нормохромии к гипохромии), лейкоцитоз в крови к 15-му дню лечения увеличился с $11,6 \times 10^9/\text{л}$ до $16,6 \times 10^9/\text{л}$, сохранялось ускорение СОЭ 27 мм/час. Все вышеперечисленное в совокупности свидетельствовало об активации хламидийной инфекции на фоне инфицирования ротавирусами. Поэтому курс лечения макролидами был продолжен, эритромицин был заменен на азитромицин и последний препарат назначен по прерывистой схеме. Иммунотропная терапия Вифероном-1 продолжена до 3 месяцев (3 дня в неделю прием препарата, 4 дня перерыв). Диспансерное наблюдение за больной продолжено, состояние ребенка удовлетворительное, гемограмма нормализовалась.

Анализ истории данного пациента показывает отсутствие настороженности у педиатров в отношении внутриутробной инфекции у детей, даже в тех ситуациях, когда у беременной женщины было выявлено инфицирование уреаплазмозом и цитомегаловирусом. Однако после выписки из роддома ни участковый педиатр, ни невролог не провели углубленного обследования ребенка на первом месяце жизни на внутриутробную инфекцию, которая, как правило, в постнатальный период может давать активацию инфекционного процесса у ребенка на ослабленном иммунном фоне при его искусственном вскармливании. У пренатально инфицированных детей легко возникает инвазия ротавирусами, после которых реактивация ожидаема.

Клинический пример 2. Сергей Т., один месяц, поступил в больницу с жалобами на кашель, рвоту после приступа кашля. Кашель появился в последние две недели, сначала был редким, затем участился, в конце кашля небольшое отхождение слизистой мокроты. Учащение стула до 6 раз в сутки. Диагноз направления и приемного покоя больницы — острый гастроэнтерит. Острое респираторное вирусное заболевание (назофарингит).

Анамнез. Ребенок от первой беременности, отягощенной токсикозом в первую половину беременности, нефропатией во вторую ее половину, мать

перенесла ОРВИ затяжного характера с длительным кашлем при сроке 12–13 недель. При обследовании беременной в 14 недель была выявлена микоплазменная инфекция. В ИФА крови обнаружены антитела класса IgG в титре 1:200 (серотип *M. hominis*) и положительный тест методом ПЦР слизи из носоглотки. Лечение было симптоматическим. На 38–39 неделе беременности повторно перенесла ОРВИ. Роды в срок, масса тела при рождении 3600 г, длина 51 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Через неделю после выписки из роддома у ребенка появились респираторные катаральные явления, рвоты при кашле и дисфункция кишечника.

При осмотре состояние средней тяжести. Кожа чистая, бледноватая. Дыхание через нос, затруднено, выделения из носа слизистые. В зеве гиперемия задней стенки глотки и небных дужек, зернистость слизистой. Тоны сердца приглушенные, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 136 в минуту. Дыхание — 46 в минуту. Перкуссия легких — коробочный оттенок звука, дыхание жесткое, без хрипов. Живот мягкий, умеренно вздут, печень +2,0 см ниже реберной дуги. Селезенка +0,5 см. Стул жидкий, водянистый с небольшой примесью зелени, 5 раз в сутки. Мочится достаточно. Неврологический статус без особенностей.

Анализ крови: Hb — 121 г/л; Eг — $4,01 \times 10^{12}/\text{л}$; L — $9,5 \times 10^9/\text{л}$; палочкоядерные нейтрофилы — 2%; сегментоядерные — 12%; лимфоциты — 76%; моноциты — 8%; эозинофилы — 2%; СОЭ — 6 мм/час. Анализ мочи — без патологии. Копрограмма — цвет желтый, полужидкий, нейтральный жир +, желчные кислоты ±, мыла ±, слизь +, L — 3–5 в поле зрения. Посев кала на ОКИ и дизентерийную группу отрицательный. Анализ кала методом ИФА на ротавирус — отрицательный. Посев кала на условно-патогенную флору — отрицательный. Реакция Видаль со стафилококковым антигеном — отрицательная. Анализ крови методом ИФА на внутриутробные инфекции: IgM положительная с *M. hominis*, IgG положительная (в титре 1:200) с тем же серотипом микоплазм. ИФА на антитела к токсоплазмам, цитомегаловирусу, герпесу и хламидиям — отрицательные. ПЦР слизи из носоглотки выявляет антигены *M. hominis*.

Проведенное лечение. Цефотаксим внутримышечно, курс 5 дней, Бифидорм по 1/2 капсулы 2 раза в день — 2 недели. После получения данных обследования установлен диагноз — респираторный

микоплазмоз, пренатального происхождения, активная фаза. Произведена смена антибиотика на азитромицин в сочетании с Вифероном-1 в возрастной дозе (по пролонгированной программе).

Данный клинический пример свидетельствует об активации микоплазменной инфекции у ребенка с возраста двух недель, хотя его инфицирование произошло внутриутробно от матери, перенесшей микоплазмоз во время беременности. Лечение же микоплазмоза у матери было неадекватным, ее заболевание сохраняло свою значимость вплоть до родов, когда она опять перенесла ОРЗ. Полученные результаты обследования на внутриутробные инфекции выявили типоспецифичный IgM (маркер острого инфекционного процесса) и позволили поставить диагноз микоплазменной инфекции, активная фаза, пренатального происхождения с поражением органов дыхания и функциональными расстройствами органов пищеварения.

Выводы

1. Внутриутробные инфекции у детей первого года жизни наблюдаются чаще, чем диагностируются педиатрами.
2. У пациентов с рецидивирующими заболеваниями слизистой глаз, носа, глотки, органов дыхания и пищеварения наиболее часто выявляются хламидиоз и микоплазмоз.
3. Для своевременной и достоверной диагностики внутриутробных инфекций следует назначать комплекс исследований с применением серии лабораторных тестов, которые следует проводить в диалектике. ■

Литература

1. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. С.-Пб, 2006, с. 302.
2. Капустина Т. А., Белова Е. В., Манчук В. Т., Кин Т. И. Инфицированность хламидиями у детей с хроническими заболеваниями носоглотки и придаточных пазух носа // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. 2007. Т. 52. № 6, с. 65–66.
3. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии. Под ред. А. А. Баранова. Изд. группа «Гэстар-Медиа», 2007, с. 394–396.
4. Спивак Т. В., Катосова Л. К. Роль хламидийной инфекции при бронхиальной астме у детей // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 2, с. 19–25.
5. Цинзерлинг В. А., Мельникова В. Ф. Перинатальные инфекции. СПб.: Элби-СПб, 2002, с. 52–66.
6. Шабалов Н. П., Цвелев Ю. В. Основы перинатологии. М.: «Медпресс-информ», 2002, с. 476–487.

«Детская линия» — коллекция чайных напитков для малышей на основе растительного сырья

Согласно результатам диспансеризации сегодня в Российской Федерации отмечается неуклонный рост частоты заболеваемости и хронической патологии в детском возрасте. Эти процессы определяются многими факторами: прогрессирующее ухудшение экологической обстановки, аллергизация, снижение иммунитета, выраженная лекарственная нагрузка. Это обстоятельство заставило отечественных педиатров обратить особое внимание на средства натурального (растительного) происхождения и активнее использовать фитотерапию в своей практике. В последнее время большую популярность приобрели фиточаи — многокомпонентные растительные сборы, при изготовлении которых применяются передовые технологии, соответствующие требованиям сертификации и качества продукта.

Нарушения работы желудочно-кишечного тракта у детей

Одними из наиболее распространенных состояний раннего детского возраста являются метеоризм и функциональные кишечные колики. Фиточай «Мамина сказка» способствует улучшению функционирования желудочно-кишечного тракта и помогает реабилитации организма после перенесенных инфекционных и других заболеваний.

В состав фиточая «Мамина сказка» входят цветки ромашки, трава мелиссы, трава мяты перечной, цветки липы, плоды фенхеля. Ромашка — известнейшее из лекарственных растений, эффективно действует при воспалении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, проявляет противомикробную активность, помогает улучшить процессы регенерации, обладает спазмолитическим и противовоспалительным свойством. Травы мяты и мелиссы характеризуются выраженным ветрогонным, антисептическим и болеутоляющим свойством. Плоды фенхеля оказывают антиоксидантный эффект, противомикробное и противогрибковое действие. Они обладают обезболивающим, жаропонижающим, желчегонным и слабым мочегонным действием, способствуют улучшению аппетита и помогают уменьшить газообразование. Липа традиционно относится к растительным средствам с успокаивающим, противосудорожным, регенерирующим действием.

«Сезонные» заболевания

В педиатрической практике заслуженным уважением пользуется детский фиточай «Мамино тепло», в состав которого входят цветки липы, цветки бузины, плоды фенхеля, трава тимьяна. Цветки липы и бузины черной традиционно относятся к классическим противовоспалительным, потогонным растениям. Применение средств на основе цветков липы предпочтительно у детей с неврологическими нарушениями, отягощенными аллергоанамнезом. Благодаря содержанию слизи липа относится к обволакивающим, отхаркивающим растениям. Цветки бузины черной оказывают потогонный, противовоспалительный, жаропонижающий и мочегонный эффект. Фенхель улучшает микроциркуляцию, способствует выделению мокроты и санации дыхательных путей. Оказывает общеукрепляющее действие. Спазмолитическая активность тимьяна помогает облегчить состояние ребенка при обструктивном бронхите, крупе.

Фиточай «Мамино тепло» способствует смягчению кашля и помогает малышу бороться с симптомами простудных заболеваний и скорее выздороветь.

Витамины природного происхождения

Гиповитаминозы у детей обусловлены высокой потребностью в витаминах в связи с интенсивными анаболическими процессами. Готовые, часто несбалансированные поливитаминные препараты нередко применяются без учета индивидуальных особенностей организма и его текущих потребностей. В качестве витаминных препаратов успешно используются лекарственные растения, содержащие не только витамины и микроэлементы, но и фруктовые органические кислоты, эфирные масла, флавоноиды.

Фиточай «Фруктовая сказка» благодаря своему составу оказывает комплексное воздействие на организм ребенка. Входящие в его состав цветки гибискуса, помимо высокого содержания витамина С, включают

в свой состав сумму органических кислот и оказывают общеукрепляющее и антиоксидантное действие. Плоды шиповника отличаются высоким уровнем содержания витамина С и обладают способностью улучшать барьерную функцию лимфатических узлов.

Яблоки — одни из самых популярных плодов в России. Высокое содержание пектинов обуславливает их противовирусный эффект, а органические кислоты стимулируют секрецию пищеварительных желез. Кора плодов цитрусовых, в частности горького апельсина (помеланца), содержит большое количество витамина С и органических кислот, что способствует повышению аппетита. Препараты аниса рекомендуют при метеоризме и болях в желчном пузыре.

Широкий выбор общеукрепляющих витаминных напитков серии «Фруктовая сказка» (с ароматом вишни, апельсина, лимона и без фруктового аромата) позволяет и педиатру, и маме учесть индивидуальные предпочтения малыша.

Коррекция нарушений сна

Своевременное наступление и спокойное протекание ночного сна являются залогом нормального созревания нервной системы и становления психической активности ребенка. Для улучшения детского сна применяют растения с успокаивающими, ветрогонными, спазмолитическими, улучшающими пищеварение свойствами.

В современной педиатрии при нарушениях сна в детском возрасте успешно применяется фиточай «Вечерняя сказка», в состав которого входят цветки лаванды, трава мяты, плоды аниса, плоды фенхеля. Фиточай рекомендуют применять для лучшего засыпания и более спокойного сна. Также этот чай помогает снять кишечные колики, уменьшает газообразование в кишечнике.

Лаванда лекарственная является одним из универсальных растений в своем воздействии на нервную систему. Ее главными действующими веществами являются эфирные масла, которые оказывают успокаивающее и спазмолитическое действие, способствуют общему расслаблению организма. Мята перечная оказывает комплексное воздействие на нервную систему: успокаивает без сонливости, тонизирует без возбуждения. Плоды фенхеля и аниса также действуют успокаивающе на центральную нервную систему.

Заключение

Все упомянутые фиточаи разработаны специально для малышей старше 6 месяцев. Они имеют натуральный состав и не содержат черной смолы, консерванты, красители.

ОАО «Красногорсклексредства» — лидер в производстве лекарственных трав и сборов в России. Для выпуска своей продукции предприятие использует многоступенчатую систему контроля качества исходного сырья в собственных аккредитованных лабораториях. На отдельные наименования сырья имеются сертификаты Швейцарского института (IMO) — лидера экологической сертификации. Детские чайные напитки удобны в приготовлении и применении (фильтр-пакет). Все вышеупомянутые растительные чаи показали высокую клиническую эффективность — отмечалось существенное снижение частоты простудных заболеваний, улучшение работы желудочно-кишечного тракта, облегчение неврологической симптоматики у детей.

Многолетний успешный опыт фитотерапии в детской практике подтверждает ее эффективность, а также свидетельствует о ее высокой востребованности как среди педиатров, так и среди родителей. Применение чайных напитков из коллекции «Детская линия» производства «Красногорсклексредства» в профилактических целях и при неосложненном течении заболеваний позволяет избежать столь распространенной сегодня полипрагмазии (одновременное неоправданное назначение большого количества лекарственных средств и лечебных процедур).

Е. В. Корсун, доктор медицинских наук, доцент
РУДН, Москва
www.funnydogs.ru



– Видишь,
и твоя спит
без задних
лап.

– Мы
обычно
говорим
“ноги”.

Продается
только в аптеках!

Вечерняя сказка. Тихий вечер каждой маме.

Детский чайный напиток «Вечерняя сказка» рекомендован детям с 6 месяцев.
Перед применением проконсультируйтесь со специалистом

Уровни контроля над бронхиальной астмой (GINA, 2009) [23]*

Таблица

Характеристики	Контролируемая (все из следующего)	Частично контролируемая (наличие любого проявления в течение недели)	Неконтролируемая
Дневные симптомы	Нет или менее двух эпизодов в неделю	Более двух в неделю	Наличие трех или более признаков частично контролируемой астмы в течение любой недели*#
Ограничения активности	Нет	Любые	
Ночные симптомы/пробуждения	Нет		
Потребность в препаратах неотложной помощи	Нет или менее двух раз в неделю	Более двух раз в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФВ ₁)+	Нормальная	< 80% от должного или от наилучшего для данного пациента показателя (если таковой известен)	
В. Оценка риска в будущем (риск обострений*, настораживающего течения, быстрого ухудшения легочной функции, побочные эффекты)			
Пациент с любым из следующих признаков имеет риск нежелательных эффектов в будущем: неконтролируемое течение болезни, частые обострения в течение последнего года, пребывание в реанимационном отделении, низкий уровень ОФВ ₁ , экспозиция табачного дыма (курение сигарет), высокие дозы фармакотерапии для поддержания контроля			
ПСВ — пиковая скорость выдоха; ОФВ ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду; * каждое обострение требует пересмотра поддерживающей терапии и оценки ее адекватности; # по определению — неделя с обострением, это неделя неконтролируемой астмы; + исследование функции легких не является надежным методом у детей 5 лет и младше.			
* Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Д. Ю. Кобзева, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова. Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни // Лечащий Врач. 2011. № 1.			

Уровни контроля астмы у детей 5 лет и младше [27, 28]*

Таблица

Характеристики	Контролируемая (все из следующего)	Частично контролируемая (наличие любого проявления в течение недели)	Неконтролируемая
Дневные симптомы	Нет (появляются менее чем два раза в неделю, как правило, на короткий период порядка минуты и быстро проходят после использования бронходилататоров быстрого действия)	Более чем два раза в неделю (обычно в течение коротких периодов порядка минуты и быстро проходят после использования бронходилататоров быстрого действия)	Более чем два раза в неделю (обычно длятся несколько минут или часов или повторяются, но частично или полностью проходят после использования бронходилататоров быстрого действия)
Ограничения активности	Нет (ребенок полностью активен, играет и работает без ограничений или симптомов)	Любое (может кашлять, хрипеть или испытывать затрудненное дыхание во время упражнений, энергичных игр или при смехе)	Любое (может кашлять, хрипеть или испытывать затрудненное дыхание во время упражнений, энергичных игр или при смехе)
Ночные симптомы/пробуждения	Нет (включая ночной кашель во время сна)	Любые (как правило, кашляет во сне или просыпается с кашлем, хрипами и/или затрудненным дыханием)	Любые (как правило, кашляет во сне или просыпается с кашлем, хрипами и/или затрудненным дыханием)
Потребность в препаратах неотложной помощи	≤ 2 дней в неделю	> 2 дней в неделю	> 2 дней в неделю
Любое обострение должно быть основанием для пересмотра поддерживающего лечения, чтобы убедиться в адекватности контролирующей терапии. Несмотря на то, что пациенты с текущим клиническим контролем имеют меньше шансов для обострения, но для них все еще сохраняется риск одного или более обострений в год, например, во время вирусной инфекции верхних дыхательных путей			
* Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Д. Ю. Кобзева, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова. Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни // Лечащий Врач. 2011. № 1.			

Эквивалентные дозы ИГКС у детей младшей возрастной группы [2, 28]*

Таблица

Препарат	Низкая суточная доза (мкг)	Средняя суточная доза (мкг)	Высокая суточная доза (мкг)
Беклометазона дипропионат	100–200	> 200–400	> 400
Будесонид	100–200	> 200–400	> 400
Будесонид для небулайзера	250–500	> 500–1000	> 1000
Флутиказона пропионат	100–200	> 200–500	> 500
* Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Д. Ю. Кобзева, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова. Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни // Лечащий Врач. 2011. № 1.			

Предпочтительные ингаляционные устройства для детей с астмой*

Таблица

Возраст	Предпочтительные устройства	Альтернативные устройства
< 4 лет	Дозируемый аэрозольный ингалятор плюс спейсер с лицевой маской	Небулайзер с лицевой маской
4–5 лет	Дозируемый аэрозольный ингалятор плюс спейсер с мундштуком	Дозируемый аэрозольный ингалятор плюс спейсер с лицевой маской или небулайзер с мундштуком или лицевой маской
* Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Д. Ю. Кобзева, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова. Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни // Лечащий Врач. 2011. № 1.		

Таблица

Динамика ритма спонтанных мочеиспусканий у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря до и на фоне лечения*

Группы и количество больных	Частота мочеиспусканий в сутки		Эффективный объем мочевого пузыря, мл					
			Минимальный		Средний		Максимальный	
	M ± m							
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I — Традиционная n = 37	9,7 ± 0,2	9,7 ± 0,2	33,9 ± 2,4	34,0 ± 2,5	103,4 ± 1,7	109,5 ± 1,7	121,4 ± 1,9	130,0 ± 1,8
II — Пирацетам n = 37	9,7 ± 0,2	5,8 ± 0,1***###	34,4 ± 1,3	49,7 ± 1,0 ***###	103,2 ± 1,1	127,0 ± 1,2***###	133,1 ± 1,1	169,1 ± 1,5***###
III — Пикамилон n = 37	9,7 ± 0,2	5,0 ± 0,1***###	34,4 ± 1,3	102,6 ± 1,4 ***###	103,4 ± 1,1	123,1 ± 1,5***###	133,6 ± 1,2	172,9 ± 2,1***###
IV — Тауфон n = 37	9,7 ± 0,2	5,0 ± 0,1***###	33,9 ± 1,2	69,2 ± 1,2***###	103,0 ± 1,0	118,0 ± 0,7***###	133,2 ± 1,1	169,0 ± 2,0***###
V — Глицин n = 37	9,7 ± 0,2	5,0 ± 0,1***###	34,4 ± 1,3	64,1 ± 0,9***###	103,2 ± 1,2	122,1 ± 0,9***###	133,5 ± 1,2	173,8 ± 2,4

Примечание: * P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001; t-критерий Стьюдента; # P < 0,05; ## P < 0,01; ### P < 0,001; WMW — критерий Вилкоксона–Уитни–Манна.

* С. Н. Зоркин, О. И. Маслова, С. В. Артюхина, С. А. Борисова. Влияние производных нейромедиаторных аминокислот на уродинамические показатели детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря // Лечащий Врач. 2011. № 1.

Таблица

Динамика показателей урофлоуметрии у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря до и на фоне лечения*

Показатели урофлоуметрии	Группы больных									
	М ± m									
	I — традиционная, n = 10		II — Пирацетам, n = 10		III — Пикамилон, n = 10		IV — Тауфон, n = 10		V — Глицин, n = 10	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Максимальная скорость эвакуации, мл/с	75,8 ± 14,7	75,8 ± 14,7	50,4 ± 14,3	22,1 ± 1,9#	54,8 ± 13,7	39,8 ± 1,0	54,5 ± 12,0	29,6 ± 0,8	79,5 ± 20,3	20,0 ± 0,9*#
Время достижения максимальной скорости, с	8,6 ± 0,6	8,6 ± 0,6	8,5 ± 1,5	9,6 ± 2,3	8,3 ± 1,5	11,1 ± 1,8	9,1 ± 1,6	11,1 ± 1,8	9,7 ± 2,4	6,8 ± 1,0
Средняя скорость эвакуации, мл/с	6,4 ± 0,1	6,7 ± 0,1	4,7 ± 0,7	7,7 ± 0,3***###	4,6 ± 0,6	9,5 ± 0,6***###	4,7 ± 0,7	8,8 ± 0,7***###	4,7 ± 0,7	9,4 ± 0,6***###
Общий объем эвакуации, мл	105,1 ± 1,5	108,1 ± 1,5	88,4 ± 7,6	92,3 ± 6,9#	85,6 ± 7,5	130,0 ± 4,7*#	86,7 ± 7,4	104,0 ± 4,7***###	87,4 ± 6,4	109,5 ± 5,2
Время эвакуации, с	16,4 ± 1,5	16,4 ± 1,5	19,7 ± 2,2	12,0 ± 0,8*#	22,8 ± 2,7	13,5 ± 1,2***###	23,5 ± 3,1	12,4 ± 1,2***###	20,6 ± 2,3	11,9 ± 0,9***###
Общее время, с	22,4 ± 2,1	22,4 ± 2,1	25,2 ± 3,2	16,7 ± 1,9	28,2 ± 2,6	16,2 ± 1,6***###	28,2 ± 2,6	17,2 ± 2,3*#	24,9 ± 2,9	13,4 ± 1,1***###

Примечание: * P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001; t-критерий Стьюдента; # P < 0,05; ## P < 0,01; ### P < 0,001; WMW — критерий Вилкоксона–Уитни–Манна.

* С. Н. Зоркин, О. И. Маслова, С. В. Артюхина, С. А. Борисова. Влияние производных нейромедиаторных аминокислот на уродинамические показатели детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря // Лечащий Врач. 2011. № 1.

Таблица

Динамика показателей ретроградной цистометрии у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря до и на фоне лечения*

Показатели ретроградной цистометрии	Группы больных									
	М ± m									
	I — традиционная, n = 10		II — Пирацетам, n = 10		III — Пикамилон, n = 10		IV — Тауфон, n = 10		V — Глицин, n = 10	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
V _{max} — объем мочевого пузыря	113,0 ± 1,3	113,0 ± 1,3	112,0 ± 1,2	146,0 ± 4,2***###	112,9 ± 1,1	177,0 ± 2,7***###	113,1 ± 1,2	230,2 ± 5,4***###	113,0 ± 1,3	195,2 ± 5,2***###
V _p — объем мочевого пузыря при первом позыве	37,0 ± 1,3	37,9 ± 1,7	34,9 ± 1,5	78,0 ± 3,6***###	36,9 ± 1,7	99,2 ± 3,1***###	35,9 ± 1,6	95,7 ± 5,2***###	36,9 ± 1,7	97,0 ± 3,9***###
T — тонус детрузора	7,5 ± 0,3	7,4 ± 0,3	7,7 ± 0,3	3,0 ± 0,0***###	7,4 ± 0,2	2,5 ± 0,0***###	7,6 ± 0,3	2,7 ± 0,0***###	7,7 ± 0,3	2,6 ± 0,3***###

Примечание: * P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001; t-критерий Стьюдента; # P < 0,05; ## P < 0,01; ### P < 0,001; WMW — критерий Вилкоксона–Уитни–Манна.

* С. Н. Зоркин, О. И. Маслова, С. В. Артюхина, С. А. Борисова. Влияние производных нейромедиаторных аминокислот на уродинамические показатели детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря // Лечащий Врач. 2011. № 1.

Оптимальный выбор терапии при внебольничной пневмонии у детей

И. К. Волков, доктор медицинских наук, профессор

Н. А. Геппе, доктор медицинских наук, профессор

А. Б. Малахов, доктор медицинских наук, профессор

И. А. Дронов, кандидат медицинских наук

Ф. И. Кирдаков, кандидат медицинских наук, доцент

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: фокальные пневмонии, лихорадка, обзорная рентгенограмма грудной клетки, антибактериальная пневмония, резистентность, амоксициллин, аминопенициллины.

Внебольничная пневмония (синонимы: домашняя, амбулаторная) — острое инфекционное заболевание легких различной, преимущественно бактериальной этиологии, развившееся вне больницы или в первые 48–72 часа госпитализации, сопровождаемое симптомами поражения нижних дыхательных путей (лихорадка, одышка, кашель и физикальные данные), при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме. Терапия внебольничной пневмонии у детей является актуальным вопросом педиатрии. Остается достаточно высокой заболеваемость и смертность от этого заболевания. Серьезной проблемой является современная диагностика и адекватная терапия пневмонии в амбулаторных условиях, особенно у детей младшего возраста. За последние годы появились новые данные об этиологии пневмонии, что требует изменений подходов к этиотропной терапии заболевания.

По этиологии выделяют следующие формы пневмонии — бактериальная, вирусная, грибковая, паразитарная, хламидийная, микоплазменная, смешанная (J12–J18, согласно Международной классификации болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра, 1992 г.). Однако недостаточная информативность и значительная продолжительность микробиологических исследований, а также распространенная практика приема антибактериальных препаратов до обращения за медицинской помощью являются причиной отсутствия этиологического диагноза более чем у половины пациентов. При этом определение этиологии заболевания по клиническим симптомам малоинформативно, что существенно ограничивает практическое использование этиологической классификации пневмонии в настоящее время. По морфологическим формам выделяют: очаговую, очагово-сливную, сегментарную, полисегментарную и интерстициальную пневмонию. По течению выделяют внебольничную пневмонию с острым течением (до 6 недель) или затяжным (более

6 недель). Хронический вариант течения пневмонии в настоящее время не рассматривается.

Развитие пневмонии связано с проникновением микроорганизмов в респираторную систему. Возникает ли при этом воспалительная реакция в паренхиме легких, зависит от количества и вирулентности микроорганизмов, состояния защитных механизмов дыхательных путей и организма в целом. Патогенные микроорганизмы могут попасть в легкие несколькими путями: аспирация содержимого секрета носоглотки, вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы, и гематогенное распространение микроорганизма из внелегочного очага инфекции. Аспирация содержимого носоглотки — главный путь инфицирования легких и основной патогенетический механизм развития пневмонии. Микроорганизмы нередко колонизируют носоглотку, но нижние отделы дыхательных путей при этом остаются стерильными. Микроаспирация секрета носоглотки — физиологический феномен, наблюдающийся у многих здоровых лиц, преимущественно во время сна. Однако кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов обеспечивают элиминацию возбудителей из нижних отделов дыхательных путей. Именно при аспирации секрета из носоглотки в легкие обычно попадают *Streptococcus pneumoniae*, а также *Haemophilus influenzae*, грамотрицательные бактерии и анаэробы [1].

Этиология внебольничной пневмонии связана с микрофлорой, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей. Вид микроорганизма, вызвавшего заболевание, зависит от условий, в которых произошло инфицирование, возраста ребенка, предшествующей антибактериальной терапии, наличия фоновых заболеваний.

Внебольничные пневмонии у детей первых 6 месяцев жизни вариabельны и отличаются по клиническим проявлениям и этиологии. Фокальные (очаговые, сливные) пневмонии сопровождаются фебрильной лихорадкой и чаще всего развиваются у детей с привычной аспирацией пищи (с рефлюксом и/или дисфагией), а также как первая манифестация муковисцидоза и иммунных дефек-

тов. Основные возбудители фокальной пневмонии в этом возрасте — энтеробактерии и стафилококки. Пневмонии с преимущественно диффузными изменениями в легких протекают при незначительно повышенной или нормальной температуре тела. Их возбудителем чаще всего является *Chlamydia trachomatis*, инфицирующая ребенка при родах [2–4].

Внебольничные пневмонии у детей старше 6 месяцев до пяти лет чаще всего вызывает *S. pneumoniae* (в 70–88% случаев), редко выявляют *H. influenzae* типа b (до 10%). Пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, наблюдаются у 15% больных, а вызванные *Chlamydophila pneumoniae* — у 3–7%. У детей старше пяти лет пневмококковые пневмонии составляют 35–40% всех случаев, а пневмонии, вызванные *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, — в 23–44% и 15–30% соответственно [2–6]. Вирусные респираторные инфекции и, прежде всего, эпидемический грипп, безусловно, рассматриваются как ведущий фактор риска пневмонии, поскольку они являются своеобразным «проводником» бактериальной инфекции.

Установлено, что независимо от тяжести больных в этиологии внебольничной пневмонии доминирует *S. pneumoniae*, однако по мере нарастания тяжести увеличивается удельный вес *S. aureus*, *Legionella pneumophila*, *H. influenzae* и энтеробактерий, а значение *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* уменьшается [7].

Решающим методом для своевременной постановки диагноза пневмонии является обзорная рентгенограмма грудной клетки, которая позволяет выявить объем поражения и наличие осложнений. Однако рентгенография грудной клетки малоинформативна в дифференциации бактериальной и небактериальной пневмонии. Также нет никаких рентгенологических признаков, патогномичных для микоплазменной пневмонии.

Возможности микробиологической диагностики внебольничной пневмонии ограничены объективными причинами, поэтому практически не проводятся в амбулаторных условиях. Большой возрастной диапазон — от неонатального периода до подросткового возраста с особенностями каждого из них — также создает определенные объективные трудности этиологической диагностики. Для уточнения этиологии и определения тактики терапии внебольничной пневмонии у детей может быть полезно определение в крови уровня прокальцитонина (ПКТ). В ряде исследований было показано, что значение ПКТ более 2 нг/мл с высокой вероятностью свидетельствует в пользу типичной этиологии инфекции, прежде всего пневмококковой. При микоплазменной пневмонии значение ПКТ обычно не превышает 2 нг/мл. Показано, что уровень ПКТ коррелирует с тяжестью пневмонии, а адекватная терапия быстро приводит к снижению показателя [8–10]. Имеются данные о том, что проведение антибактериальной терапии пневмонии под динамическим контролем уровня ПКТ позволяет сократить сроки применения антибиотиков [11].

Лечение пневмонии у детей до 6 месяцев проводится в условиях стационара. У детей в возрасте от 1 до 6 месяцев при внебольничной пневмонии обычно парентерально назначаются антибиотики широкого спектра действия: ингибиторозащищенные пенициллины или цефалоспорины II–III поколения.

В качестве средств для лечения внебольничной пневмонии у детей старше 6 месяцев, вызванной типичными возбудителями, рассматриваются пенициллины, цефалоспори-

ны, макролиды и линкозамиды, а в тяжелых случаях также карбапенемы. Выбор препарата для эмпирической терапии проводится с учетом наиболее вероятного возбудителя и его чувствительности в регионе, возраста больного, наличия фоновых заболеваний, а также токсичности и переносимости антибиотиков для конкретного больного.

При выборе антибактериальной терапии у детей с внебольничной пневмонией могут возникать существенные проблемы, которые обусловлены феноменом приобретенной резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам. Резистентность возбудителей внебольничной пневмонии наблюдается преимущественно у пациентов с хроническими заболеваниями, часто получающих антибиотики, и у детей, находящихся в закрытых коллективах (интернаты, дома ребенка).

По данным российского исследования антимикробной резистентности ПеГАС-III, проведенного в 2006–2009 гг. в нескольких десятках городов страны, высокую активность против *S. pneumoniae* сохраняют амоксициллин и амоксициллин/клавуланат — лишь 0,4% штаммов проявляют умеренную резистентность. Также пневмококки всегда сохраняют высокую чувствительность к эртапенему, ванкомицину и респираторным фторхинолонам. При этом первые два препарата не могут быть рекомендованы к широкому применению из-за наличия только парентеральной формы, а применение фторхинолонов в детской практике ограничено. Уровень резистентности (включая штаммы с умеренной резистентностью) к пенициллину составляет 11,2%, к цефалоспорином III поколения от 1% (цефотаксим и цефтриаксон) до 6,8–12,9% (цефиксим и цефтибутен), макролидам 4,6–12%, клиндамицину 4,5%, тетрациклину 23,6%, хлорамфениколу 7,1%, ко-тримоксазолу 39%. По данным аналогичного исследования ПеГАС-II (2004–2005 гг.) *H. influenzae* всегда сохраняют высокую чувствительность к амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму, имипенему и фторхинолонам. Уровень резистентности (включая штаммы с умеренной резистентностью) к ампициллину составляет 5,4%, тетрациклину 5%, хлорамфениколу 4,7%, ко-тримоксазолу 29,8% [12]. Таким образом, в качестве оптимального выбора для эмпирической терапии внебольничной пневмонии у детей старше 6 месяцев, вызванной типичными возбудителями, прежде всего должны рассматриваться амоксициллин и ингибиторозащищенные аминопенициллины. Эти препараты рекомендуются в качестве первой линии этиотропной терапии пневмонии у детей и в ряде зарубежных руководств [13].

Амоксициллин — полусинтетический антибиотик пенициллин из группы аминопенициллинов, обладающий бактерицидным действием за счет угнетения синтеза бактериальной стенки. Также, как и природные пенициллины, аминопенициллины обладают активностью в отношении грамположительных кокков (стафилококки, стрептококки, пневмококк, энтерококки) и палочек (листерии, возбудители дифтерии и сибирской язвы), грамотрицательных кокков (менингококк и гонококк), спирохет (трепонемы, лептоспиры, боррелии), спорообразующих (клостридии) и большинства неспорообразующих (исключая *Bacteroides fragilis*) анаэробных бактерий, актиномицетов. В отличие от природных пенициллинов, аминопенициллины обладают расширенным спектром действия за счет природной активности в отношении ряда грамотрицательных палочек: *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori* и некоторых пред-

ставителей семейства Enterobacteriaceae — *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp. и видов отдельных *Shigella* [14, 15].

Амоксициллин является производным ампициллина с существенно лучшей фармакокинетикой: при пероральном использовании биодоступность препарата составляет более 90% и не зависит от приема пищи (у ампициллина биодоступность составляет 40% и снижается в два раза при одновременном приеме пищи), в результате чего амоксициллин создает более высокие и стабильные концентрации в крови. Важной особенностью амоксициллина является создание высокой концентрации препарата в бронхиальном секрете, которая в два раза превышает концентрацию в крови [15]. Период полувыведения амоксициллина (при нормальной функции почек) составляет примерно 1,3 часа. От 17% до 20% амоксициллина связывается с белками плазмы крови и тканей. Около 10% амоксициллина подвергается биотрансформации в печени. Более половины препарата (50–78%) выводится с мочой в неизмененном виде [14, 16].

Общепризнано, что ферментативная инактивация бета-лактамазами — наиболее частый и важный механизм резистентности бактерий к бета-лактамам антибиотикам. Аминопенициллины, как и природные пенициллины, подвержены гидролизу всеми известными бета-лактамазами. В последние годы во всем мире отмечается неуклонный рост резистентности к антибактериальным препаратам бактериальных возбудителей как нозокомиальных, так и внебольничных инфекций. В результате этого аминопенициллины утратили свое значение в лечении многих инфекций, в этиологической структуре которых преобладают бактерии с высоким уровнем вторичной резистентности, прежде всего за счет продукции бета-лактамазы [14, 17]. Так, на сегодняшний день аминопенициллины полностью утратили значение в лечении стафилококковых инфекций, так как подавляющее большинство (более 80%) штаммов *S. aureus* и других видов продуцируют бета-лактамазы. Также к аминопенициллинам приобрели резистентность большинство штаммов *E. coli*. В последние годы отмечается увеличение доли бета-лактамаз-продуцирующих штаммов *H. influenzae* [18].

Преодоление воздействия бета-лактамаз возможно двумя путями: использования устойчивых к ферментам антибиотиков и применение комбинации антибиотика с ингибиторами бета-лактамаз. По своей структуре ингибиторы бета-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам) также являются бета-лактамными соединениями, которые сами практически лишены антибактериальной активности, но способны необратимо связываться с ферментами бактерий, тем самым защищая антибиотики от гидролиза. При одновременном применении ингибиторы бета-лактамаз существенно расширяют спектр активности пенициллинов и цефалоспоринов как за счет восстановления активности антибиотика в отношении штаммов многих бактерий со вторичной резистентностью (обусловленной приобретенной продукцией бета-лактамаз), так и за счет появления активности в отношении некоторых бактерий с первичной резистентностью (обусловленной природной способностью этих бактерий к продукции бета-лактамаз) [14, 19]. Сочетание с клавуланатом, во-первых, восстанавливает активность амоксициллина в отношении первоначально чувствительных к аминопенициллинам бактерий: пенициллинрезистентных стафилококков (но не метициллин-

резистентных), бета-лактамаз-продуцирующих штаммов грамотрицательных бактерий — *H. influenzae*, *E. coli* и других. Во-вторых, добавление клавуланата придает амоксициллину активность в отношении ряда микроорганизмов с природной резистентностью к аминопенициллинам — бактерий рода *Klebsiella*, *Proteus vulgaris*, *B. fragilis* и некоторых других [14].

При тяжелых формах внебольничной пневмонии или если ребенок неспособен принимать их орально (например, из-за рвоты) проводится ступенчатая терапия: антибактериальные препараты назначаются внутривенно, а по улучшению состояния рекомендуется переход на оральный прием антибиотика. Основная идея ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентеральной антибактериальной терапии, что обеспечивает значительное уменьшение стоимости лечения и сокращение срока пребывания пациента в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности. Наиболее рациональным вариантом ступенчатой терапии является последовательное использование двух лекарственных форм одного и того же антибиотика, что обеспечивает преемственность лечения.

При пневмонии, вызванной атипичными возбудителями, сложностей с выбором антимикробной терапии не возникает, поскольку макролиды сохраняют высокую стабильную активность в отношении *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *Legionella pneumophila*. Другие антибактериальные средства при пневмонии данной этиологии не применяются либо из-за отсутствия активности против данных возбудителей (все бета-лактамы антибиотиков, аминогликозиды, линкозамиды), либо из-за возрастных ограничений (фторхинолоны).

Оценка эффекта от назначенного антибактериального лечения должна проводиться через 24–48 часов от начала терапии. Лечение пневмонии требует использования достаточных доз эффективного антибиотика в течение оптимального периода времени. В последние годы наблюдается тенденция к сокращению сроков использования антибиотиков, даже при тяжелом варианте течения внебольничной пневмонии. Длительность антибактериальной терапии должна определяться с учетом сопутствующих заболеваний, наличия или отсутствия бактериемии, тяжести и течения заболевания. В большинстве случаев продолжительность лечения при внебольничной пневмонии у детей колеблется в пределах от 7 до 14 дней.

При проведении антибактериальной терапии важным является рациональное сочетание антибиотиков с другими лекарственными средствами, применяемыми при внебольничной пневмонии. Достаточно часто у детей с пневмонией наблюдается малопродуктивный кашель, что требует назначения муколитической терапии. Установлено, что муколитик амброксол повышает концентрацию различных антибиотиков (амоксициллина, цефуроксима, эритромицина) в бронхиальном секрете [20]. Также имеются свидетельства о том, что амброксол увеличивает проникновение амоксициллина в легочную ткань [21]. В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании было установлено, что амброксол повышает клиническую эффективность антибиотиков у детей с инфекциями нижних дыхательных путей [22]. Амброксол назначается перорально (в виде раствора, сиропа или таблеток) либо ингаляционно.

В ряде случаев внебольничная пневмония протекает с явлениями бронхиальной обструкции. Это свойственно для детей раннего возраста и детей с атопией, а также если пневмония вызвана атипичными возбудителями (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) или развилась на фоне вирусной инфекции. Такие ситуации требуют включения в комплексную терапию бронхолитиков. У детей использование дозирующих аэрозольных ингаляторов нередко затруднено в связи с недостатками ингаляционной техники, связанными с возрастными особенностями, тяжестью состояния, что оказывает влияние на дозу, попадающую в легкие, и, следовательно, ответную реакцию. Поэтому предпочтительно использовать небулайзерную терапию, которая легко выполнима, высокоэффективна и может применяться с первых месяцев жизни. Наиболее эффективным является использование комбинированного препарата, содержащего бета2-адреномиметик (фенотерол) и холинолитик (ипратропия бромид). Компоненты препарата имеют различные точки приложения и, соответственно, механизмы действия. Комбинация этих веществ потенцирует бронхолитическое действие и увеличивает его продолжительность. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется более низкая доза бета-адренергического компонента, что позволяет практически полностью избежать побочных эффектов. ■

Литература

- Goetz M. B., Rhew B. C., Torres A. Chapter 32 — Pyogenic Bacterial Pneumonia, Lung Abscess, and Empyema / Mason: Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th ed. 2005. Saunders, An Imprint of Elsevier.
- Таточенко В. К. Клинические рекомендации. Педиатрия (Пневмония у детей) / Под ред. А. А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 28 с.
- Community Acquired Pneumonia Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence-based care guideline for medical management of Community Acquired Pneumonia in children 60 days to 17 years of age. <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/pneumonia.htm>. Guideline 14, pages 1–16, 2005.
- McIntosh K. Community-Acquired pneumonia in children // N. Engl. J. Med. 2002, vol. 346, № 6, p. 429–437.
- Crawford S. E., Daum R. S. Bacterial pneumonia, lung abscess and empyema / Pediatric respiratory medicine ed. Taussig L. M., Landau L. I. Mosby, Inc. 2008, p. 501–553.
- Niederman M. S., Mandell L. A., Anzueto A. et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001, vol. 163, p. 1730–1754.
- Don M., Canciani M., Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: what's old? What's new? // Acta Paediatr. 2010, vol. 99, № 11, p. 1602–1608.
- Moulin F., Raymond J., Lorrot M. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia // Arch. Dis. Child. 2001, vol. 84, № 4, p. 332–336.
- Hatzistilianou M., Hitoglou S., Gougoustamou D. et al. Serum procalcitonin, adenosine deaminase and its isoenzymes in the aetiological diagnosis of pneumonia in children // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2002, vol. 15, № 2, p. 119–127.
- Garcia-Zarza Martinez E., Ramos Amador J. T., Rubio Gribble B. et al. Utility of serum procalcitonin as a diagnostic guide in children with community-acquired pneumonia // An. Pediatr. (Barc). 2004, vol. 60, № 3, p. 279–281.
- Schuetz P., Christ-Crain M., Thomann R. et al. ProHOSP Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial // JAMA. 2009, vol. 302, № 10, p. 1059–1066.
- Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010. 106 с.
- McCracken G. H. Jr. Diagnosis and management of pneumonia in children // Pediatr. Infect. Dis. J. 2000, vol. 19, № 9, p. 924–928.
- Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Выпуск 3: Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. М., 1998. 456 с.
- Козлов С. Н., Страчунский Л. С. Пенициллины. Часть I. Природные и полусинтетические пенициллины // Клиническая антимикробная химиотерапия. 2000, том 2, № 1, с. 32–38.
- Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей / Под ред. Яковлева В. П., Яковлева С. В. М.: «Литтерра», 2003. 1008 с.
- Сидоренко С. В. Резистентность микроорганизмов и антибактериальная терапия // Русский медицинский журнал. 1998, том 6, № 11, с. 717–725.
- Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
- Козлов С. Н., Страчунский Л. С. Пенициллины. Часть II. Ингибиторозащищенные и комбинированные пенициллины // Клиническая антимикробная химиотерапия. 2000, том 2, № 2, с. 67–70.
- Fraschini F., Scaglione F., Scarpazza G. et al. Effect of mucolytic agent on the bioavailability of antibiotics in patients with chronic respiratory diseases // Cur. Ther. Res. 1988, vol. 13, p. 734–742.
- Spatola J., Poderoso J. J., Wiemeyer J. C. et al. Influence of ambroxol on lung tissue penetration of amoxicillin // Arzneimittelforschung. 1987, vol. 37, № 8, p. 965–966.
- Principi N., Zavattini G., Daniotti S. Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children // Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 1986. Vol. 6, № 5, p. 369–372.

ДИТЯ И МАМА 2011



ДИТЯ И МАМА
САМАРА
20–22 апреля
г. Самара
ВЦ им. П. Алабина
ул. Ленинская, 142

6-я специализированная выставка-форум
по вопросам акушерства, гинекологии
и педиатрии

WWW.MD.RTE-EXPO.RU

Москва тел.: +7 (495) 921 44 07 | e-mail: md@rte-expo.ru
Самара тел.: +7 (846) 270 41 00 | e-mail: md@expodom.ru

ОФИЦИАЛЬНАЯ
ПОДДЕРЖКА:



Министерство здравоохранения
и социального развития
Самарской области



Департамент
здравоохранения
городского округа Самара

ОРГАНИЗАТОР
rte
exhibitions

Реклама

Функция и выживаемость почечного трансплантата у детей с хроническим гломерулонефритом

Е. А. Молчанова*, кандидат медицинских наук

А. В. Малкоч**, кандидат медицинских наук, доцент

Е. В. Неудачин***, доктор медицинских наук, профессор

*Российская детская клиническая больница, **РМАПО, ***РГМУ, Москва

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия, нефротический синдром, фокально-сегментарный гломерулосклероз, пересадка почки, трансплантационная нефропатия, отторжение трансплантата, развитие рецидива, протеинурия.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) — это гетерогенная группа гломерулопатий, различных по морфологическим, клиническим и иммунологическим вариантам, характеризующихся прогрессирующим течением с развитием склероза гломерул с последующим тубуло-интерстициальным склерозом и частым исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН). ХГН является одной из центральных проблем нефрологии, что связано с тяжестью течения заболевания, вовлечением многочисленных патофизиологических механизмов, обуславливающих общее страдание организма [1].

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в терапии ХГН, в том числе и у детей, однако в большом проценте случаев не удается добиться стойкой ремиссии заболевания, замедлить темпы его прогрессирования в терминальную стадию ХПН (тХПН). Особенно тяжелым течением отличаются варианты ХГН, протекающие с нефротическим синдромом (НС), резистентным к глюкокортикоидной терапии. Наибольший вклад в прогрессирование этих вариантов ХГН вносит высокая протеинурия, приводящая к деструкции эпителия канальцев нефронов и их гибели, и гиперлипидемия, способствующая атеросклеротическому поражению стенки сосудов, в том числе и почечных. Присоединение артериальной гипертензии усугубляет тяжесть течения заболевания и ускоряет темпы прогрессирования в тХПН [1, 2].

Все это обуславливает высокий процент детей с ХГН в структуре тХПН.

По данным Российского регистра детей с ХПН, доля детей с ХГН в структуре ХПН составляет 12%, а среди детей с тХПН — 22,6% [3, 4].

Еще одной важной проблемой является возможность возврата ХГН в пересаженную почку. Частота рецидивирования ХГН в трансплантате во многом зависит от морфологического варианта ХГН и его активности. Наиболее часто у детей рецидивирует фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) [1, 5–8].

В настоящей статье представлены данные по результатам пересадок почки детям с ХГН, выполненных в отделении по пересадке почки Российской детской клинической больницы за период с 1990 по 2005 годы.

Цель исследования — оценить функцию и выживаемость почечного трансплантата у детей с ХГН и влияние на них рецидива основного заболевания.

Материалы и методы

В исследование были включены 330 детей (168 мальчиков и 162 девочки) в возрасте от 6 до 18 лет. Этим детям была выполнена 361 операция пересадки почки: 305 первых, 52 — вторых и 4 — третьих.

Дети были разделены на группы в зависимости от заболевания, приведшего к формированию терминальной ХПН.

В большинстве случаев диагноз ХГН был поставлен на основании клинко-лабораторных данных, биопсия собственных почек проведена только у части пациентов, но даже при этом конкретная морфологическая форма ХГН не всегда могла быть определена. Поэтому анализ проводился без разделения ХГН на морфологические подгруппы (исключение составили 14 пациентов с ФСГС).

Всем детям проводилось комплексное клинко-лабораторное обследование, включающее определение суточной протеинурии, скорости клубочковой фильтрации, УЗИ и рентгенологические данные, а также морфологическое исследование биоптатов собственных почек и трансплантатов. Обследование проводилось как до пересадки почки, так и в ранние (через 2 месяца) и отдаленные сроки (через 1, 2, 3 года) после пересадки.

Результаты

ХГН явился причиной развития тХПН у 21,8% пациентов (табл. 1). В структуре причин тХПН это была вторая по численности группа. Помимо ХГН наибольшее число больных с тХПН составили группы с врожденной гипоплазией почек (34,6%) и врожденной урологической патологией (20,6%).

Ухудшение функции трансплантата выявлялось у 31 ребенка с ХГН (43% от численности группы больных с ХГН). Причиной нарушения функционирования трансплантата были: рецидив ХГН — у 14 детей (45,2%), хроническая трансплантационная нефропатия — у 8 (25,8%), отказ от терапии — у 5 (16,1%), острое отторжение трансплантата — у 3 (9,7%), цитомегаловирусная инфекция — у 1 ребенка (3,2%).

В целом в группе детей с ХГН рецидив основного заболевания в пересаженной почке имел место у 19 пациентов (23,7% от численности всей группы детей с ХГН). Причем чаще всего (в 14 случаях) наблюдалось раннее (до одного месяца после операции) развитие рецидива. Клинически он характеризовался НС с высокой (до 9 г в сутки) протеинурией. Ответ на терапию рецидива был получен только у двух детей.

У двух детей мы наблюдали развитие возврата в отдаленные сроки — через

один и три года после операции. Оба случая характеризовались НС, резистентным к терапии.

Еще у трех детей возврат гломерулонефрита в трансплантате был морфологической находкой при плановой биопсии и не сопровождался ни клиническими проявлениями, ни лабораторными изменениями. Рецидивы были выявлены рано — на первом году после операции и, несмотря на отсутствие терапии, все трансплантаты длительно хорошо функционировали.

Оценка связи клинико-лабораторных проявлений заболевания в собственных почках с рецидивом в трансплантате показала, что ни гематурия, ни артериальная гипертензия, наблюдавшиеся при развитии заболевания в собственных почках, не являются достоверными факторами риска рецидивирования болезни при последующей пересадке почки. Достоверная связь рецидива ХГН в трансплантате определялась только с НС. При этом не у всех детей с НС возникал рецидив, но у всех детей, у которых наблюдался возврат ХГН в трансплантате, при развитии заболевания в собственных почках был НС (табл. 2).

Была выявлена прямая корреляция между развитием рецидива ХГН в трансплантате и исходной протеинурией: чем выше был уровень протеинурии при течении заболевания в собственных почках, тем чаще отмечался его рецидив в трансплантате ($R = 0,60$, $t = 5,7$). Особенно часто рецидив отмечался в группе детей (19 пациентов) с исходным уровнем протеинурии более 6 г/сутки — 12 рецидивов (63%). В группе детей с исходным уровнем протеинурии менее 6 г/сутки (41 пациент) выявлено всего четыре случая рецидива (9,8%), причем у двоих из них отмечались только морфологические изменения без каких-либо клинико-лабораторных признаков возврата заболевания. Математически вероятность возникновения рецидива значительно выше при протеинурии более 6 г/сутки (от 41% до 82%), тогда как при протеинурии менее 6 г/сут этот диапазон составляет 4–22%.

У детей с рецидивом при развитии заболевания в собственных почках уровень протеинурии был более чем в 2 раза выше, чем у детей без рецидива ($6014,0 \pm 3094,7$ и $2683,8 \pm 2037,1$ мг/сутки соответственно, $p = 0,0023$). Достоверно различался в этих группах и уровень протеинурии после пересадки почки, причем как в раннем послеоперационном периоде — через 2 месяца после

Таблица 1
Распределение детей с тХПН в зависимости от основного заболевания

Заболевание	Число больных, (%)	Количество трансплантаций
Хронический гломерулонефрит, в т. ч. ФСГС	72 (21,8%) 14 (4,2%)	80 15
Геморрагический васкулит	7 (2,1%)	7
Системная красная волчанка	3 (0,9%)	3
Гранулематоз Вегенера	1 (0,3%)	1
Первичная гипероксалурия	4 (1,2%)	4
Гемолитико-уремический синдром	12 (3,6%)	15
Наследственные болезни	20 (6,1%)	21
Гипоплазии	114 (34,6%)	124
Врожденная урологическая патология	68 (20,6%)	76
Кистозные заболевания	29 (8,8%)	30

Таблица 2
Зависимость рецидива ХГН от клинико-лабораторных проявлений развития заболевания в собственных почках

Клинико-лабораторные проявления	Число больных	Наличие признака	Кол-во рецидивов	Коэффициент корреляции «φ»	Критерий достоверности «t»
Гематурия	56	26	15	-0,159	1,2
Артериальная гипертензия	56	29	13	0,19	1,44
Нефротический синдром	43	34	15	0,38	2,6

пересадки ($2831,3 \pm 2710,8$ и $107,1 \pm 183,5$ мг/сутки соответственно, $p = 0,0016$), так и в отдаленном послеоперационном периоде — через 1 год ($1796,2 \pm 2044,2$ и $116,9 \pm 324,9$ мг/сутки соответственно, $p = 0,027$). Появление протеинурии после пересадки было первым и самым ранним признаком развития возврата заболевания.

Таким образом, между развитием рецидива и уровнем протеинурии в раннем послеоперационном периоде существует прямая положительная корреляция. Более того, если у детей с протеинурией менее 1 г/сутки из 59 случаев рецидив имел место только в 7 (11,9%), то среди 12 больных с уровнем протеинурии в раннем послеоперационном периоде более 2,5 г/сутки рецидив был у всех (100%).

Функциональное состояние трансплантатов через 2 месяца после пересадки существенно не отличалось у больных с рецидивом и без рецидива ХГН: у пациентов с рецидивом креатинин сыворотки составил $110,5 \pm 24,7$ мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации — $69,3 \pm 53,3$ мл/мин; у пациентов без рецидива — $107,3 \pm 28,7$ и $75,0 \pm 37,5$ соответственно.

При сравнении уровня выживаемости трансплантатов у детей с рецидивом и без рецидива гломерулонефрита было установлено, что достоверные

различия в показателях появляются уже через 1 год после операции (76% и 98% соответственно, $p < 0,001$). Эта тенденция сохраняется и в течение всех последующих лет наблюдения: через 2 года — 51% и 78%, через 3 года — 43% и 73%, через 4 года — 36% и 55% соответственно. Поскольку эти группы не различались между собой по другим факторам, влияющим на выживаемость пересаженных почек (длительность диализного лечения, возраст донора, срок консервации органа, число эпизодов острого отторжения), мы можем считать, что именно возврат основного заболевания повлиял на ухудшение выживаемости трансплантатов у детей с ХГН.

Морфологическое исследование биоптатов собственных почек было проведено у 35 больных (табл. 3). При анализе рецидивирования гломерулонефрита было установлено, что у детей с ФСГС из 15 трансплантаций рецидив развился после 8 (53%). Не было ни одного рецидива ни у одного из 5 детей с мезангио-капиллярным гломерулонефритом, также как и у 4 детей с экстракапиллярным гломерулонефритом. У детей с мезангиопролиферативным гломерулонефритом рецидив развился у 3 из 6 (50%).

В тех же случаях, когда в биоптатах определялся только нефросклероз

Таблица 3

Рецидивирование ХГН у детей с различными морфологическими формами поражения почек

Морфологический вариант гломерулонефрита	Число больных	Кол-во трансплантаций	Кол-во рецидивов (доля)	Сроки развития рецидива (мес)	Уровень протеинурии в начале заболевания (г/сут)
ФСГС	14	15	8 (0,53)	до 2	3,5–12
Мезангиокапиллярный ГН	5	5	–	–	2,5–8
Экстракапиллярный ГН	4	4	–	–	3–6
Мезангиопролиферативный ГН	6	6	3 (0,5)	до 2	0,33–10*
Нефросклероз (начальный вариант ГН не установлен)	6	6	3** (0,5)	1–36	0,6–8

*У детей без рецидива ПУ составила 0,33–4,2 г/сут, с рецидивом — 6–10 г/сут.

** Только морфологические признаки рецидива (2 МзПГН, 1 МзКГН).

и морфологическая форма болезни осталась неизвестной, возвратов также было 3 из 6. Именно эти 3 рецидива были случайно выявленными морфологическими без клинических проявлений: 2 мезангиопролиферативных (МзПГН) и 1 мезангиокапиллярный ГН (МзКГН).

Группа детей с ФСГС была самой многочисленной, что дало возможность провести более детальный анализ. У детей с ФСГС возврат заболевания развился в 53% случаев. Во всех случаях признаки рецидива появлялись очень рано: протеинурия регистрировалась с первых дней восстановления диуреза и быстро достигала высоких цифр — от 5 до 9 г/сутки. Терапия рецидива была успешной только у 2 больных, у остальных функция трансплантата прекратилась в течение последующих 2 лет.

В начале заболевания уровень протеинурии был высоким у всех детей: у пациентов, развивших впоследствии рецидив, — $6881,6 \pm 2523,1$ мг/сутки; у детей без рецидива — $5748,0 \pm 1907,2$ мг/сутки ($p > 0,05$). Иная картина наблюдалась после трансплантации. В группе детей с возвратом уровень протеинурии был высоким как в раннем ($3514,6 \pm 2189,0$ мг/сут), так и в отдаленном послеоперационном периоде (через 1 год — $2153,3 \pm 1225,8$ мг/сутки), тогда как у детей без возврата болезни белок в моче не определялся совсем в течение всего периода наблюдения.

Выявились достоверные различия между группами по возрасту манифестации заболевания. Все дети, у которых в дальнейшем развился возврат ФСГС в трансплантате, заболели в возрасте старше 6 лет (в среднем в $8,8 \pm 2,0$), средний возраст начала заболевания у детей без рецидива составил $4,2 \pm 2,1$ года ($p = 0,0008$). Также достоверным оказалось различие в длительности болезни до формирования терминальной ХПН. В группе детей без рецидива заболевание в среднем длилось 6 лет

($71,0 \pm 36,9$ месяца), а с рецидивом — 3 года ($37,2 \pm 13,7$ месяца, $p = 0,0310$).

При сравнении функции пересаженных почек обнаружилось, что уже через 2 месяца после пересадки у детей с рецидивом ФСГС наблюдается некоторое повышение уровня креатинина ($114,0 \pm 46,3$ мкмоль/л против $77,6 \pm 23,0$ мкмоль/л у детей без рецидива, $p = 0,0826$) и снижение скорости клубочковой фильтрации ($70,1 \pm 27,0$ мл/мин против $95,6 \pm 37,7$ мл/мин соответственно, $p = 0,1521$).

Выживаемость трансплантатов у детей с рецидивом ФСГС через один год после пересадки была уже значительно ниже, чем у детей без рецидива, — 71% и 100% соответственно, через два года — 43% и 83% соответственно. В последующие годы эта тенденция нарастала.

Выводы

1. ХГН является одной из основных причин тХПН у детей. Доля ХГН в этиологической структуре тХПН составляет более 20%.
2. Рецидив ХГН в трансплантате является причиной нарушения его функционирования почти в 50% случаев. Другими значимыми причинами являются хроническая трансплантационная нефропатия (25,8%) и отказ от терапии (16,1%).
3. Маркерами высокого риска возврата ХГН в трансплантате являются НС и высокая протеинурия (более 6 г/сутки) при развитии заболевания в собственных почках.
4. Наличие ФСГС значительно повышает риск развития рецидива в трансплантате, который выявляется у 53% детей после пересадки. При ФСГС маркерами высокого риска рецидива являются возраст ребенка в момент возникновения болезни старше 6 лет и быстрые темпы прогрессирования болезни до тХПН.
5. Ранним признаком развития в трансплантате рецидива основного заболе-

вания после пересадки почки у ребенка с ХГН является появление высокой протеинурии (более 2,5 г/сутки).

6. Рецидивирование ХГН в почечном аллотрансплантате приводит к снижению функции и сокращению сроков его выживаемости, особенно при рецидиве ФСГС. ■

Литература

1. Хасабов Н. Н., Малков А. В. Современные представления о гломерулонефритах / Нефрология детского возраста (под ред. В. А. Таболина и др.) / Практическое руководство по детским болезням (под ред. В. Ф. Коколиной и А. Г. Румянцев). М.: ИД Медпрактика-М, 2005, т. VI, с. 306–390.
2. Папаян А. В., Савенкова Н. Д. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. СПб: «Сотис». 1997, с. 347–426, 637–690.
3. Молчанова Е. А., Валов А. Л. Причины хронической почечной недостаточности у детей в России / Современные проблемы стационарной помощи детям. Материалы научно-практической конференции, посвященной 20-летию РДКБ. 25 ноября 2005 года, Москва. С. 64.
4. Молчанова Е. А. О состоянии заместительной почечной терапии детей с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2000–2003 гг. (По данным Российского регистра детей с ХПН) // Нефрология и диализ. 2005, т. 7, № 3, с. 278.
5. Floege J. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation: an update // Nephrol Dial Transplant. 2003, v. 18, p. 1260–1265.
6. Ghiggeri G. M., Carraro M., Vincenti F. Recurrent focal glomerulosclerosis in the era of genetics of podocyte proteins: theory and therapy // Nephrol Dial Transplant. 2004, v. 19 (5), p. 1036–1040.
7. Hariharan S., Savin V. J. Recurrent and de novo disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry // Pediatr Transplant. 2004, v. 8 (4), p. 349–350.
8. Newstead C. G. Recurrent disease in renal transplants // Nephrol Dial Transplant. 2003, v. 18 (suppl 6), p. 68–74.

Исследование качества жизни больных на лечении программным гемодиализом и перитонеальным диализом

М. И. Крылова*

В. М. Ермоленко*, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Шутов*, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Малкоч*, кандидат медицинских наук, доцент

Н. Н. Филатова*, кандидат медицинских наук

*РМАПО, **Городская клиническая больница им. С. П. Боткина, Москва

Ключевые слова: заместительная почечная терапия, гемодиализ, перитонеальный диализ, качество жизни, нутриционный статус, коморбидность.

С совершенствованием тактики лечения и технологии проведения диализа выживаемость пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ) перестала быть единственным критерием результата лечения. Важное значение приобрело качество жизни (КЖ) больных. Диализные пациенты сохраняют зависимость от процедуры диализа, медицинского оборудования, персонала, регламентации диеты, потребления жидкости, приема медикаментов, страдают от потери работы и свободы передвижения, возникновения половой дисфункции [15]. Дополнительными стрессами, связанными с особенностями лечения, являются пожизненная зависимость от аппаратуры, необходимость формирования сосудистого доступа, нередко заметного для окружающих людей, хирургическая установка постоянного перитонеального катетера.

Понятие КЖ включает не только физическую составляющую, но и психологический и социальный компоненты.

Депрессия и личностная тревожность часто встречаются у диализных пациентов. Р. Kimmel и соавт. (2005) считают депрессию самым распространенным психическим расстройством

у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), которая встречается у 10–60% больных, тогда как в общей популяции распространенность депрессии у женщин составляет от 5% до 9%, у мужчин — 2–3% [7, 15].

Нутриционные нарушения являются одной из основных проблем больных на ЗПТ. Распространенность недостаточности питания у больных с ТПН достигает 30–80% [9, 20]. Уремическая интоксикация приводит к снижению аппетита, желудочно-кишечным расстройствам (тошнота, рвота), анорексии. В развитии недостаточности питания также имеют значение социальные и экономические факторы: бедность, одиночество и часто сопровождающая их депрессия [5, 13].

Существует ряд зарубежных публикаций, посвященных проблемам КЖ больных на диализе, Gokal R. (1999) и Diaz-Buxo J.A. (2000) считают, что у больных на гемодиализе (ГД) КЖ выше, чем во время лечения перитонеальным диализом (ПД). Juergensen P.H. (2006) и Wasserfallen J.-B. (2006) придерживаются противоположной точки зрения. Отечественных исследований, посвященных КЖ у больных на ЗПТ, в настоящее время явно недостаточно (Васильева И. А., 2008; Земченков А. Ю., 2009).

Исследование КЖ больных на ЗПТ. Методики оценки КЖ делят на общие, предназначенные для оценки КЖ здо-

ровых и больных, независимо от заболевания, и специальные — для определенной нозологии. Опросники должны быть доступными для понимания пациентами, учитывать образование и социальный статус [15].

В настоящее время в медицинской практике используются несколько сотен общих и специальных опросников. Наиболее распространены общие опросники — SIP (Sickness Impact Profile), Quality of Life Index, EuroQOL, MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form-36). Все опросники представляют собой шкалу показателей, оценка каждого из которых варьирует от 0 до 100, где 100 соответствует полному здоровью, а большее количество баллов — более высокому уровню КЖ. По результатам опроса делается вывод о душевном и физическом благополучии пациента.

К специальным опросникам, применяемым в нефрологической практике, относят Renal Quality of Life Profile и Renal-Dependent Quality of Life Questionnaire. Данные опросники включают дополнительные разделы, отражающие специфику нефрологического заболевания (изменения внешности, связанные с болезнью, ограничения потребления жидкости, диета и др.), которые более специфичны для определения влияния заболевания на повседневную деятельность больного.

Опросник Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) включа-

Таблица 1

Показатели качества жизни по опроснику KDQOL-SF™, где минимальное количество баллов — 0, максимальное — 100 (M ± SD)

Параметры КЖ	ГД (n = 97)	ПАПД (n = 88)
Общее здоровье	37,2 ± 16,9	41,3 ± 15,2
Физическое функционирование	39,1 ± 17,7	44,5 ± 14,9
Ролевое физическое функционирование	37,0 ± 16,2	39,5 ± 14,4
Ролевое эмоциональное функционирование	37,0 ± 17,0	47,4 ± 13,0*
Социальное функционирование	44,4 ± 13,2	53,5 ± 12,1*
Болевые ощущения	52,6 ± 18,0	53,5 ± 13,7
Витальность	44,1 ± 13,9	49,3 ± 15,0
Психическое здоровье	52,9 ± 18,2	53,6 ± 16,4
Бремя хронической болезни почек (ХБП)	19,8 ± 16,3	30,3 ± 12,6*
Социальное взаимодействие	70,2 ± 15,4	70,2 ± 15,3
Когнитивные функции	73,6 ± 17,4	72,4 ± 17,1
Симптомы	69,0 ± 17,2	72,1 ± 14,3
Влияние ХБП	52,5 ± 8,4	60,1 ± 10,2*
Сексуальные функции	56,0 ± 14,7	62,5 ± 12,5
Сон	53,0 ± 19,5	55,1 ± 17,9
Социальная поддержка	66,8 ± 13,1	65,5 ± 12,7
Трудоспособность	5,8 ± 3,0	14,8 ± 8,4*
Удовлетворенность медицинской помощью	60,8 ± 12,8	61,2 ± 12,0
Поддержка диализного персонала	74,0 ± 17,9	75,4 ± 18,3

Примечание: достоверные различия между ГД и ПД, где * $p < 0,05$.

ет 36 общих вопросов из MOS SF-36 [19] и 43 специальных вопроса [11]. Последние отражают специфику терапии диализом и разделены по шкалам, специфичным для ЗПТ: «Симптомы и проблемы», «Влияние заболевания почек на повседневную деятельность», «Бремя заболевания почек», «Трудовой статус», «Когнитивные функции», «Качество социального взаимодействия», «Сексуальные функции», «Сон». Четыре шкалы дополнительно оценивают удовлетворенность социальной поддержкой, поддержкой диализного персонала, удовлетворенность пациента качеством медицинской помощи и самооценку состояния здоровья в целом. В 2006 г. И. А. Васильевой была выполнена адаптация и валидизация русской версии опросника KDQOL-SF™, являющегося одним из наиболее полных специфических опросников, охватывающим все аспекты диализной терапии [5].

Целью данного исследования явилась комплексная оценка медицинских показателей и сравнение качества жизни у больных на лечении ГД и ПД.

В исследование были включены 185 больных, лечившихся ГД и ПД в нефрологическом отделении Городской клинической больницы им. С. П. Боткина. На лечении ГД нахо-

дилось 97 больных (I группа), 56 мужчин и 41 женщина, ПД — 88 (II группа), 52 мужчины и 36 женщин. Средний возраст больных на ГД равнялся $56,3 \pm 11$ г., на ПД — $58,2 \pm 13,2$. Длительность лечения в среднем составила $50,5 \pm 6,7$ мес на ГД и $29,6 \pm 3,9$ мес на ПД.

Дополнительно исследовано КЖ у 12 пациентов на автоматическом ПД (АПД). Возраст больных колебался от 30 до 73 лет, из них 7 мужчин и 5 женщин (4 мужчин работают полный рабочий день).

Были использованы следующие методы исследования КЖ. Изучали с помощью специального опросника для больных на диализе KDQOL-SF™, разработанного в США R. D. Neys с соавт. (1994), и госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии по A. S. Zigmond, R. P. Snaith (1983, адаптированная в отечественной практике М. Ю. Дробизевым в 1993 г.) [4]. Данная шкала использовалась для определения уровня личностной тревожности и самооценки депрессии (0–7 баллов — норма; 8–10 баллов — субклинически выраженная депрессия; 11 и более баллов — клинически выраженная депрессия). Вычисление индекса коморбидности по M. E. Charlson позволяло оценить сопутствующую патологию, учитывая возраст больного, количе-

ство и тяжесть заболеваний (по шкале в баллах от 1 и выше) [6]. При хронической почечной недостаточности (ХПН) минимальное значение индекса коморбидности равно 2.

Исследование нутриционного статуса включало антропометрию (масса тела, рост, индекс массы тела, окружность мышц плеча) и лабораторные параметры: общий белок, альбумин, трансферрин, абсолютное число лимфоцитов. Для определения безжировой массы тела (БМТ) использовался метод биоимпедансного анализа (БИА), в основе которого лежит измерение параметров переменного электрического тока при его прохождении через ткани организма. Одновременно для определения нутриционного статуса больных использовали шкалу malnutrition inflammation score (MIS), предложенную Kalantar-Zadeh K. et al. (2001). Данная шкала состоит из 4 уровней от 0 (норма) до 3 (выраженные нарушения) в 10 разделах, максимальное количество баллов при выраженных нарушениях равно 30.

У всех наблюдавшихся больных, обследованных по опроснику КЖ KDQOL-SF™ (версия 1.3), отмечались неудовлетворенность общим состоянием здоровья и влиянием ЗПТ на повседневную жизнь. У больных, находящихся на ПД, показатели КЖ по опроснику KDQOL-SF™ были лучше, чем у пациентов на ГД. По 5 шкалам из 19 показателей были достоверно выше и расценивались как более удовлетворительные (табл. 1). На лечении ГД были значительно снижены показатели ролевого и физического функционирования, что связано с психологической и физической зависимостью пациентов от медицинского персонала и аппаратуры. Снижено выполнение видов деятельности, связанных с повседневными физическими нагрузками. Пациенты на ПД оценивали себя выше по шкалам обремененности и влиянию заболевания почек на повседневную деятельность, социальное и эмоциональное функционирование, что обусловлено меньшей зависимостью от центров лечения. Аналогичные данные приведены А. Ю. Земченковым и другими авторами (2009).

При сравнении параметров КЖ больных в зависимости от длительности ЗПТ отмечалась следующая тенденция: начальный период диализной терапии характеризовался низким уровнем показателей КЖ у больных

на ЗПТ с последующим увеличением с первого до пятого года ЗПТ. После 5 лет лечения отмечалось снижение КЖ. У больных на ПД до одного года параметры КЖ по общему разделу опросника были достоверно выше, чем у больных на ГД. По разделу, связанному с заболеванием почек, независимо от времени лечения КЖ было выше у больных на ПД.

При сравнении значений КЖ у больных на АПД и постоянном амбулаторном ПД (ПАПД) выявлены статистически достоверные различия в оценке ролевого эмоционального функционирования ($57,5 \pm 13,6$ против $47,4 \pm 13,0$) и социальной поддержки ($80,4 \pm 12,8$ против $65,5 \pm 12,7$). Полученные результаты свидетельствуют о лучшем КЖ больных, получающих АПД, по сравнению с больными на ПАПД и тем более на ГД. 4 больных работали.

Индекс коморбидности (ИК) оказался достоверно выше в группе больных на ГД ($7,4 \pm 1,7$ против $5,3 \pm 2,8$ у больных на ПД). В целом у диализных пациентов ИК обратно коррелировал с суммарным индексом КЖ ($r = -0,54$).

При анализе уровня аффективных расстройств выявлена высокая распространенность депрессивных симптомов в изучаемой диализной группе. Субклинически выраженная депрессия (8–10 баллов) наблюдалась соответственно у 35 (36%) больных на ГД и у 26 (30%) больных на ПД, клинически выраженная депрессия (11 и более баллов) у 25 (26%) и 24 (27%) больных соответственно. У больных, получающих лечение ГД, частота распространенности депрессивных симптомов оказалась несколько выше, чем у больных на ПД (табл. 2).

У больных с депрессивными симптомами была достоверно снижена выживаемость по сравнению с пациентами без признаков депрессии (рис.).

R. Riezebos et al. (2010.) изучали выживаемость больных с терминальной уремией: при наличии депрессивной симптоматики летальность была в 3 раза выше. В нашем исследовании летальность у больных с выраженной депрессией также была выше в 3,5 раза по сравнению с больными без симптомов депрессии. J.A. Koo et al. (2003.) установили взаимосвязь между эффективным медикаментозным лечением депрессии у больных на ГД с улучшением некоторых нутриционных параметров, включая концентрацию альбумина плазмы и нормализацию катаболизма белка, что, как известно,

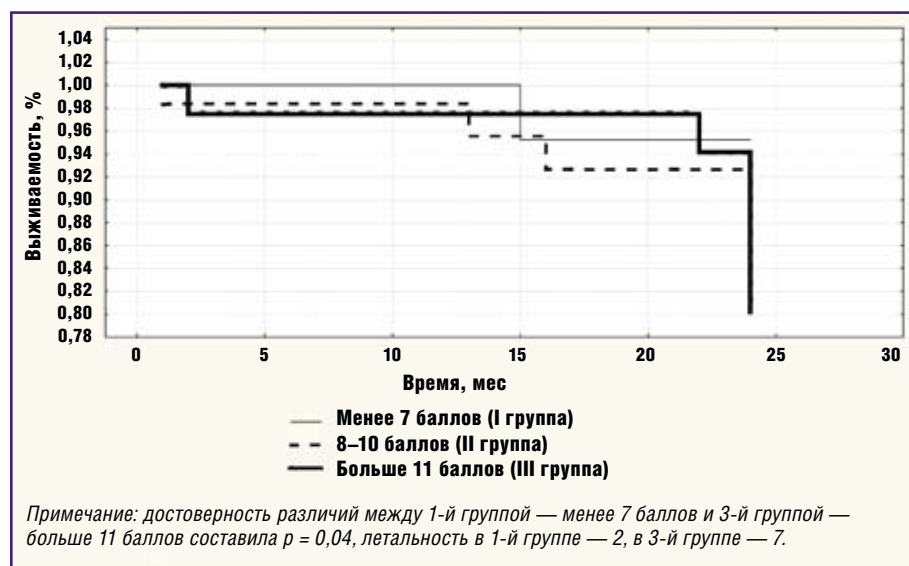


Рис. Выживаемость больных на ЗПТ с депрессивными симптомами

также коррелирует с выживаемостью пациентов.

Нутриционный статус несомненно влияет на исход лечения больных на ЗПТ и является независимым фактором выживаемости. В нашем исследовании частота нутриционных нарушений у больных на ПД и ГД заметно не различалась, что можно объяснить небольшими сроками лечения, а также низкой частотой перитонитов в нашем центре (1 случай в 30 мес), способных ухудшать нутриционный статус. Исходный нутриционный статус больных представлен в табл. 3.

Для анализа влияния нутриционного статуса на КЖ больные вне зави-

симости от вида диализа были распределены на две группы по уровню альбумина сыворотки: с нарушенным нутриционным статусом (альбумин < 40 г/л) и без нарушений нутриционных параметров (альбумин > 40 г/л). Обе группы были обследованы с помощью опросника KDQOL-SF™.

При оценке КЖ по большинству параметров больные без нарушения нутриционного статуса оценивали КЖ выше, чем больные с нарушением нутриционного статуса. Достоверно выше оказались параметры общего здоровья ($45,3$ против $36,8$), ролевого эмоционального ($44,6$ против $37,4$), социального функционирования

Таблица 2
Распространенность симптомов депрессии у пациентов на ЗПТ по шкале HADS

Выраженность депрессивных симптомов, баллы	ГД, n (%)	ПД, n (%)
0–7 баллов	37 (38%)	38 (43%)
Субклиническая депрессия, 8–10 баллов	35 (36%)	26 (30%)
Клинически выраженная депрессия, 11 и более баллов	25 (26%)	24 (27%)

Таблица 3
Нутриционный статус больных на ЗПТ ($M \pm SD$)

Параметры	ГД	ПД
Окружность мышц плеча (муж, см)	$23,3 \pm 0,8$	$24,6 \pm 0,5$
Окружность мышц плеча (жен, см)	$20,2 \pm 0,7$	$22,6 \pm 0,6$
Индекс массы тела ($кг/м^2$)	$22,5 \pm 2,4$	$24,8 \pm 4,0$
Безжировая масса тела (муж, кг)	$52,4 \pm 4,1$	$54,6 \pm 3,6$
Безжировая масса тела (жен, кг)	$45,5 \pm 2,4$	$46,3 \pm 3,9$
Альбумин (г/л)	$38,6 \pm 3,6$	$41,9 \pm 17,4$
Трансферрин (мг/дл)	$160,3 \pm 38,5$	$160,4 \pm 18,3$
Лимфоциты (%)	$23,1 \pm 6,1$	$22,4 \pm 6,2$
Общая железосвязывающая способность (мкг/дл)	$183,4 \pm 5,2$	$192,0 \pm 7,4$

Таблица 4

Выраженность нутриционных нарушений у больных на ЗПТ

Группы больных, баллы по шкале MIS	ГД, %	ПД, %
Группа I, менее 10 баллов	41%	53%
Группа II, 11–20 баллов	31%	37%
Группа III, более 20 баллов	28%	10%

(53,8 против 46,6), психическое здоровье (54,7 против 48,9) и социальная поддержка (64,0 против 51,8).

В соответствии со шкалой MIS были выделены три группы больных: I группа (до 10 баллов) — умеренно выраженные нарушения питания и воспаления, II группа (11–20 баллов) — выраженные признаки нарушения питания и воспаления, III группа (21 и выше) — значительно выраженные признаки. Распределение пациентов по группам в зависимости от вида ЗПТ (табл. 4) демонстрирует, что среди пациентов на ГД тяжелые нутриционные нарушения встречаются гораздо чаще, чем у больных на ПД.

При проведении множественного пошагового регрессионного анализа соотношения параметров КЖ (опросник KDQOL-SF™) с баллами по шкале MIS установлены значимые отрицательные корреляции с физическим функционированием ($R = -0,42$); ролевым эмоциональным функционированием ($R = -0,34$); жизненной активностью ($R = -0,43$); психическим здоровьем ($R = -0,46$); когнитивным функционированием ($R = -0,33$); сексуальным функционированием ($R = -0,33$). Кроме этого при анализе результатов выявлено, что у больных с нарушениями нутриционного статуса и выраженным синдромом воспаления летальность выше, чем у больных с меньшим количеством баллов по шкале MIS. За время наблюдения в I группе умерло 2 больных, в III группе — 5.

В заключение можно отметить, что у больных ТПН, получающих заместительную почечную терапию, отмечается снижение качества жизни. Более низкие показатели КЖ выявлены у пациентов на ГД, тогда как у лиц на ПД качество жизни выше, что связано с лучшим эмоциональным и социальным функционированием больных на ПД, меньшим влиянием хронического заболевания почек, более высокой степенью их трудоспособности.

Около 2/3 пациентов, получающих ЗПТ, имеют депрессивные симптомы, причем более четверти из них страдают клинически выраженной депрессией.

Наличие депрессивной симптоматики значительно ухудшает прогноз выживаемости больных на ЗПТ: летальность у больных с депрессией более чем в 3 раза выше, чем у пациентов без депрессии.

Значительное влияние на КЖ и психическое состояние пациентов на ЗПТ оказывает нутриционный статус. У больных со сниженным нутриционным статусом отмечается снижение эмоционального, физического, когнитивного и сексуального функционирования, жизненной активности, нарушения психического здоровья. Эту группу пациентов отличают более высокие показатели летальности.

Таким образом, исследование и улучшение качества жизни, выявление и лечение психических расстройств, коррекция нутриционного статуса играют важную роль в успешной реабилитации, улучшении прогноза выживаемости больных на ЗПТ и должны быть включены в программу лечения больных ТПН. ■

Литература

1. Васильева И. А. Российская версия опросника Kidney Disease Quality of Life — Short Form (KDQOL-SF™) — ценного диагностического инструмента для оценки качества жизни больных на диализе // Нефрология. 2007. № 11. С. 64–70.
2. Васильева И. А. Особенности качества жизни больных с хронической почечной недостаточностью при лечении гемодиализом // Известия Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена. 2008. № 57. С. 75–86.
3. Земченков А. Ю., Сапон Н. Г., Костылева Т. Г. и др. Оценка качества жизни у пациентов на гемодиализе и перитонеальном диализе с помощью опросника KDQOL-SF™ // Нефрология и диализ. 2009. № 2. С. 94–102.
4. Полякова А. Г. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М.: Медицина. 2002. С. 81–83.
5. Шотов Е. В. Нутритивный статус у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. 2008. № 3–2. С. 199–207.
6. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. et al.

A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J. Chron. Dis. 1987. Vol. 40. P. 373–383.

7. Diaz-Buxo J. A., Lowrie E. G., Lew N. L. et al. Quality-of-life evaluation using Short Form 36: comparison in hemodialysis and peritoneal dialysis patients // Am J Kidney Dis. 2000. Vol. 35. P. 293–300.
8. Gianciaruso B., Brunori G., Koopel I. et al. Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients // Am. J. Kidney Dis. 1995. Vol. 26. Suppl. 3. P. 475–486.
9. Gokal R. Health-Related quality of life end-stage renal failure // Nephrol. 2002. Vol. 14. P. 170–173.
10. Hays R. D., Kallich J. D., Mapes D. L. et al. Kidney Disease Quality of Life — Short Form (KDQOL-SFTM), Version 1.3: A Manual for Use and Scoring. Santa Monica, CA, USA, RAND (P-7994).
11. Juergensen E., Wuerth D., Filkenstein S. H. et al. Hemodialysis and peritoneal dialysis: Patients assessment of their satisfaction with therapy and the impact of the therapy on their lives // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006. Vol. 1. P. 1191–1196.
12. Kalantar-Zadeh K., Kopple J. D., Block G., Humphreys M. H. Association Among SF36 Quality of Life Measures and Nutrition, Hospitalisation, and Mortality in Hemodialysis // J. Am. Soc. Nephrol. 2001. Vol. 12. P. 2797–2806.
13. Kimmel P. L., Peterson R. A. Depression in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: tools, correlates, outcomes, and needs // Semin Dial. 2005. Vol. 18. № 2. P. 91–97.
14. Koo J. R., Yoon J. W., Kim S. G. et al. Association of depression with malnutrition in chronic hemodialysis patients // Am J Kidney Dis. 2003. № 41 (5). P. 1037–1042.
15. Mosconi P., Appolone G., Mingardi G. Quality of Life and instruments in end-stage renal disease // J. Nephrology. 2008. Vol. 21. Suppl. 13. P. 107–112.
16. Muci I., Kovacs A. S., Molnar M. Z., Novak M. Co-morbidity and quality of life in chronic kidney disease patients // J. Nephrology. 2008. Vol. 21. Suppl. 13. P. 84–92.
17. Raimundo P., Ravasco P., Proenca V. et al. Does nutrition play a role in the quality of life of patients under chronic haemodialysis? // Nutr Hosp. 2006. Vol. 21 (2). P. 139–144.
18. Riezebos R. K., Nauta K.-J., Honig A. et al. The association of depressive symptoms with survival in a Dutch cohort of patients with end-stage renal disease // NDT. 2010. Vol. 25. P. 231–236.
19. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide Boston, MA. Nimrod Press, 1993.
20. Wasserfallen J. B., Moirani B., Halabia M. et al. Satisfaction of patients on chronic haemodialysis and peritoneal dialysis // Swiss Med Wkly. 2006. Vol. 136. P. 210–217.

Влияние производных нейромедиаторных аминокислот на уродинамические показатели детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря

С. Н. Зоркин*, доктор медицинских наук, профессор
О. И. Маслова*, доктор медицинских наук, профессор
С. В. Артюхина**, доктор медицинских наук
С. А. Борисова*

*НЦЗД РАМН, Москва

**Центр патологии мочеиспускания, Волгоград

Ключевые слова: нейрогенный мочевой пузырь, уродинамика, таурин, Глицин, Пикамилон, Пирацетам.

Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря (НДМП) являются одной из актуальных проблем детской урологии, что связано с значительным ростом количества пациентов данного профиля [1–5, 7, 8]. Наряду с расстройствами мочеиспускания, которые приводят к значительному снижению качества жизни ребенка, проявляющемуся социальной изоляцией, снижением уровня самооценки, конфликтам в семье, детском саду, школе, это заболевание может стать причиной развития вторичных изменений со стороны мочевыводящей системы — рецидивирующего хронического цистита, пиелонефрита, пузырно-мочеточникового рефлюкса, уретерогидронефроза, приводящих к нефросклерозу, артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности. Это и обуславливает постоянный поиск путей улучшения лечения данной патологии [1–6, 8, 10].

В свете новых патогенетических аспектов формирования дисфункции мочевого пузыря, роли сложнейших биологических процессов и, в частности, «гипоксии» детрузора, в настоящее время широко применяется лечение препаратом Пикамилон (натриевая соль N-никотил-гамма-аминомасляной кислоты) — амидным производным никотиновой кислоты и гамма-аминомасляной кислоты, обладающим ноотропным, антигипоксическим и антиоксидантным эффектом. Однако использование только

этого препарата не всегда оказывает положительный эффект. Способность нормализовать детрузорно-сфинктерные отношения у ряда производных нейромедиаторных кислот (Глицин, Пирацетам, Тауфон) является многообещающим в терапии НДМП. Именно результатам применения ряда таких аминокислот посвящена данная работа [3, 5, 9, 10].

Материалы и методы

Мы проанализировали особенности клинических проявлений, уродинамических показателей в зависимости от вида терапии нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, в частности, гиперрефлекторного типа, у 185 детей в возрасте от 3 до 15 лет, из них 84 мальчика и 101 девочка.

Соотношение полов (1:1,5) в нашем исследовании подчеркивает определенное неблагоприятное влияние эстрогенов на уродинамику верхних и нижних отделов мочевых путей. Известно, что гиперрефлексия у девочек с нестабильным мочевым пузырем сопровождается нарастанием эстрогенной насыщенности, обуславливающей повышение чувствительности М-холинорецепторов к ацетилхолину [2]. Это объясняет преобладание детей женского пола в совокупной группе больных с расстройствами мочеиспускания функциональной природы.

Всем детям проводили обследование, включающее клинические и биохимические анализы мочи и крови, бактериологическое исследование мочи, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, урофлоуметрию и ретроградную цистометрию.

Все дети были разделены на V групп, каждая из которых состояла из 37 детей обоего пола:

- I группа — группа сравнения, получала антихолинергетики, седативные препараты, витаминотерапию и физиолечение.

Четыре испытываемые группы получали различные аминокислотные препараты внутри:

- II группа — Пирацетам, из расчета 50 мг/кг/сут в три приема, перорально, после еды;
- III группа — Пикамилон (никотиноил-гамма-аминомасляная кислота), из расчета 5 мг/кг/сут в три приема, перорально, после еды;
- IV группа — Тауфон (таурин), из расчета 50 мг/кг/сут в три приема, перорально, до еды;
- V группа — Глицин, из расчета 50 мг/кг/сутки в три приема, перорально, до еды.

В комплексе с аминокислотами назначались витамины группы B, PP, A и E в возрастных дозировках, антихолинергетики (Беллатаминал), седативные препараты (растительного происхождения — валериана и пустырник) и физиопроцедуры. Курс лечения составил 1–1,5 месяца.

Учитывая, что таурин, глицин и производные гамма-аминомасляной кислоты являются тормозными аминокислотами, они назначались детям с гиперрефлекторной формой нейрогенной дисфункции.

Результаты и обсуждение

Нейромедиаторные аминокислоты широко используются в педиатрии, но нами обнаружены их новые свой-

Таблица 1

Динамика ритма спонтанных мочеиспусканий у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря до и на фоне лечения

Группы и количество больных	Частота мочеиспусканий в сутки		Эффективный объем мочевого пузыря, мл					
			Минимальный		Средний		Максимальный	
	M ± m							
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I — Традиционная n = 37	9,7 ± 0,2	9,7 ± 0,2	33,9 ± 2,4	34,0 ± 2,5	103,4 ± 1,7	109,5 ± 1,7	121,4 ± 1,9	130,0 ± 1,8
II — Пирацетам n = 37	9,7 ± 0,2	5,8 ± 0,1***###	34,4 ± 1,3	49,7 ± 1,0 ***###	103,2 ± 1,1	127,0 ± 1,2***###	133,1 ± 1,1	169,1 ± 1,5***###
III — Пикамилон n = 37	9,7 ± 0,2	5,0 ± 0,1***###	34,4 ± 1,3	102,6 ± 1,4 ***###	103,4 ± 1,1	123,1 ± 1,5***###	133,6 ± 1,2	172,9 ± 2,1***###
IV — Тауфон n = 37	9,7 ± 0,2	5,0 ± 0,1***###	33,9 ± 1,2	69,2 ± 1,2***###	103,0 ± 1,0	118,0 ± 0,7***###	133,2 ± 1,1	169,0 ± 2,0***###
V — Глицин n = 37	9,7 ± 0,2	5,0 ± 0,1***###	34,4 ± 1,3	64,1 ± 0,9***###	103,2 ± 1,2	122,1 ± 0,9***###	133,5 ± 1,2	173,8 ± 2,4
Примечание: * P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001; t-критерий Стьюдента; # P < 0,05; ## P < 0,01; ### P < 0,001; WMW — критерий Вилкоксона–Уитни–Манна.								

Таблица 2

Динамика показателей урофлоуметрии у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря до и на фоне лечения

Показатели урофлоуметрии	Группы больных									
	M ± m									
	I — традиционная, n = 10		II — Пирацетам, n = 10		III — Пикамилон, n = 10		IV — Тауфон, n = 10		V — Глицин, n = 10	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Максимальная скорость эвакуации, мл/с	75,8 ± 14,7	75,8 ± 14,7	50,4 ± 14,3	22,1 ± 1,9#	54,8 ± 13,7	39,8 ± 1,0	54,5 ± 12,0	29,6 ± 0,8	79,5 ± 20,3	20,0 ± 0,9*#
Время достижения максимальной скорости, с	8,6 ± 0,6	8,6 ± 0,6	8,5 ± 1,5	9,6 ± 2,3	8,3 ± 1,5	11,1 ± 1,8	9,1 ± 1,6	11,1 ± 1,8	9,7 ± 2,4	6,8 ± 1,0
Средняя скорость эвакуации, мл/с	6,4 ± 0,1	6,7 ± 0,1	4,7 ± 0,7	7,7 ± 0,3***###	4,6 ± 0,6	9,5 ± 0,6***###	4,7 ± 0,7	8,8 ± 0,7***###	4,7 ± 0,7	9,4 ± 0,6***###
Общий объем эвакуации, мл	105,1 ± 1,5	108,1 ± 1,5	88,4 ± 7,6	92,3 ± 6,9#	85,6 ± 7,5	130,0 ± 4,7*#	86,7 ± 7,4	104,0 ± 4,7***###	87,4 ± 6,4	109,5 ± 5,2
Время эвакуации, с	16,4 ± 1,5	16,4 ± 1,5	19,7 ± 2,2	12,0 ± 0,8*#	22,8 ± 2,7	13,5 ± 1,2***###	23,5 ± 3,1	12,4 ± 1,2***###	20,6 ± 2,3	11,9 ± 0,9***###
Общее время, с	22,4 ± 2,1	22,4 ± 2,1	25,2 ± 3,2	16,7 ± 1,9	28,2 ± 2,6	16,2 ± 1,6***###	28,2 ± 2,6	17,2 ± 2,3*#	24,9 ± 2,9	13,4 ± 1,1***###

Примечание: * P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001; t-критерий Стьюдента; # P < 0,05; ## P < 0,01; ### P < 0,001; WMW — критерий Вилкоксона–Уитни–Манна.

ства, а именно — способность оказывать определенное влияние на детрузорно-сфинктерные отношения с уменьшением степени выраженности или полным прекращением расстройств акта мочеиспускания как днем, так и ночью. Наиболее стабильно обратному развитию подвергались симптомы, отражающие выпадение резервуарной функции мочевого пузыря, — поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи и энурез. Согласно данным суточного режима спонтанных мочеиспусканий, до лечения и в группе сравнения и во всех испытываемых группах частота мочеиспусканий была 9,7 (при норме от 4 до 5 раз в сутки); минимальный эффективный объем мочевого пузыря 34,4 мл (при норме от 46 до 68 мл); эффективный средний

объем 103,4 мл (при норме 140–192 мл); максимальный объем 133,6 мл (при норме 191–325 мл). Эти показатели свидетельствовали о наличии гиперрефлекторного мочевого пузыря (табл. 1).

После проведенного лечения в группе сравнения, получавшей традиционное лечение, частота мочеиспусканий осталась прежней. В группах, получавших то же лечение в комплексе с аминокислотами, произошла существенная положительная динамика. Так, частота мочеиспусканий уменьшилась до 5,0. Увеличился также эффективный объем мочевого пузыря (минимальный, средний, максимальный), что представлено в табл. 1. По результатам суточного ритма спонтанных мочеиспусканий можно судить об аналогичном действии всех препаратов,

наименее выраженном при применении пирацетама.

По данным урофлоуметрии и ретроградной цистометрии (табл. 2 и 3) видно, что клиническому улучшению функции мочевого пузыря соответствовали увеличение порога его чувствительности и рефлекторной возбудимости, то есть возрастание способности к накоплению и удержанию мочи (резервуарная функция). В не меньшей степени действие медиаторных аминокислот затрагивало адаптационную способность детрузора.

По данным урофлоуметрии, до лечения у всех детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря общий объем мочи и средняя скорость эвакуации были меньше нормы. Так, средняя скорость в группе сравнения составляла 6,4 мл/с; в группе, получавшей аминокислоты, —

Таблица 3

Динамика показателей ретроградной цистометрии у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря до и на фоне лечения

Показатели ретроградной цистометрии	Группы больных									
	M ± m									
	I — традиционная, n = 10		II — Пирацетам, n = 10		III — Пикамилон, n = 10		IV — Тауфон, n = 10		V — Глицин, n = 10	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
V _{max} — объем мочевого пузыря	113,0 ± 1,3	113,0 ± 1,3	112,0 ± 1,2	146,0 ± 4,2***##	112,9 ± 1,1	177,0 ± 2,7***##	113,1 ± 1,2	230,2 ± 5,4***##	113,0 ± 1,3	195,2 ± 5,2***##
V _n — объем мочевого пузыря при первом позыве	37,0 ± 1,3	37,9 ± 1,7	34,9 ± 1,5	78,0 ± 3,6***##	36,9 ± 1,7	99,2 ± 3,1***##	35,9 ± 1,6	95,7 ± 5,2***##	36,9 ± 1,7	97,0 ± 3,9***##
T — тонус детрузора	7,5 ± 0,3	7,4 ± 0,3	7,7 ± 0,3	3,0 ± 0,0***##	7,4 ± 0,2	2,5 ± 0,0***##	7,6 ± 0,3	2,7 ± 0,0***##	7,7 ± 0,3	2,6 ± 0,3***##
Примечание: * P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001; t-критерий Стьюдента; # P < 0,05; ## P < 0,01; ### P < 0,001; WMW — критерий Вилкоксона–Уитни–Манна.										

4,7 мл/с (при норме 9,7 мл/с). Общий объем эвакуации в группе сравнения составил 105,1 мл, в испытуемой группе — 86,7 мл (табл. 2).

После лечения у детей, получавших медиаторные аминокислоты, происходило увеличение общего объема эвакуации от 92 мл до 130 мл, а средней ее скорости от 7,7 до 9,4 мл/с. В группе сравнения эти изменения отсутствовали (табл. 2).

По эффективности воздействия на эти показатели препараты распределились следующим образом: Тауфон > Пикамилон ≥ Глицин > Пирацетам, то есть наименее действенным был Пирацетам.

При анализе результатов ретроградной цистометрии у больных с гиперрефлекторным мочевым пузырем до лечения аминокислотами отмечается уменьшение порога чувствительности — первый позыв на мочеиспускание, рефлекс и опорожнение мочевого пузыря происходят при меньшем его объеме, отмечается повышение внутрипузырного сопротивления за счет гипертонуса детрузора. V_{max} — объем мочевого пузыря до лечения — был в среднем равен 113,0 мл (норма 225,0 мл). V_n — объем мочевого пузыря при первом позыве до лечения — в среднем составил 37 мл (норма 125 мл). T — тонус детрузора до лечения — в среднем был 7,5 (при норме 2,9–4,0) (табл. 3).

После лечения аминокислотами у детей во II–V группах отмечено увеличение порога чувствительности — первый позыв на мочеиспускание, рефлекс и опорожнение мочевого пузыря происходили при большем его объеме, нормализовался тонус детрузора. После лечения: V_{max} — возрос до 188 мл. V_n — в среднем

составил 99 мл. T — тонус детрузора после лечения — в среднем 3,0. У детей в группе сравнения достоверных изменений нет (табл. 3).

По воздействию на порог чувствительности позыва к мочеиспусканию препараты были приблизительно равными, за исключением Пирацетама: (Тауфон = Глицин = Пикамилон) > Пирацетам.

При контрольном обследовании детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря через 6 месяцев после лечения у детей, получавших аминокислоты, сохранялись нормальные показатели уродинамики. В группе сравнения достоверных изменений показателей, сравнительно с исходными, не отмечено.

При изучении ритма спонтанных мочеиспусканий: урежение частоты мочеиспускания и сохранение увеличенного объема мочевого пузыря через 6 месяцев после окончания лечения выражено только в IV и V группах, получавших Тауфон и Глицин.

При проведенной в катамнезе урофлоуметрии только у детей IV группы, получавших Тауфон, по двум показателям сохраняется достоверное увеличение средней скорости эвакуации и увеличение общего объема мочи, в остальных группах достоверных различий с исходными данными нет.

Через 6 месяцев после окончания лечения по данным ретроградной цистометрии у детей III, IV, V групп отмечаются достоверные различия по всем трем показателям: сохраняется увеличение максимального объема мочевого пузыря, увеличение объема при первом позыве и нормализация тонуса детрузора.

Учитывая результаты проведенного обследования, можно сделать вывод, что производные ГАМК, Тауфон и Глицин

оказывают положительное влияние на уродинамику нижних мочевых путей как на центральном, так и на периферическом уровне [9–11]. ■

Литература

- Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М.: ТЕРРА, 2001. 96 с.
- Державин В.М., Вишневский Е.Л., Абдурахманов Х.И. Роль эстрогенов в патогенезе нейрогенной дисфункции мочевого пузыря гиперрефлекторного типа и пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Педиатрия. 1990. № 4. С. 10–14.
- Джавад-Заде М.Д., Державин В.М., Вишневский Е.Л. и др. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. М.: Медицина. 1989. 383 с.
- Кириллов В.И., Киреева Н.Г. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря у детей // РМЖ. 1998. Т. 6, № 9. С. 587–593.
- Кольбе О.Б., Сафонов А.Б., Сазонов А.Н. и др. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения нейрогенных дисфункций мочевого пузыря // Педиатрия. 2000. № 4. С. 34–39.
- Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Детская урология. М.: Медицина. 1986. 490 с.
- Маркова И.В., Неженцев М.В., Папаян А.В. Лечение заболеваний почек у детей. СПб: Сотис. 1994. 389 с.
- Марушкин Д.В., Артюхина С.В. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. Уч. пособие. Волгоград, 1996. 18 с.
- Марушкин Д.В., Петров В.И., Папаян А.В. Результаты применения пикамилона в терапии недержания мочи у детей // Материалы Российской конференции «Пикамилон — в лечебной практике». М., 1994. С. 96–100.
- Папаян А.В., Марушкин Д.В. Ночное недержание мочи у детей. Уч. пособие. Волгоград, 1996. 19 с.
- Трошкин В.М., Радаева Т.М., Куркина С.А. Расстройства мочеиспускания у детей (Уч. пособие). Нижний Новгород, 2000. 24 с.

Индивидуальный подход к выбору ингибитора фермента фосфодиэстеразы 5-го типа в отношении сердечно-сосудистой безопасности

Л. О. Ворслов, кандидат медицинских наук, профессор

А. М. Фомин

С. Ю. Калинин, доктор медицинских наук, профессор

ФПКМР РУДН, Москва

Ключевые слова: эректильная дисфункция, ингибитор ФДЭ-5, артериальная гипертензия, гипотензивная терапия.

С увеличением продолжительности жизни и формированием социально активного стереотипа поведения даже в пожилом возрасте эректильная дисфункция (ЭД) у мужчин приобретает важное значение, а эрекция воспринимается как символ власти, символ мужского достоинства. Важное значение ЭД имеет и для врача, поскольку эрекция является сосудистой реакцией и ее нарушения бывают отражением наличия у пациента сердечно-сосудистой патологии.

Сегодня сформирован достаточный доказательный базис для восприятия ЭД как общетерапевтической проблемы (рис. 1).

Выявление ЭД может свидетельствовать о наличии у пациента в скрытой форме одного или нескольких заболеваний (диабета, гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС)) [1, 8, 9, 14, 18].

Наличие тесной корреляции с микро- и макроангиопатиями — безусловное доказательство того, что ЭД является облигатным фактором риска кардиоваскулярных заболеваний [2, 17, 21].

Результаты специальных проспективных наблюдений (Duke longitudinal study, Swedish study, Caerphilly cohort study) свидетельствуют о том, что у мужчин с относительно низкой частотой половых актов и оргазмов, а также у рано утративших сексуальную активность повышен риск смерти [3, 4, 5].

Причины ЭД

Если раньше основной причиной ЭД считали различные психологические проблемы, то сейчас это мнение изменилось. В настоящее время известно, что ЭД в 80% случаев имеет органическую природу и возникает как осложнение различных соматических заболеваний [6].

Основные органические причины ЭД:

- нейропатии;
- ангиопатии;
- дисгормональные состояния (гипогонадизм).

Распространенность ЭД:

- при артериальной гипертензии (АГ) — 68%;
- при гиперлипидемии — 60%;
- ИБС — 56%;
- у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ), — 57%;
- инфаркт миокарда — 64%;
- при АГ — 68%.



Как видно из приведенных данных, распространенность ЭД при сердечно-сосудистой патологии крайне высока, более 50% мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют ЭД, однако далеко не каждый второй пациент получает ингибиторы ФДЭ-5 — «золотой стандарт» в лечении нарушений половой функции. С чем это связано? К сожалению, до сих пор существует крайне настороженное отношение к ингибиторам ФДЭ-5, причины которого разнообразны, но к основным из них относятся:

- боязнь сердечно-сосудистых осложнений на фоне возросшей сексуальной активности;
- недооценка терапевтического эффекта в лечении эндотелиальной дисфункции;
- синергизм ингибиторов ФДЭ-5 с гипотензивными препаратами;
- невозможность одновременного приема ингибиторов ФДЭ-5 с нитратами.

На каждой причине настороженного отношения к ингибиторам ФДЭ-5 и, следовательно, ограниченного их назначения стоит остановиться отдельно.

Секс и сердечно-сосудистые заболевания

Риск развития инфаркта миокарда (ИМ) в течение года у здорового 50-летнего мужчины составляет 1%. В результате сексуальной активности он возрастает до 1,01% у здорового мужчины и до 1,1% у мужчины с установленным диагнозом ИБС, т. е. секс сам по себе не увеличивает риск развития ИМ.

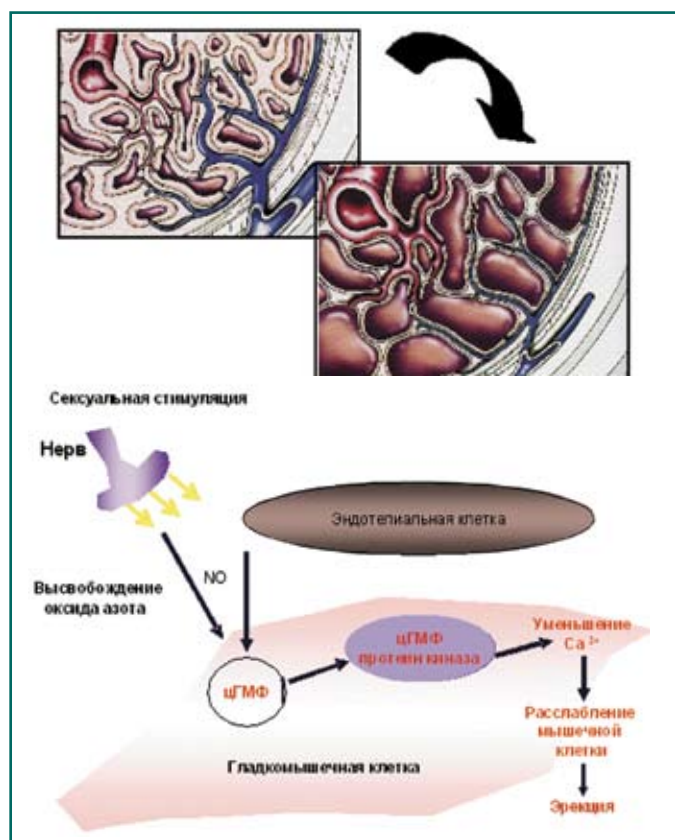


Рис. 2. Механизм эрекции

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений

Абсолютный риск развития сердечно-сосудистых осложнений для здорового мужчины при половом акте составляет один шанс на миллион, он возрастает до двух шансов на миллион в течение двух часов после полового акта для здорового мужчины и до 20 шансов на миллион для мужчины, страдающего ИБС.

Во время полового акта максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) мужчины в среднем достигает 120–130 уд./мин, при этом систолическое артериальное давление (САД) повышается до 150–180 мм рт. ст. Однако эти показатели имеют место в течение лишь 3–5 минут при средней длительности полового акта 5–15 минут.

Так быть или не быть сексу, лечить или не лечить ЭД ингибиторами ФДЭ-5?

- Физическая нагрузка мужчины во время полового акта сравнима с нагрузками, получаемыми при повседневной физической активности.
- Для оценки степени риска сексуальной активности для мужчин, страдающих сердечно-сосудистой патологией, созданы специальные рекомендации, наиболее широко известными среди которых являются Принстонские.

Боязнь ингибиторов ФДЭ-5 неоправдана, так как негликозидные инотропные средства у пациентов с ХСН увеличивают смертность в среднем в 2,07 раза, а ингибиторы фосфодиэстеразы — в среднем в 1,58 раза (S. Insuf, K. Teo, 1990).

Патогенез ЭД

Дисфункция эндотелия и недостаточная продукция им оксида азота являются важнейшим патогенетическим звеном как АГ [7, 11, 12, 22], так и васкулогенной ЭД.

Повышенное АД способствует окислительному стрессу на стенке сосуда, в результате уменьшается зависящая от эндо-

телиа вазодилатация, что показано в ряде экспериментальных работ [10, 13, 20, 21] (рис. 2).

Развивающееся ремоделирование со снижением эластичности и уменьшением просвета кровеносных сосудов, обеспечивающих кровоток во время эрекции, приводит к развитию васкулогенной ЭД [15, 16, 19, 21].

Определенную роль в возникновении ЭД при АГ могут также играть изменения гормонального профиля. Во всяком случае, Jaffe A. и соавт. (1996) обнаружили достоверное снижение уровня тестостерона у 32 гипертоников по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что гипертоники были старше по возрасту, имели больший индекс массы тела и в отличие от контрольной группы нередко получали лекарственную терапию. Наконец, развитию ЭД у мужчин-гипертоников может способствовать получаемая ими гипотензивная терапия.

По мнению некоторых авторов, до 25% случаев возникновения ЭД обусловлено лекарственной терапией. В ряде исследований показано, что сексуальные проблемы чаще отмечаются у пациентов, получающих гипотензивную терапию, чем у пациентов с нелеченной АГ или с нормальными цифрами АД (таблица) [15].

АГ и ЭД

Хотя обычно контроль уровня АД связан с улучшением качества жизни, появление связанных с лечением побочных эффектов может даже ухудшить самочувствие пациентов, особенно тех, у кого АГ протекает бессимптомно. В частности, ухудшить качество жизни могут нарушения половой функции, вызванные гипотензивными препаратами. Показано, что в случае развития побочных эффектов от гипотензивной терапии до 70% больных перестают соблюдать режим приема препаратов, а при ухудшении качества жизни больные на 40–60% чаще прекращают лечение по сравнению с пациентами, чье качество жизни не изменилось. Приверженность лечению среди больных АГ в России через год после подбора гипотензивной терапии составила только 30%, причем в 15% случаев причиной для отказа от терапии послужили сексуальные проблемы. Отказ пациентов продолжать лечение в течение длительного времени может быть одним из факторов развития связанных с АГ осложнений и повышения общих расходов на лечение (Flack J.M. et al., 1996). Многие гипотензивные препараты могут вызывать нарушения половой функции, приводя у мужчин к снижению либидо, трудностям в достижении или сохранении эрекции и проблемам с эякуляцией, а у женщин — к задержке оргазма (Croog S.H. et al., 1988; Leiblum S.R. et al., 1994). Возникновение ЭД чаще связывают с приемом тиазидных диуретиков и бета-адреноблокаторов (Fogari R., Zoppi A., 2002; Mickley H., 2002; Ralph D., McNicholas T., 2000). В Массачусетском исследовании по изучению вопросов старения мужчины (MMAS, 1994) статистически подтверждена роль диуретиков в возникновении ЭД (Derby C.A. et al., 2001). По данным Wassertheil-Smoller S. и et al. (1991), полученным в многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании ТАИМ, связанные с эрекцией проблемы наблюдались у 11% пациентов, получавших в течение 6 месяцев бета-адреноблокатор (атенолол), и у 28% пациентов, получавших тиазидный диуретик (хлорталидон). Согласно результатам проведенного Ko D.T. и соавт. (2002) метаанализа, применение бета-адреноблокаторов связано с небольшим, но статистически значимым риском возникновения сексуальной дисфункции (один дополнительный случай на каждые 199 пациентов, получавших лечение бета-адреноблокаторами в течение года), причем ЭД чаще вызывают препараты первых поколений. Далеко не все классы антигипертензивных препаратов характеризуются одинаковым риском развития половых расстройств (Rosen R.C. et al., 1997). Согласно результатам контролируемого исследования TOMHS, похожая частота возникновения ЭД отмечалась в группе плацебо

Таблица Распространенность нарушений половой функции у мужчин с нормальным давлением и гипертензивных пациентов, получавших и не получавших лечение (%)			
Исследование	Нормотензив- ные испыты- ваемые	Гипертензив- ные пациенты, не получавшие лечение	Гипертензивные пациенты, полу- чавшие лечение
Riley et al., 1967 Импотенция Неспособность к эякуляции	— —	26 14	55** 45**
Bulpitt et al., 1976 Импотенция Неспособность к эякуляции	6,9 0,0	17,1 7,6	24,6** 25,6**
Bauer et al., 1981 Импотенция Неспособность к эякуляции	10 6	20 10	19 9
Croog et al., 1986 Половая дисфункция	—	44,2	57,9*
Ulftearn et al., 2001 Половая дисфункция	—	—	42,3
* $p < 0,01$ по сравнению с гипертензивными пациентами, не получавшими лечение; ** $p < 0,001$ по сравнению с гипертензивными пациентами, не получавшими лечение, или нормотензивными испытуемыми.			

и при длительном использовании наиболее активных гипотензивных лекарственных средств (в том числе амлодипина, доксазозина, эналаприла) (Grimm R.H. Jr. et al., 1997). Каптоприл и эналаприл улучшали половую функцию в эксперименте (Dottance A.M. et al., 2002; Hale T.M. et al., 2002), а по данным Fogari R. et al. (1998) лизиноприл повышал сексуальную активность мужчин-гипертоников. На фоне приема ингибитора ангиотензиновых рецепторов валсартана отмечена даже тенденция к повышению сексуальной активности мужчин (Fogari R. et al., 1999). Аналогичные данные относительно лозартана получены Caro J. et al. (2001) и Hstetri J. L. et al. (2001). Антагонисты кальция также, по-видимому, не ухудшают мужскую половую функцию (Marley J.E., 1989). Таким образом, совершенно очевидно, что АГ является важным фактором риска в развитии ЭД, и пациент, страдающий АГ, должен быть информирован врачом-терапевтом о возможных нарушениях эректильной функции. С пациентом также важно обсудить профилактическое влияние гипотензивной терапии на развитие ЭД, что, несомненно, повысит комплаентность пациента к проводимому лечению. Не менее важный фактор риска — гипотензивная терапия, часто проводимая без учета влияния конкретного препарата на сексуальную функцию. Врач должен помнить о возможности влияния назначенной терапии на половую функцию мужчин и обсуждать эту проблему со своими пациентами (Ferrario C.M., Levy P., 2001). Во многих случаях изменение режима приема препаратов может помочь больному преодолеть негативные изменения в сексуальной сфере, наблюдающиеся при некоторых видах лечения. Кроме того, целесообразно выбирать такое гипотензивное лечение, которое не только было бы высокоэффективным в плане снижения АД, но и сохраняло бы качество жизни больного (Верткин А.Л., 2004). Так, например, при развитии ЭД у гипертоников отменяют тиазидные диуретики и неселективные бета-адреноблокаторы. В этой ситуации предпочтение отдают антагонистам кальция,

ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и альфа-адреноблокаторам, которые в меньшей степени влияют на половую сферу (Khan M.A. et al., 2002; Ferrario C.M., Levy P., 2002), или ингибиторам ангиотензиновых рецепторов, которые могут даже несколько повышать сексуальную активность мужчин (Fogari R., Zoppi A., 2002).

Итак, лечение ЭД не ухудшает, а может и улучшать течение АГ, однако лечение АГ не улучшает, а может значительно ухудшить течение ЭД.

Как лечить АГ?

Патогенетическим методом лечения АГ является борьба с ожирением, в том числе при помощи секса. Следовательно, необходимо более широкое назначение ингибиторов ФДЭ-5.

Появление на фармацевтическом рынке препаратов из группы ингибиторов ФДЭ-5 ознаменовало новую эпоху не только в лечении ЭД, но и в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Ингибиторы ФДЭ-5 обладают целым рядом плеiotропных эффектов, таких как:

- уменьшение ЧСС в покое и ослабление прироста ЧСС во время физической нагрузки после приема ингибиторов ФДЭ-5;
- оптимизация легочного кровообращения (снижение давления в легочной артерии (ЛА) и давления заклинивания ЛА);
- уменьшение постишемических желудочковых аритмий и зоны инфаркта;
- в 80-х годах 20-го столетия в эксперименте была показана возможность ингибиторов ФДЭ (RX-RA 69) тормозить агрегацию тромбоцитов.

В 1998 году на рынке появился первый ингибитор ФДЭ-5 — Виагра (силденафил) и вопроса выбора препарата не стояло. Сегодня на российском рынке имеется уже четыре препарата данного класса, поэтому становится актуальным вопрос о выборе ингибитора ФДЭ-5 с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности.

ЭД является также, как и аденома предстательной железы, чаще всего возраст-ассоциированным заболеванием. Сочетание у пациента ЭД и аденомы встречается достаточно часто, поэтому, назначая тот или иной ингибитор ФДЭ-5, необходимо учитывать его взаимодействие с альфа-адреноблокаторами — препаратами, являющимися «золотым стандартом» в лечении аденомы предстательной железы. Все ингибиторы ФДЭ-5 в разной степени взаимодействуют с альфа-адреноблокаторами, что в некоторых случаях может приводить к возникновению ортостатической гипотензии.

- Сиалис (тадалафил) не следует назначать пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы (вопрос уроселективности альфа-адреноблокаторов остается не решенным до конца).
- Левитра (варденафил) и Виагра (силденафил) назначаются не ранее чем через 6 часов после приема альфа-адреноблокатора, поскольку возможно выраженное снижение АД.
- Препаратом выбора у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, является Зидена (уденафил), поскольку ее влияние на потенцирование действия альфа-адреноблокаторов в отношении сердечно-сосудистой системы минимально.
- По данным клинических исследований совместный прием уденафила с тамсулозином не ассоциируется с клинически значимой гипотензией. Однако уденафил и препараты из группы альфа-блокаторов являются сосудорасширяющими средствами, поэтому при совместном приеме должны назначаться в минимальных дозах.

Зидена (уденафил) и АГ

При одновременном приеме уденафила и блокаторов кальциевых каналов, альфа-адреноблокаторов или других гипотен-

живных средств может отмечаться дополнительное снижение систолического и диастолического АД на 7–8 мм рт. ст., что не является ограничением для совместного назначения Зидены и гипотензивных препаратов и, более того, в ряде случаев позволяет уменьшить дозу последних [23]. Как показано на практике, совместное назначение Зидены и альфа-адреноблокаторов безопасно и потенцирует эффекты обоих препаратов [23].

В целом Зидена® (уденафил) демонстрирует высокую эффективность и безопасность при лечении ЭД у пациентов с АГ.

У пациентов с АГ терапия уденафилом в таблетках (дозы 100 мг и 200 мг) была эффективной для лечения ЭД легкой и средней степени и приводила к статистически значимому улучшению эректильной функции, по результатам оценки IIEF, SEP и GAQ.

Относительно низкая частота нежелательных явлений при совместной терапии уденафилом и антигипертензивными препаратами свидетельствует о безопасности и хорошей переносимости препарата у пациентов с артериальной гипертензией.

Применение уденафила у пациентов с АГ не вызывает достоверного изменения систолического и диастолического давления в сравнении с плацебо в положении лежа и стоя.

Выбор ингибитора ФДЭ-5 с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности

Нитраты и ингибиторы ФДЭ-5

С точки зрения гемодинамики действие ингибиторов ФДЭ-5 напоминает действие нитратов.

При одновременном приеме с нитратами может возникнуть синергическая реакция со значительным снижением артериального давления.

Если у пациента есть необходимость периодически принимать нитраты, то выбирать, какой из ингибиторов ФДЭ-5 наиболее безопасен, не приходится, так как приступ стенокардии может возникнуть в любое время после приема этих лекарств или непосредственно во время полового акта, поэтому любые ингибиторы ФДЭ-5 противопоказаны.

Когда можно принимать нитраты после приема ингибиторов ФДЭ-5?

Принимать нитраты можно не ранее чем через 24 ч после приема оптимально действующих ингибиторов ФДЭ-5 и не ранее чем через 48 ч после приема тадалафила, т. е. у пациентов с ИБС предпочтение следует отдавать оптимально действующим ингибиторам ФДЭ-5.

Клиническая эффективность и безопасность Зидены (уденафила)

Зидена (уденафил) по своему фармакологическому действию аналогичен другим препаратам из группы ингибиторов ФДЭ-5 — силденафилу, варденафилу и тадалафилу.

Отличительная особенность уденафила — наибольшая селективность в отношении ФДЭ-5, по сравнению с другими ингибиторами.

Зидена демонстрирует высокую эффективность после первого приема препарата при любых формах эректильной дисфункции. Проведенные клинические исследования показали, что Зидена также эффективна и безопасна у пациентов с сахарным диабетом и АГ.

Обе дозы Зидены (100 и 200 мг) статистически достоверно по сравнению с плацебо повышали частоту успешных пенисаций, длительность сохранения эрекции и частоту успешных половых актов (оценивалось по опроснику IIEF, вопросы Q3 и Q4; опросник SEP, вопросы Q2 и Q3; опросник GAQ).

Прием пищи и алкоголя не влияет на эффективность действия Зидены, что не ограничивает пациентов в естественном поведении.

КамаСутраДоутра грех не попробовать!



инновационный препарат со множеством

- + Обеспечивает необходимую для эрекции твердость^{3,4}
- + Не обладает тестикулярной токсичностью^{1,2}
- + Высокий профиль безопасности в классе ингибиторов ФДЭ-5^{1,2}
- + Увеличивает аксиальную нагрузку на половой член^{3,4}
- + Обеспечивает полноценное начало, поддержание и окончание полового акта¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Зидена.

РУ ЛСР-006071/08, выдано 31.07.2008.

2. Shim H.J., Kim Y.C., Jang J.M. Subacute toxicities and toxicokinetics of DA-8159, a new phosphodiesterase type V inhibitor, after single and 4-week repeated oral administration in rats. Biopharm Drug Dispos. 2003; Dec, 24(9): 409–18.

3. Phase III clinical (double blind placebo-controlled) data with 164 ED subjects at 13 institutions in Korea.

4. Paick J.S., Kim S.W. The efficacy and Safety of Udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction. J. Sexual Medicine, 2008; 5: 946–953.

www.zydena.ru



ОАО «Валента Фармацевтика»

141101, Щелково-1, Московская область, ул. Фабричная, 2.
Тел.: (495) 933-48-62. Факс: (495) 933-48-63

РЕКЛАМА

Зидена хорошо переносится и удобна в применении. Благодаря высокой избирательности в отношении ФДЭ-5, обеспечивается повышенная безопасность, по сравнению с другими ингибиторами ФДЭ-5.

Таким образом, высокий профиль безопасности Зидены (уденафила) является отличительной особенностью препарата. Известно, что при применении других ингибиторов ФДЭ-5 отмечались достаточно часто случаи развития нарушения цветовосприятия и/или миалгии, а также головокружения, обусловленные гипотонией.

Основным фактором, который определяет профиль побочных эффектов при применении ингибиторов ФДЭ-5, является их селективность в отношении этого изофермента. В случае ингибиторов ФДЭ-5 селективность оценивается как соотношение сил воздействия на этот изофермент (IC₃₀) и других форм ФДЭ.

Уденафил является в 10000 раз более мощным ингибитором в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-1, ФДЭ-2, ФДЭ-3 и ФДЭ-4, которые локализируются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени и других органах.

Кроме того, уденафил в 700 раз активнее в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-6, обнаруженной в сетчатке и ответственной за цветовосприятие, что обуславливает отсутствие случаев нарушения цветовосприятия при приеме Зидены.

Уденафил не ингибирует ФДЭ-11, которые локализируются в поперечно-полосатых мышцах, яичках и легких, что обуславливает отсутствие случаев миалгии, болей в пояснице и проявлений тестикулярной токсичности при приеме Зидены (препарат не угнетает сперматогенез).

По данным нескольких многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, большинство нежелательных явлений (НЯ), зафиксированных у пациентов при применении уденафила, были выражены в легкой степени, разрешались самостоятельно и не требовали отмены препарата или лечения.

Наиболее распространенным НЯ у пациентов, принимавших уденафил, были приливы крови к лицу (более 10%), менее частыми (1–10%) являлись головная боль, диспепсия и конъюнктивная гиперемия. Случаев возникновения миалгии и нарушения цветовосприятия не отмечалось.

При сравнении групп пациентов, принимавших уденафил и плацебо, между этими группами не наблюдалось клинически значимых различий в результатах лабораторных исследований, основных показателях жизнедеятельности организма, данных физикального обследования, а также показателях ЭКГ.

Когда можно принять ингибитор ФДЭ-5 после нитрата

После прекращения приема нитратов пациент может начать терапию ингибиторами ФДЭ-5 без угрозы для его здоровья и жизни, по истечении промежутка времени, соответствующего пятикратному периоду полувыведения препарата, что может составить 5 дней.

Быть или не быть?

Лекарственные средства из группы ингибиторов ФДЭ-5 в настоящее время являются препаратами выбора в лечении ЭД, не оказывая клинически значимого действия на различные гемодинамические показатели у здоровых мужчин и страдающих ИБС, находящихся в состоянии компенсации основного заболевания.

Заключение

Природа создала универсальный фосфодиэстеразный механизм взаимосвязей биохимических процессов, обеспечивающих жизнедеятельность клетки и организма в целом. Свидетельством тому стали открытия последних десятилетий, показавшие возможность применения ингибиторов ФДЭ-5 при различных заболеваниях и патологических состояниях.

Эффективность ингибиторов ФДЭ-5 в отношении ЭД сопоставима, однако безопасность ингибиторов ФДЭ-5 в отношении сердечно-сосудистой системы может быть не одинакова.

Препаратами выбора у пациентов среднего и старшего возраста должны быть оптимально действующие препараты, с высоким профилем безопасности и отсутствием тестикулярной токсичности. ■

Литература

1. Reffellmann T., Kloner R.A. Therapeutic Potential of Phosphodiesterase 5 Inhibition for Cardiovascular Disease // *Circulation*. 2003; 15: 239–244.
2. Gross G.J. Sildenafil and Endothelial Dysfunction in Humans // *Circulation*. 2005; 111: 742–746.
3. Persson G. Five-year mortality in a 70-year-old urban population in relation to psychiatric diagnosis, personality, sexuality and early parental death // *Acta Psychiatrica Scand.* 1981; 64 (3): 244–253.
4. Davey Smith G., Frankel S., Yarnell J. Sex and death: are they related? Findings from the Caerphilly Cohort Study // *BMJ*. 1997; 315 (7123): 1641–1644.
5. Moreira E. D., Bestane W. J., Bartolo E. B. et al. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in Santos, southeastern Brazil // *Sao Paulo Med J*. 2002; 120 (2): 49–54.
6. NIH Consensus Conference Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence // *JAMA*. 1993; 270 (1): 83–90.
7. Robinson S. D., Ludlam C. A., Boon N. A., Newby D. E. Phosphodiesterase type 5 inhibition does not reverse endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease // *Heart*. 2006; 92 (2): 170–176.
8. Cheitlin M. D., Hutter A. M., Brindis R. G. et al. ACC/AHA Expert Consensus Document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease // *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 273–282.
9. Hackman A. M., Lackner T. E. Pharmacotherapy for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension During the Past 25 Years // *Pharmacotherapy*. 2006; 26 (1): 68–94.
10. Dorfmueller P., Humbert M., Capron F., Muller K. M. Pathology and aspects of pathogenesis in pulmonary arterial hypertension // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2003; 20: 9–19.
11. Michelakis E. D. The role of the NO axis and its therapeutic implications in pulmonary arterial hypertension // *Heart Fail Rev*. 2003; 8: 5–21.
12. Lepore J. J., Maroo A., Bigatello L. M. et al. Hemodynamic Effects of Sildenafil in Patients With Congestive Heart Failure and Pulmonary Hypertension // *Combined Administration With Inhaled Nitric Oxide*. Chest. 2005; 127: 1647–1653.
13. Sastry B. K., Narasimhan C., Reddy N. K., Raju B. S. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study // *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1149–1153.
14. Aldashev A. A., Kojonazarov B. K., Amatov T. A. et al. Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension // *Thorax*. 2005; 60: 683–687.
15. Maurice D. H., Palmer D., Tilley D. G. et al. Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Activity, Expression, and Targeting in Cells of the Cardiovascular System // *Mol Pharmacol*. 2003; 64: 533–546.
16. Giordano D., De Stefano M. E., Citro G., Modica A., Giorgi M. Expression of cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5) in mouse tissues and cell lines using an anti-body against the enzyme amino-terminal domain // *Biochim Biophys Acta*. 2001; 1539 (1–2): 16–27.
17. Jakob G., Mair J., Pichler M., Puschendorf B. Ergometric testing and sensitivity of cyclic guanosine 3,5-monophosphate (cGMP) in diagnosing asymptomatic left ventricular dysfunction // *B Heart J*. 1995; 73 (2): 145–150.
18. Nichols J. R., Gonzalez N. C. Increase in myocardial cell cGMP concentration in pressure-induced myocardial hypertrophy // *J Mol Cell Cardiol*. 1982; 14: 181–183.
19. Takimoto E., Champion H. C., Li M., Belardi D. et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5 A prevents and reverses cardiac hypertrophy // *Nature Medicine*. 2005; 11: 214–222.
20. Tseng C. J., Liu H. Y., Lin H. C. et al. Cardiovascular effects of nitric oxide in the brain stem nuclei of rats // *Hypertension*. 1996; 27: 36–42.
21. Hare J. M., Givertz M. M., Creager M. A. et al. Increased sensitivity to nitric oxide synthase inhibition in patients with heart failure: potentiation of α -adrenergic inotropic response // *Circulation*. 1998; 32: 955–963.
22. Waldman S. A., Murad F. Cyclic GMP synthesis and function // *Pharmacol Rev*. 1987; 39: 163–196.
23. The efficacy and safety of udenafil [Zydena] for the treatment of erectile dysfunction in hypertensive men taking concomitant antihypertensive agents. *J Sex Med*. 2009 Nov; 6(11): 3166–76. Epub 2009 Aug 17.

Артериальная гипертензия

у ребенка с фибромускулярной дисплазией, первично трактовавшейся как неспецифический аортоартериит.
Клиническое наблюдение

Г. А. Лыскина, доктор медицинских наук, профессор

Ю. О. Костина

Е. В. Успенская, кандидат медицинских наук

Г. М. Рабиева

А. Б. Степаненко, доктор медицинских наук

Первый МГМСУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: неспецифический аортоартериит, гипотензивная терапия, поражение аорты, фибромускулярная дисплазия, перемежающаяся хромота.

Неспецифический аортоартериит (НАА) — заболевание из группы системных васкулитов, характеризующееся поражением аорты и отходящих от нее сосудов, с развитием деструктивно-продуктивного сегментарного аортита и субаортального панартериита, который приводит к деформации сосудистого просвета и, следовательно, к ишемическим расстройствам. Заболевание встречается как в молодом, так и в детском возрасте, начинается чаще в возрасте от 10 до 20 лет, преимущественно болеют лица женского пола [1–3].

Относительная редкость данной патологии становится одним из факторов, определяющим сложность и несвоевременность ее диагностики, неадекватность лечения, что приводит к ранней инвалидизации и высокому риску развития жизнеугрожающих осложнений у больных с НАА [4].

НАА клинически характеризуется сменой двух стадий (фаз) течения: острой и хронической. В острой фазе преобладает общевоспалительный синдром: возможно повышение температуры тела, сосудистые боли, значительное увеличение СОЭ, гипохромная анемия и увеличение уровня С-реактивного белка. Характер клинических проявлений зависит от преимущественной локализации сегментарного поражения артериального

русла [5]. В случае поражения почечных артерий развивается артериальная гипертензия ренального генеза и тогда наибольшие трудности представляет собой дифференциальная диагностика НАА с врожденными сосудистыми дисплазиями.

Представляем клиническое наблюдение фибромускулярной дисплазии, диагностированной у девочки 8 лет, которая первично трактовалась как НАА.

Клиническое наблюдение. Пациентка К., 8 лет поступила в стационар с жалобами на подъемы артериального давления (АД) максимально до 220 и 90 мм рт. ст., периодические головные боли.

Из анамнеза жизни известно, что девочка от второй беременности, протекавшей на фоне анемии и угрозы прерывания в первом триместре, первых срочных родов. Родилась с массой 2800 г, длиной 50 см, находилась на грудном вскармливании до 5 месяцев. В психомоторном развитии не отставала. Вакцинирована по календарю. Реакция Манту отрицательная. После двух лет 5–6 раз в год болела ОРВИ, дважды ангиной, перенесла ветряную оспу. Наследственность отягощена по линии отца: дед умер от разрыва аневризмы артерии головного мозга. Аллергологический анамнез: аллергическая сыпь на антибиотики цефалоспоринового ряда.

Анамнез заболевания: впервые в возрасте 5 лет у девочки отмечался эпизод болей в правом тазобедренном суставе. По месту жительства диагноз трактовался как ювенильный хронический артрит.

При обследовании воспалительной активности не выявлено. Получала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутривенное введение глюкокортикоидов, антибактериальную терапию, на фоне чего болевой синдром купировался. В дальнейшем артралгии не беспокоили. В 6,5 лет, при случайном измерении АД (в семье появился тонометр), выявлено его повышение до 190 и 100 мм рт. ст. Ребенок обследован в хирургическом стационаре, где по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) и рентгеноконтрастной компьютерной томографии выявлен стеноз левой почечной артерии до 70%. Несмотря на проводимую гипотензивную терапию (Норваск, Карведилол, Арифон), цифры АД сохранялись высокими. Через год при ангиографическом исследовании выявлен сегментарный стеноз проксимального отдела левой почечной и верхней брыжеечной артерий — заподозрен НАА. По результатам обследования в ревматологическом стационаре диагноз НАА был подтвержден, но базисная терапия не назначена в связи с отсутствием лабораторной активности. В качестве лечения девочка получала только гипотензивные средства без значимого эффекта. При повторной УЗДГ через 6 месяцев выявлены признаки гемодинамически значимого стеноза аорты в области отхождения от нее висцеральных ветвей (начальных отделов чревного ствола, верхней брыжеечной и обеих почечных артерий — не менее 70%). С учетом сохраняющейся и торпидной к стандартной терапии

артериальной гипертензии, девочке была выполнена попытка баллонной ангиопластики левой почечной артерии без эффекта: сохранялись высокие цифры АД: днем до 200 и 100 мм рт. ст., ночью — до 170 и 90 мм рт. ст. Направлена в УДКБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова для верификации диагноза и лечения.

При поступлении состояние средней тяжести за счет артериальной гипертензии. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, девочка астенического телосложения. При аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны звучные, акцент II тона над легочной артерией, выслушивается систолический сосудистый шум над областью обеих сонных артерий, подключичных, позвоночных артерий, в проекции брюшной аорты, почечных и бедренных артерий. Пульс симметричный, достаточного наполнения. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 96 ударов в минуту; АД на левой руке 180/90 мм рт. ст., на правой — 170/70 мм рт. ст. При лабораторном обследовании воспалительной активности, характерной для острой фазы НАА (повышение уровня СОЭ, С-реактивного белка, гиперфибриногенемия), не выявлено. По данным суточного мониторинга АД — признаки артериальной гипертензии систолического характера.

При инструментальном исследовании отмечаются доплерографические признаки стенозирования верхней брыжечной артерии, чревного ствола и левой почечной артерии — то есть картина стеноза практически всех висцеральных ветвей брюшной аорты. Наряду с этим, при УЗДГ ветвей дуги аорты и магистральных артерий нижних конечностей, отмечаются признаки изменения кровотока со стенотическим спектром, утолщение комплекса «интима-медиа», нечеткость контуров, нарушение дифференцировки слоев стенок обеих сонных артерий, стеноза правой общей бедренной артерии (ОБА) до 50%, стеноза левой ОБА до 30%. Таким образом, у ребенка подтвержден распространенный характер поражения аорты и ее ветвей.

Учитывая несоответствие между обширным характером поражения аорты и ее ветвей и полным отсутствием воспалительной активности на протяжении двух лет наблюдения, в целях дифференциальной диагностики девочке была выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) всего тела, по результатам которой убедительных данных за наличие активного воспалительного процесса в стенках магистральных артерий не получено.

На основании жалоб, сведений наследственного анамнеза, клинко-лабораторных и инструментальных данных установлен диагноз: фибромускулярная дисплазия с поражением аорты, почечных артерий, верхней брыжечной артерии и чревного ствола; вазоренальная артериальная гипертензия. При консультации в РНЦХ им. Б. В. Петровского диагноз подтвержден и рекомендовано хирургическое лечение. 04.08.2010 года девочке было выполнено двустороннее аутовенозное аортопочечное протезирование, получено гистологическое подтверждение диагноза фибромускулярной дисплазии. Состояние ребенка после операции удовлетворительное, жалоб нет, АД 100 и 60 мм рт. ст., головные боли не беспокоят, в настоящее время в гипотензивной терапии не нуждается.

Фибромускулярная (фиброзно-мышечная) дисплазия — это гиперпластическое заболевание, обусловленное мутацией в гене коллагена III типа (135580, 2q31, COL3A1) и характеризующееся поражением артерий среднего и мелкого калибров. Наиболее часто поражаются почечные артерии, реже сонные артерии, однако возможно вовлечение в патологический процесс и сосудов конечностей (подвздошной и/или подключичной артерии), а также коронарных артерий. Как и НАА, данная патология возникает преимущественно у детей и молодых женщин. Впервые заболевание было описано в 1955 году Л. Маккормиком.

При фибромускулярной дисплазии может поражаться любой из слоев артериальной стенки — интима, медиа и адвентиция. Сужение просвета сосуда происходит в результате концентрического или эксцентрического отложения коллагена в просвете сосуда. При этом внутренняя эластическая мембрана утончается или фрагментируется. Патологический процесс проявляется мультифокальным, тубулярным или монофокальным стенозом артерий малого и среднего калибра. Более редкий тип поражения — в области интимы и периаартериально — чаще встречается у детей, и при этом заболевание носит быстропрогрессирующее течение.

Клинические проявления и осложнения зависят от локализации поражения: перемежающаяся хромота, артериальная гипертензия (вазоренального характера как проявление стеноза почечных артерий), нарушение мозгового кровообращения, развитие расслаивающей аневризмы аорты, инфаркт миокарда.

Правильный диагноз заболевания удастся поставить с помощью ангиографического исследования, магнитно-резонансной ангиографии — выявляя

характерные изменения в виде «нитки жемчуга», «четок»: утолщенные участки артерии с гиперплазией чередуются с менее измененными участками.

У 85% больных отмечают поражение меди в дистальном отделе основной почечной артерии и ее ветвей, что и обуславливает наиболее частое клиническое проявление фибромускулярной дисплазии — вазоренальную артериальную гипертензию, торпидную к стандартным схемам гипотензивной терапии. По данным различных авторов, фибромускулярная дисплазия почечных артерий занимает второе место (10–15%) в структуре реноваскулярной артериальной гипертензии (после ишемической болезни почек вследствие атеросклероза) [6].

В представленном клиническом наблюдении имеется классическая симптоматика поражения почечных артерий при фибромускулярной дисплазии в виде развития неконтролируемой стандартными схемами гипотензивной терапии вазоренальной артериальной гипертензии, первично трактовавшейся как НАА. Отсутствие общевоспалительного синдрома в дебюте заболевания и признаков лабораторной активности на протяжении всего периода наблюдения не позволило подтвердить диагноз НАА. В качестве нового дифференциально-диагностического метода исследования была использована позитронно-эмиссионная томография, позволившая объективно оценить отсутствие активного воспалительного процесса в стенках магистральных артерий. Попытка баллонной ангиопластики не привела к ожидаемому эффекту. Только проведенное двустороннее аутовенозное аортопочечное протезирование позволило купировать вазоренальную артериальную гипертензию. ■

Литература

1. Покровский А. В., Зотиков А. Е., Юдин В. И., Грязнов О. Г., Рахматуллаев Р. Р. Диагностика и лечение неспецифического аортоартериита. Руководство для практикующих врачей. М.: «ИРИСЪ», 2003.
2. Лыскина Г. А. Системные васкулиты. Детская ревматология. Руководство для врачей. Под ред. А. А. Баранова, Л. К. Баженовой. М.: Медицина, 2002; 221–270.
3. Al Ahrabi et al. Takayasu arteritis in children // *Pediatr Rheumatol*. 2008, Sep 28; 6: 7.
4. Johnston S. L., Lock R. G., Gompels M. M. Takayasu arteritis: a review // *J Clin Pathol*. 2002, July; 55 (7): 481–486.
5. Успенская Е. В. Клиника, лечение и исходы неспецифического аортоартериита у детей // Диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук. М., 2001.
6. Сиренко Ю. Н. Симптоматические формы артериальной гипертензии // Украинский медицинский журнал. Киев, 2008, 3 (65), с. 48–79.

Применение отечественного противовирусного препарата с позиций доказательной медицины

В. И. Петров*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

С. В. Недогода*, доктор медицинских наук, профессор

И. А. Ленева**, доктор биологических наук

* **Волгоградский медицинский университет, Волгоград**

** **ЦХЛС ВНИХФИ, Москва**

Ключевые слова: Арбидол, гемагглютинин, нейраминидаза, интерферон.

Пожалуй, ни один из отечественных лекарственных препаратов в последнее время не подвергался столь целенаправленной критике, которая апеллировала к доказательной базе его применения при гриппе. Многие специальные медицинские проблемы стали обсуждаться в средствах массовой информации. Поэтому представляется целесообразным профессионально и беспристрастно разобраться в сути проблемы.

Прежде всего, необходимо вспомнить основы общей и клинической фармакологии, согласно которым лекарственный препарат может влиять на этиологическую, патогенетическую и симптоматическую составляющие заболевания. Поэтому применение Арбидола при гриппе целесообразно рассматривать именно с этих позиций, добавив к ним анализ качества ранее проведенных клинических исследований с позиций доказательной медицины и оценку не только эффективности, но и безопасности препарата.

Влияние на этиологию заболевания

Возбудителем гриппозной инфекции является вирус гриппа, который относится к оболочечным РНК-содержащим вирусам с негативным геномом. Внутри вириона находятся 8 сегментов РНК, связанных с белками полимеразного комплекса и белком нуклеокапсидом. Внутреннюю сторону липид-

ной мембраны вируса выстилает основной структурный мембранный белок М1, в нее же погружен формирующий ионные каналы М2-белок. Снаружи в липидную мембрану вируса погружены два поверхностных гликопротеида вируса гриппа — гемагглютинин (НА) и вирусный фермент нейраминидаза (НА), которые обуславливают необычную исключительную изменчивость вируса гриппа [1]. В репродуктивном цикле вируса гриппа, который продолжается в течение 6–8 часов в клетках верхнего и нижнего респираторного тракта, выделяют ранние и поздние стадии. На ранних стадиях происходит адсорбция вируса на клеточной поверхности и проникновение вируса в клетку. После связывания НА с клеточными рецепторами вирус попадает в эндосомы, где происходит слияние липидной мембраны вируса с мембранами эндосом. В эндосомах пониженное значение pH активирует формируемые М2-белком ионные каналы, работа которых приводит к освобождению рибонуклеопротеида вируса от покрывающего его М1-белка, освобождению вирусного генома и началу транскрипции. К поздним стадиям относят первичную и вторичную транскрипцию, трансляцию и сборку вириона на клеточной поверхности, приводящую к образованию зрелых вирусных частиц и дальнейшему освобождению их из клетки. На этих стадиях вирусной репродукции важную роль играет фермент вируса гриппа нейраминидаза, который расщепляет нейраминидазный компонент сиаловой кислоты рецепторов гемагглютинина эпителиальных клеток респираторного тракта, помогая

освобождению из клеток вновь образованных вирусных частиц и инфицированию ими новых клеток [1]. По определению экспертов Food and Drug Administration, США, противовирусными могут быть названы только препараты, оказывающие непосредственное прямое воздействие на репликацию вируса, т. е. действие этих препаратов направлено на определенную вирусспецифическую мишень в цикле размножения вируса [2, 3]. Мишенью действия противогриппозных препаратов адамантанового ряда (амантадин и римантадин) является М2-белок вируса гриппа [4, 5]. Функцию вирусного фермента нейраминидазы блокируют противогриппозные препараты осельтамивир и занамивир [1]. Вирусспецифической мишенью действия Арбидола в цикле вирусной репродукции является поверхностный белок вируса гриппа НА. Арбидол, взаимодействуя с НА, приводит к изменению его пространственной структуры, результатом чего является невозможность проникновения вируса внутрь клеток [6–7]. Важнейшим показателем прямого противовирусного действия препарата является его способность или способность его метаболитов подавлять репродукцию вируса в клетках, которая численно выражается в значении ингибиторной концентрации 50 (ИК₅₀ — концентрация препарата, ингибирующая размножение вируса на 50%). Важно отметить, что эффективность препарата с выявленной противовирусной активностью в культуре клеток проявляется на уровне организма только в том случае, если порядок концентраций, вызывающих подавление вирусов в культуре кле-

Таблица 1

Влияние Арбидола и других препаратов для лечения гриппа на вирусспецифические мишени в цикле репликации вируса, показатель ИК₅₀ и терапевтическая концентрация препаратов в крови и тканях, к которым тропен вирус гриппа

Препарат	Специфическая мишень	На какие подтипы вируса действует	ИК ₅₀	Концентрация в крови
Арбидол	НА	Вирусы гриппа А и В	3–12 мкг/мл [8–15]	0,4–4 мкг/мл [23–27]
Ингавирин	Не идентифицирована	Вирусы гриппа А и В	> 200 мкг/мл [12, 15, 16]	Не определяется
Римантадин	M2	Вирусы гриппа А	0,5–5 мкг/мл [12, 15, 17]	0,25–0,65 мкг/мл [17, 28–30]
Занамивир	NA	Вирусы гриппа А и В	1–50 мкМ [18–21]	50–100 нМ [31–33]**
Осельтамивир	NA	Вирусы гриппа А и В	1–42 мкМ* [20–22]	~100 нМ [34–36]

* Концентрации препарата, подавляющие репродукцию вируса гриппа в культуре клеток;
 ** содержание в легких, тканях респираторного тракта.

ток, достигается в плазме крови людей или в местах локализации размножения вируса (например, в случае гриппозной инфекции в клетках респираторного тракта, тканях

легких и др.) [2, 3]. Фармакокинетические исследования показали, что концентрации всех признанных этиотропных противовирусных препаратов в крови сравнимы с их

концентрациями, необходимыми для подавления вирусной репродукции в культуре клеток.

Анализ данных, представленных в таблице, позволяет сделать однозначный вывод о том, что Арбидол отвечает всем стандартным международным требованиям, предъявляемым к противовирусным препаратам. Необходимо особенно отметить, что эти данные были получены в различных отечественных и зарубежных исследовательских центрах.

Влияние Арбидола и других препаратов для лечения гриппа на показатели иммунной системы

Арбидол оказывает иммуномодулирующее действие, приводя к повышению общего количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Нормализация данных показателей наблюдалась у пациентов с исходно сниженным числом CD3- и CD4-клеток, а у лиц с нормальным функционированием клеточного звена иммунитета практически отсутствовали изменения количества

Таблица 2

Влияние на риск развития заболевания и его осложнений, а также его клиническую симптоматику у детей

Препарат	Снижение риска развития ОРВИ/гриппа	Снижение риска развития осложнений при ОРВИ/гриппе	Влияние на общую продолжительность заболевания при ОРВИ/гриппе	Сокращение продолжительности симптомов (лихорадка, интоксикация, катаральные симптомы)
Арбидол	Сезонная профилактика: в 1,2–4,4 [37] Постконтактная профилактика: на 85,1% [39]	Острый бронхит, пневмония, отит — в 4 раза [37–38]	2,7–4,7 дня в зависимости от категории детей [37, 39]	1,1–3,6 дня [40]
Ингавирин	–	–	–	–
Римантадин	–	–	–	–
Занамивир	Сезонная профилактика: на 83% [43] Постконтактная профилактика: на 80% [41]	На 58% у детей ≤ 12 лет [44]	1 день [42, 43]	1–2,5 дня [44, 46]
Осельтамивир	Сезонная профилактика: 89% [43] Постконтактная профилактика: на 80% [41]	Средний отит на 44% [47], пневмония на 53% [48]	1,5–3,1 дня [47, 45]	1–1,5 дня [47]

Таблица 3

Влияние на риск развития заболевания и его осложнений, а также его клиническую симптоматику у взрослых

Препарат	Снижение риска развития ОРВИ/гриппа/сезонная профилактика	Снижение риска развития осложнений (бронхит, пневмония) при ОРВИ/гриппе	Уменьшение общей продолжительности заболевания при ОРВИ/гриппе	Уменьшение продолжительности симптомов (лихорадка, интоксикация, катаральные симптомы)
Арбидол	Сезонная профилактика: на 68,7% [37, 49] Постконтактная профилактика: на 86,3% [37, 49]	–	1,7–2,65 дня [37, 49]	1,3–2,3 дня [37, 49]
Ингавирин	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Римантадин	Сезонная профилактика: на 78,2% Постконтактная профилактика: на 90,3% [17]	В 2–9,6 раза [17]	1,6–3 [17]	1,6–3 дня [17]
Занамивир	Сезонная профилактика: 69% Постконтактная профилактика 81% [50, 52]	На 43% [53]	1–2,5 дня [50]	1,5 дня [42]
Осельтамивир	Сезонная профилактика: 87% Постконтактная профилактика: 84–89% [50, 52]	На 67% [51]	1–2 дня [50]	Кашель на 43% Лихорадка на 57% Миалгия на 42% [54]

Т-лимфоцитов и Т-хелперов. При этом применение Арбидола не ведет к существенному снижению абсолютного числа Т-супрессорных лимфоцитов — таким образом, стимулирующая активность препарата не связана с угнетением функции супрессорных клеток. Арбидол в опытах *in vitro* и *in vivo* оказывает активирующее действие на фагоцитарную функцию перитонеальных макрофагов. Так, препарат увеличивает фагоцитарное число (ФЧ) на 123%, фагоцитарный индекс (ФИ) на 221% и макрофагальную активность (МФА) на 176%. Этот эффект является одним из важнейших механизмов защиты организма от инфекции. Предполагается, что активирующими стимулами для фагоцитарных клеток явились цитокины и, в частности, интерферон, продукция которого усиливается под воздействием препарата. Увеличивается также содержание натуральных киллеров — НК-клеток, что позволяет характеризовать препарат как индуктор активности естественных киллеров. Таким образом, наличие у Арбидола иммуномодулирующей активности в отношении различных звеньев иммунитета предотвращает появление вторичной инфекции и развитие обострений хронических заболеваний, имеющих у пациентов [60–63].

Уровни доказательности

Таблица 4

Уровень	Терапия/профилактика, этиология/риск
1a	Систематические обзоры (с однородностью) Рандомизированные клинические испытания (РКИ)
1b	Отдельные РКИ (с узким доверительным интервалом)
1c	Исследования по типу «Все или ничего»
2a	Систематические обзоры (с однородностью) когортных исследований
2b	Отдельные когортные исследования (включая низкокачественные РКИ, например, < 80% follow-up, то есть 20% выбывания)
2c	Outcomes Research. Экологические исследования
3a	Систематические обзоры (с однородностью) исследований по типу случай-контроль
3b	Отдельные исследования типа случай-контроль
4	Серии случаев (и низкокачественные когортные и исследования случай-контроль)
5	Мнение экспертов без точной критической оценки или основанные на данных физиологии

Осельтамивир и **занамивир** не обладают иммуномодулирующими свойствами. Осельтамивир не влияет на образование противогриппозных антител, в том числе на выработку антител в ответ на введение инактивированной вакцины против гриппа. Существуют данные, что лечение озельтамивиром позволяет значительно снизить уровень интерлейкина 6 (ИЛ-6) и ФНО-

альфа — маркеров воспалительного ответа на инфекционное заболевание по сравнению с плацебо [64–65].

Ингавирин оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона: вызывает повышение содержания интерферона в крови до физиологической нормы, стимулирует и нормализует сниженную альфа-

Таблица 5

Оценка качества проведенных клинических исследований по наиболее важным формальным критериям

Критерий оценки	Клиническое изучение профилактической эффективности противогриппозного препарата Арбидол	Исследование профилактической эффективности Арбидола в эпидемии гриппа 1988 г.	Клиническое испытание у взрослых в качестве профилактического противогриппозного средства нового химиопрепарата Арбидол
Количество участников исследования	240	804	2012
Сформулирована ли цель исследования?	Да	Да	Да
Есть ли определение основных понятий?	Нет	Да	Нет
Валидны ли основные понятия?	–	Да	–
Сформулирована ли гипотеза исследования изначально?	Нет	Нет	Нет
Сформулированы ли критерии оценки эффективности вмешательства?	Нет	Нет	Да
Представлен ли дизайн исследования?	Да	Да	Нет
Позволяет ли дизайн исследования достичь поставленных целей?	Да	Да	–
Есть группы сравнения?	Да	Да	Да
Наличие рандомизации	Да	Да	Да
Валидны ли методы оценки эффективности вмешательства?	Да	Да	Да
Есть ли критерии включения?	Да	Да	Да
Есть ли критерии исключения?	Нет	Нет	Да
Репрезентативна ли выборка?	Да	Да	Да
Обоснованы ли выводы?	Да	Да	Да
Суммарное количество баллов	9	11	9
Максимальное количество баллов 14.			

Таблица 6

Оценка качества проведенных клинических исследований по наиболее важным формальным критериям

Критерий оценки	Эффективность и безопасность применения препарата Арбидол при гриппе	Многоцелевое рандомизированное двойное слепое параллельное клиническое исследование лечебной эффективности препарата Арбидол
Количество участников исследования	232	213
Сформулирована ли цель исследования?	Да	Да
Есть ли определение основных понятий?	Нет	Нет
Валидны ли основные понятия?	–	–
Сформулирована ли гипотеза исследования изначально?	Нет	Нет
Сформулированы ли критерии оценки эффективности вмешательства?	Да	Да
Представлен ли дизайн исследования?	Да	Да
Позволяет ли дизайн исследования достичь поставленных целей?	Да	Да
Есть группы сравнения?	Да	Да
Наличие рандомизации	Да	Да
Валидны ли методы оценки эффективности вмешательства?	Да	Да
Есть ли критерии включения?	Да	Да
Есть ли критерии исключения?	Да	Да
Репрезентативна ли выборка?	Да	Да
Обоснованы ли выводы?	Да	Да
Суммарное количество баллов	11	11
Максимальное количество баллов 14.		

интерферон-продуцирующую способность лейкоцитов крови, стимулирует гамма-интерферон-продуцирующую способность лейкоцитов. Вызывает генерацию цитотоксических лимфоцитов и повышает содержание НК-клеток. Противовоспалительное действие обусловлено подавлением продукции ключевых провоспалительных цитокинов, снижением активности миелопероксидазы [56].

Влияние на риск развития заболевания и его осложнений, а также его клиническую симптоматику

В табл. 3 и 4 представлены данные о влиянии Арбидола и других противовирусных препаратов на риск развития и течение ОРВИ и гриппа, а также их осложнений в различных возрастных группах.

Как видно из табл. 2 и 3, Арбидол не уступает по своей профилактической и терапевтической эффективности существующим

противовирусным препаратам, а часто превосходит их.

Клинические исследования по Арбидолу с позиций доказательной медицины

В настоящее время выделяют несколько уровней доказательности исследования, которые обозначают цифрами (от 3 до 5–7), и чем она меньше, тем большую достоверность имеют данные исследования. Сами исследования могут быть разделены на три категории по уровню доказательности (максимальная I категория):

- I категория — к ней относятся хорошо спланированные, крупные, рандомизированные, контролируемые исследования, данные метаанализа или систематических обзоров;
- II категория — к ней относятся когортные исследования и исследования типа случай-контроль;
- III категория — к ней относятся неконтролируемые исследования и консенсусы специалистов.

Практические рекомендации по диагностике и лечению базируются как на результатах исследований, так и на экстраполяции этих данных. С учетом этого обстоятельства рекомендации подразделяются на несколько уровней, которые принято обозначать латинскими буквами — A, B, C, D, E (табл. 4).

Рекомендации уровня A базируются на результатах исследований, относимых к I категории доказательности и, следовательно, отличаются наиболее высоким уровнем достоверности. Достоверность рекомендаций уровня B также довольно высока — при их формулировании используются материалы исследований II категории или экстраполяции исследований I категории доказательности. Рекомендации уровня C базируются на основании неконтролируемых исследований и консенсусов специалистов (III категории доказательности) или содержат экстраполяции рекомендаций I и II категории.

Качество самих публикаций по исследованиям в настоящее время рекомендуется оценивать с использованием вопросника Джадада, в котором максимальная оценка составляет 5 баллов.

Очевидно, что для противовирусного препарата, применяемого при гриппе, необходимо выделить две группы клинических исследований, оценивающих его профилактическую и терапевтическую эффективность.

Исследования по профилактической эффективности Арбидола

В настоящее время существует 18 отечественных публикаций о профилактической эффективности Арбидола во время эпидемии гриппа. Нами для анализа были отображены три официальных отчета о клинических исследованиях препарата, поскольку именно эти исследования стали правовой основой для последующего применения и дальнейшего изучения препарата.

- *Клиническое изучение профилактической эффективности противогриппозного препарата Арбидол (приложение 1).* Данное исследование описано как рандомизированное, с использованием идентичного плацебо — +2 балла по вопроснику Джадада.

- *Исследование профилактической эффективности Арбидола в эпидемию гриппа 1988 г. (приложение 2).* Данное исследование описано как рандомизированное, двойное слепое, с использованием идентичного плацебо и указанием числа выбываний пациентов из исследуемых групп — +4 балла по вопроснику Джадада.

- *Клиническое испытание у взрослых в качестве профилактического противогриппозного средства нового химиопре-*

Таблица 7

Частота побочных эффектов при применении Арбидола и других противовирусных препаратов

Препарат	ЖКТ	ЦНС	Дыхательная система	Аллергические реакции	Другие
Арбидол [55]				Аллергические реакции	
Ингавирин [56]				Аллергические реакции	
Римантадин [17, 57]	Тошнота, потеря аппетита 1–3%, сухость слизистой оболочки полости рта 2%, анорексия 2%, тошнота 2%, гастралгия 1%	Снижение способности к концентрации внимания 2%, бессонница 3%, головокружение 2%, головная боль 1%, нервозность 2%, чрезмерная утомляемость 1%			
Занамивир [59]			Бронхоспазм, затруднение дыхания, менее 1/10 000	Сыпь, крапивница, отек лица, гортани 1/10 000	
Осельтамивир [54, 58]	Тошнота 10%, рвота 9% диарея 5,5%, боль в животе	Бессонница 1%, головокружение 0,9%, головная боль 1,5% слабость, чувство усталости	Заложенность носа 0,6%, кашель 0,9%		Боль в горле 0,8%

парата Арбидол (приложение 3). Данное исследование описано как рандомизированное (использовались таблицы случайных чисел), двойное слепое, с использованием идентичного плацебо — +4 балла по вопросу Джадада.

В табл. 5 представлены результаты оценки качества проведенных клинических исследований по наиболее важным формальным критериям. Как видно из них, набранное количество баллов колебалось от 64% до 78% от максимально возможного результата (в среднем 68%). По вопроснику Джадада средний балл анализируемых исследований составил 3,3 балла из максимально возможных 5 баллов. Таким образом, проведенный анализ позволяет сделать однозначный вывод о том, что по большинству оцениваемых критериев качественно проведенного клинического исследования работы по профилактической активности Арбидола находятся на уровне значительно выше среднего. Обращает на себя внимание, что 2 из 3 исследований по вопроснику Джадада набрали почти максимальное количество баллов.

Сами же исследования профилактической эффективности Арбидола относятся к исследованиям I категории с уровнем не ниже 1b.

Исследования терапевтической эффективности Арбидола

В настоящее время существует 17 отечественных и 3 зарубежные публикации о терапевтической эффективности Арбидола при ОРВИ и гриппе. Нами для исследования были отобраны 2 публикации о клиническом исследовании препарата при гриппе.

• *Эффективность и безопасность применения препарата Арбидол при гриппе (при-*

ложение 4). Данное исследование описано как рандомизированное (использовались таблицы случайных чисел), двойное слепое — +3 балла по вопросу Джадада.

• *Многоцелевое рандомизированное двойное слепое параллельное клиническое исследование лечебной эффективности препарата Арбидол (приложение 5).* Данное исследование описано как рандомизированное (использовались таблицы случайных чисел), двойное слепое — +3 балла по вопросу Джадада.

В табл. 6 представлены результаты оценки качества проведенных клинических исследований по наиболее важным формальным критериям. Как видно из них, набранное количество баллов колебалось от 71% до 78% от максимально возможного результата (в среднем 5%). По вопроснику Джадада средний балл анализируемых исследований составил 3 балла из максимально возможных 5 баллов. Таким образом, проведенный анализ позволяет сделать однозначный вывод о том, что по большинству оцениваемых критериев качественно проведенного клинического исследования работы по терапевтической эффективности Арбидола также находятся на уровне значительно выше среднего.

Сами же исследования по терапевтической эффективности Арбидола относятся к исследованиям I категории с уровнем не ниже 1b.

Безопасность профилактики и терапии Арбидолом

Одним из наиболее важных критериев для широкого применения препарата в популяции является не только его профилактическая и терапевтическая эффективность, но и безопасность применения.

К проанализированным выше исследованиям необходимо добавить результаты еще двух двойных слепых исследований Арбидола, выполненных в Китае (приложение 4 и 5).

Как видно из представленных данных, Арбидол обладает минимальным количеством побочных эффектов, что повышает приверженность к терапии пациентов, а для врачей делает возможным «популяционное» назначение препарата.

Обсуждение результатов

Широкое применение в России и включение в список жизненно важных лекарственных средств оригинального отечественного этиотропного противовирусного препарата Арбидол, предназначенного для лечения и профилактики гриппа А и В, а также других ОРВИ базируется на убедительных данных, которые отвечают требованиям доказательной медицины. Противовирусная активность и механизм вирусспецифического действия Арбидола убедительно доказана в многочисленных доклинических исследованиях, выполненных не только в ведущих научных центрах России, но также США, Великобритании, Австралии, Франции, Китая и других стран. В клинических исследованиях по профилактической и терапевтической эффективности Арбидола участвовали соответственно более 12 400 и 1400 лиц.

Анализ публикаций по применению Арбидол позволяет сделать вывод о том, что в настоящее время препарат хорошо изучен, имеет обоснованно высокую степень доказательности применения и в дальнейшем не требуется доказывать уже ранее доказанную высокую эффективность и безопасность применения. ■

Приложения

Приложение 1

Раздел документа	Описание
Название и абстракт	Клиническое изучение профилактической эффективности противогриппозного препарата Арбидол. Исследование проводилось Ленинградским научно-исследовательским институтом эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Отчет 1984–1985 гг.
МЕТОДЫ (рандомизированное плацебо-контролируемое сравнительное с римантадином КИ)	
Участники	Критерии включения: наличие первичного больного гриппом в очаге
Вмешательства	В эпидемию гриппа В 1984 г.: - Группа (48 чел.) Арбидол 200 мг 1 раз в день, 5 дней. - Группа (82 чел.) плацебо Арбидола, по схеме, аналогичной схеме Арбидола В эпидемию гриппа А/Н3N2 1985 г.: - Группа (36 чел.) Ремантадин по схеме, аналогичной схеме Арбидола. - Группа (33 чел.) плацебо Арбидола, по схеме, аналогичной схеме Арбидола.
ЦЕЛИ	
Исходы	I. Заболеваемость в течение 3 периодов: - за неделю до химиопрофилактики; - в период химиопрофилактики; - в течение недели после химиопрофилактики. II. Индекс эффективности III. Коэффициент эффективности
Размер выборки	240 человек
Рандомизация	Использовалась, генерация последовательности случайных чисел
Утаивание распределения	Нет данных
Выполнение	Нет данных
Ослепление	Есть указание, что препараты были зашифрованы
Статистические методы	Нет данных
РЕЗУЛЬТАТЫ	
«Поток участников»	Проводился анализ согласно распределению в группы у 240 человек. Нет данных о количестве выбывших из исследования пациентов.
«Набор участников»	Набор участников происходил в 1984–1985 гг., по данным регистрации первичных больных гриппом в семейных очагах
Характеристики участников	Нет данных
Количество проанализированных случаев	240 из 240 случаев
Исходы и оценка	1984 г.: - Группа Арбидола: из 48 взрослых, контактировавших с 21 больным гриппом, заболел 1 человек, заболеваемость 2,1 на 100 человек. - Группа плацебо: из 82 взрослых, контактировавших с 43 больными гриппом, заболело 13 человек, заболеваемость 15,8 на 100 человек. ИЭ Арбидола в сравнении с плацебо 7,3 ($P < 0,01$) КЭ Арбидола 86,3 ($P < 0,01$) 1985 г.: - Группа Арбидола: из 36 взрослых, контактировавших с 20 больными гриппом, заболел 1 человек, заболеваемость 2,7 на 100 человек. - Группа римантадина: из 41 взрослого, контактировавшего с 24 больными гриппом, заболели 5 человек, заболеваемость 12,2 на 100 человек. - Группа плацебо: из 33 взрослых, контактировавших с 20 больными, заболело 6 человек, заболеваемость 18,2 на 100 человек. ИЭ Арбидола в сравнении с плацебо 6,7 ($P < 0,01$) КЭ Арбидола 85,1 ($P < 0,01$) ИЭ Арбидола в сравнении с ремантадином 4,5 КЭ 77,8 ($P < 0,01$)
Дополнительный анализ	–
Неблагоприятные события	Нет данных
Интерпретация	Результаты исследования свидетельствуют о превосходстве Арбидола над плацебо и римантадином при профилактике гриппа в семейных очагах гриппа А и В. В исследовании не указаны критерии включения и исключения пациентов, не описаны схемы назначения препаратов сравнения
ОБСУЖДЕНИЕ	
Обобщаемость	В отчете не представлена характеристика участников исследования (пол, возраст, вредные привычки, тяжесть заболевания и др.), что не позволяет определить популяцию для использования данных исследования.

Приложение 2

Раздел документа и тема	Описание
Название и абстракт	Клиническое изучение профилактической эффективности Арбидола в эпидемию гриппа 1988 г. Исследование проводилось ЛенНИИЭМ им. Пастера и Военно-медицинской академией
ВВЕДЕНИЕ (обоснование)	
МЕТОДЫ (рандомизированное плацебо-контролируемое сравнительное с римантадином КИ)	
Участники	804 человека. Критерии включения — здоровые люди мужского пола от 18 до 19 лет
Вмешательства	Пять групп: • Арбидол 0,2 г однократно в неделю 20 дней, курсовая доза — 6 табл., 156 чел. • Арбидол 0,1 г 2 раза в день, однократно в неделю 20 дней, курсовая доза — 6 табл., 170 чел. • Арбидол 0,1 г в день, 20 дней, курсовая доза — 20 табл., 175 чел. • Римантадин 1 табл. В день, 20 дней, курсовая доза — 20 табл., 160 чел. • Плацебо 20 дней, курсовая доза — 20 табл., 143 чел.
Цели	Изучение профилактической эффективности гриппа в эпидемию гриппа по сравнению с римантадином и плацебо
Исходы	• Число заболевших после 20-дневного профилактического курса. • Число заболевших после дополнительного 10-дневного профилактического курса
Размер выборки	804 человека
Рандомизация	Использовалась, генерация последовательности случайных чисел
Утаивание распределения	Нет данных
Выполнение	Нет данных
Ослепление	Есть данные о раздаче плацебо в группах 1 и 2 в промежутках между приемом препарата
Статистические методы	Нет данных
РЕЗУЛЬТАТЫ	
«Поток участников»	Проводился анализ «согласно протоколу» (регулярно принимавшие препарат пациенты были включены в анализ)
«Набор участников»	Набор участников происходил в 1988 г.
Характеристики участников	Нет данных. Нет данных о сопоставимости групп на момент начала исследования
Количество проанализированных случаев	601 случай (74% от включенного количества больных). Количество выбывших пациентов по группам: 1. Группа — 29 чел. (18,5%). 2. Группа — 52 чел. (30,5%). 3. Группа — 39 чел. (22,2%). 4. Группа — 83 чел. (51,8%). 5. Группа — 0 чел. (никто не выбывал)
Исходы и оценка	Количество заболевших гриппом после 20-дневного профилактического курса по группам: 1. Группа: 19 из 127 человек (14,96%). ИЭ по отношению к плацебо 1,59. 2. Группа: 9 из 118 человек (7,63%). ИЭ по отношению к плацебо 3,12. 3. Группа: 16 из 136 человек (11,76%). ИЭ по отношению к плацебо 2,03. 4. Группа: 6 из 77 человек (7,79%). ИЭ по отношению к плацебо 3,05. 5. Группа: 34 из 143 человек (23,78%)
Дополнительный анализ	—
Неблагоприятные события	Учитывалось в конце исследования с помощью анонимного анкетирования. Количество нежелательных побочных реакций приведено для плацебо и Ремантадина, при применении Арбидола нежелательных побочных реакций не выявлено
Интерпретация	Результаты исследования свидетельствуют о превосходстве Арбидола над плацебо при профилактике гриппа в период эпидемии. Однако в группах Арбидола было большое количество пациентов без указания причин (в группе 1 — 29 чел. (18,5%), в группе 2 — 52 чел (30,5%), в группе 3 — 39 чел. (22,2%))
ОБСУЖДЕНИЕ	
Обобщаемость	В отчете не представлена характеристика участников исследования (пол, возраст, вредные привычки, тяжесть заболевания и др.), что не позволяет определить популяцию для использования данных исследования

Приложение 3

Раздел документа и тема	Описание
Название и абстракт	Клинические испытания у взрослых в качестве профилактического противогриппозного средства нового химиопрепарата Арбидол. Исследование проводилось ВНИИ гриппа
ВВЕДЕНИЕ (обоснование)	
МЕТОДЫ (рандомизированное плацебо-контролируемое КИ)	
Участники	2012 человек. Амбулаторные условия (промышленные предприятия, организованные коллективы). Критерии включения: взрослые люди. Критерии исключения: ИБС, гипертония II–III ст., нарушения функций почек, печени, тиреотоксикоз, беременность

Вмешательства	12 групп: 1) Арбидол 0,2 г — 16 дней, 124 человека в организованном коллективе, 1988 г.; 2) плацебо — 16 дней, 140 человек в организованном коллективе, 1988 г.; 3) Арбидол 0,2 г — 16–18 дней, 140 человек в организованном коллективе, 1989 г.; 4) плацебо — 16–18 дней, 96 человек в организованном коллективе, 1989 г.; 5) Арбидол 0,2 г — 12 дней, 100 человек на промышленном предприятии, 1988 г.; 6) плацебо — 12 дней, 100 человек на промышленном предприятии, 1988 г.; 7) Арбидол 0,2 г — 14 дней, 38 человек на промышленном предприятии, 1989 г.; 8) плацебо — 14 дней, 31 человек на промышленном предприятии, 1989 г.; 9) Арбидол 0,2 г — 10 дней, 213 человек на промышленном предприятии, 1989 г.; 10) плацебо — 10 дней, 239 человек на промышленном предприятии, 1989 г.; 11) Арбидол 0,2 г — 10 дней, 394 человека на промышленном предприятии, 1989 г.; 12) плацебо — 10 дней, 397 человек на промышленном предприятии, 1989 г.
Цели	Сравнение профилактической эффективности препарата Арбидол по сравнению с плацебо при гриппе и ОРЗ
Исходы	1. Заболеваемость гриппом и ОРЗ. 2. Продолжительность болезни. 3. Частота осложнений
Размер выборки	2012 человек. Рассчитывался ли необходимый объем выборки и каким способом производился расчет, не указано. Не указано, существовали ли условия промежуточного анализа и условия досрочного прекращения исследования
Рандомизация	Использовалась, с помощью таблиц случайных чисел
Утаивание распределения	Нет данных
Выполнение	Нет данных
Ослепление	Использовались таблетки плацебо, идентичные по виду Арбидолу, других данных нет
Статистические методы	Статистическая достоверность различий показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента
РЕЗУЛЬТАТЫ	
«Поток участников»	Проводился анализ согласно распределению в группы
«Набор участников»	Набор участников проходил в 1988–1989 гг.
Характеристики участников	Нет характеристики участников. Нет данных о сопоставимости групп на момент начала исследования
Количество проанализированных случаев	2012 человек
Исходы и оценка	1. Профилактический курс Арбидолом: • 18 дней, ИЭ 2,65, продолжительность одного случая заболевания гриппом сократилось на 0,5 дня в эпидемию 1988 г., на 0,7 дня в эпидемию 1989 года. • 12 дней — снижение заболеваемости в 3 раза, средней продолжительности заболевания на 2,4 дня. • 10 дней — ИЭ 2,0 и 3,8 на предприятиях Ленинграда и Северодвинска соответственно. На предприятии г. Перми: ИЭ 2,5, снижение средней продолжительности заболевания на 0,5 дня. При профилактике Арбидолом наблюдалась активная выработка эндогенного интерферона у 70% обследованных лиц с кратностью нарастания титра в 5,3 раза, что значительно превышало показатели в контрольной группе. 2. Наименее эффективен курс профилактики Арбидолом в течение 16 дней с предварительной вакцинацией. ИЭ 1,3. Установлен факт пролонгации профилактического действия Арбидола в течение 4–5 месяцев после профилактического курса. Снижение показателей заболеваемости среди курсантов организованного коллектива в 1,6 раза; среди рабочих промышленных предприятий Ленинграда и Перми в 1,4 и 3,6 раза соответственно
Дополнительный анализ	—
Неблагоприятные события	Проводился массовый ежедневный опрос на предмет появления нежелательных побочных реакций. Не выявлено жалоб на Арбидол. Данные о развитии нежелательных побочных реакций на плацебо нет
Интерпретация	В отчете исследования показана эффективность Арбидола в сравнении с плацебо. В исследование включено большое количество участников, однако отсутствие информации о характеристиках участников групп делает затруднительным объединение результатов каждой ветви исследования и суммарную оценку эффективности Арбидола
ОБСУЖДЕНИЕ	
Обобщаемость	В отчете не представлена характеристика участников исследования (пол, возраст, вредные привычки, тяжесть заболевания и др.), что не позволяет определить популяцию для использования данных исследования

Приложение 4

Эффективность и безопасность арбидола в лечении гриппа

Wang M. Z., Cai B. Q., Li L. Y., Lin J. T., Su N., Yu H. X., Gao H., Zhao J. Z., Liu L.

Efficacy and safety of arbidol in treatment of naturally acquired influenza.

Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2004 Jun; 26 (3): 289–293.

Цель: оценить эффективность и безопасность применения арбидола гидрохлорида при лечении вируса гриппа.

Методы: проведение двойного слепого параллельного клинического исследования. Регистрация участников.

Критерии включения: возраст — от 18 до 65 лет, с симптомами гриппа, обратившиеся в первые 36 часов от начала заболевания, с температурой 37,8 градусов и выше; эпидемический подъем заболеваемости гриппом. Испытуемые были разделены методом случайной выборки на 2 группы, одной группе был назначен Арбидол (200 мг 3 раза в день 5 дней), другой группе — плацебо.

Результаты: в исследовании приняли участие 232 испытуемых, которым было назначено соответствующее лечение и за которыми осуществлялось наблюдение. Все испытуемые добровольно приняли участие в исследовании препарата (113 человек в группе Арбидола; 109 человек в группе плацебо). По различным причинам 22 испытуемых (9,3%) не смогли продолжить участие в исследовании. Завершили исследование 210 испытуемых, которые были определены как группа РР (это 102 человека в группе, которая принимала Арбидол, и 108 человек в группе плацебо). Лабораторно подтвержденный грипп был у 125 испытуемых, которых определили в группу РРi (59 человек в группе Арбидол и 66 человек в группе, которая принимала плацебо). В группе РРi общее улучшение состояния у пациентов, принимающих Арбидол, наступало быстрее, чем в группе плацебо. Средняя продолжительность заболевания у пациентов, принимающих Арбидол, составила 72 часа (95%-й доверительный интервал в 66,00–78,00 часов), а в группе плацебо — 96 часов (95%-й доверительный интервал в 87,46–104,54 часа). Средняя площадь под кривой зависимости выраженности симптомов гриппа от времени заболевания была значительно больше в группе Арбидола, чем в группе, принимающей плацебо. Средняя площадь под кривой (выраженность симптомов/время) составила 780,00 и 684,00 соответственно. Побочные эффекты были схожи как в группе Арбидола, так в группе, принимающей плацебо. Основные побочные эффекты — расстройство ЖКТ и повышение трансаминаз.

Заключение: Арбидол является эффективным и безопасным препаратом при лечении гриппа на раннем этапе заболевания.

Приложение 5

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое параллельное клиническое исследование лечебной эффективности арбидол гидрохлорида в таблетках

L. I. U. Hong-bo, Q.U. Wen-xiu, L. I. Sheng-qí.

Multicenter randomized double blind parallel clinical trial of arbidol hydrochloride tablet.

The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2006, 06.

Цель: изучить эффективность и безопасность арбидола гидрохлорида в таблетках в лечении гриппа.

Методы исследования: проведено двойное слепое параллельное клиническое исследование. Испытуемые были разделены методом случайной выборки на 2 группы: экспериментальную (108 случаев заболевания) и контрольную (105 случаев), пациенты которых принимали Арбидол или рибавирин в таблетках, по 200 мг 3 раза в сутки в течение 6 дней.

Результаты: уровень клинической эффективности в группах, применяющих Арбидол и рибавирин, составил 91,67% и 84,47% соответственно (результаты РР-анализа, $P > 0,05$), а коэффициент выздоровления составил 82,41% и 74,76% соответственно. Процент неблагоприятных явлений составил 7,62% и 5,71% в экспериментальной и контрольной группах. Результаты обеих групп не имеют существенных различий ($P > 0,05$).

Заключение: Арбидол является эффективным и легко переносимым препаратом для лечения гриппа на ранней стадии болезни.

Литература

- Laver W. G., Bischofberger N., Webster R. G. Disarming Flu Viruses // Scientific American. 1999. V. 280. P. 78–87.
- FDA. Antiviral Drug Advisory Committee. Gaithersburg: Centre for Drug Evaluation and Research. 2002. P. 1–266.
- Hayden F. WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza. Annex 5-Considerations for the Use of Antivirals during an Influenza pandemic, Geneva, 2–4 October, 2002.
- Hay A. Amantadine and Rimantadine-Mechanisms. In book: Antiviral Drug Resistance, D. Richman (ed), John Wiley and Sons Ltd, UK (1996), 44–58.
- Belshe, Burk B., Newman F. et al. Drug resistance and mechanism of action amantadine on influenza A viruses // J. Inf. Dis. 1989. 159. 430–435.
- Boriskin Y., Leneva I., Pecheur E. et al. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion // Current Med. Chem. 2008. Vol. 15. P. 997–1005 (Review Invited, English).
- Leneva I. A., Russell R. J., Boriskin Y. S. et al. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol // Antiviral Res. 2009. Vol. 81. P. 132–140.
- Ленева И. А., Федякина И. Т., Гуськова Т. А., Глушков Р. Г. 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.
- Федякина И. Т., Ленёва И. А., Ямникова С. С. и др. Чувствительность вирусов гриппа А/Н5, изолированных от диких птиц на территории России, к арбидолу в культуре клеток MDCK // Вопросы вирусологии. 2005. № 6. С. 22–25.
- Бурцева Е., Шевченко Е., Белякова Н. и др. Мониторинг чувствительности эпидемических штаммов вирусов гриппа изолированных в России к этиотропным препаратам // Вопросы вирусологии. 2009. 54 (5): 24–87.
- Бурцева Е. И., Шевченко Е. С., Ленева И. А. и др. Чувствительность к римантадину и Арбидолу вирусов гриппа, вызвавших эпидемические подъемы заболеваемости в России в сезоне 2004–2005 г. // Вопросы вирусологии. 2007. № 2. С. 24–29.
- Львов Д. К., Бурцева Е. И., Прилипов А. Г. и др. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ N 2452 от 24.05.2009) первого штамма А/Moscow/01/2009 (H1N1) swl, подобного свиному вирусу А (H1 N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве // Вопросы вирусологии. 2009. Т. 54, № 6. С. 10–14.
- Романовская А. А., Дурыманов А. М., Шаршов К. А. и др. Изучение чувствительности вирусов гриппа А (H1N1), вызвавших заболевания в апреле-мае 2009 года, к противовирусным препаратам в культуре клеток MDCK // Антибиотики и химиотер. 2009. Т. 54, № 5–6. С. 41–47.
- Shi L., Xiong H., He J. et al. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus in vitro and in vivo // Arch. Virol. 2007. Vol. 152. P. 1447.
- Ленёва И. А., Федякина И. Т., Еропкин М. Ю., Гудова Н. В., Романовская А. А., Даниленко Д. М., Виноградова С. М., Лепешкин А. Ю., Шестопалов А. М. Изучение противовирусной активности отечественных противогриппозных химиопрепаратов в культуре клеток и на модели животных // Вопросы вирусологии. 2010.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

Эффективность применения молочной смеси у детей первого полугодия жизни

А. И. Хавкин, доктор медицинских наук, профессор
Е. С. Кешищан, доктор медицинских наук, профессор
О. Н. Комарова, кандидат медицинских наук
Е. Ю. Дёмкина

НИИ педиатрии и детской хирургии, Москва

Ключевые слова: белок, инновационная технология, детская молочная смесь Celia Expert.

Новейшей разработкой последних лет в области детского питания является создание инновационной технологии производства сывороточного белка Prolacta® (Пролакта) для детских молочных смесей. Основная цель технологии — усовершенствование аминокислотного состава молочного белка при сохранении высокой биологической ценности. Технология производства белка Prolacta® существенно отличается от традиционного способа получения сывороточного белка. Белок Prolacta® является изолятом нативных белков, экстрагируемых непосредственно из молока, а не из сыворотки. Это обеспечивает постоянный состав белка в течение года, тогда как молочная сыворотка различного происхождения имеет разнородный белковый состав. Важно, что отсутствие ферментативного воздействия, которое является неизбежным при традиционном способе получения сыворотки, удаляет неприятный привкус конечного продукта. Весь процесс производства белка Prolacta® сопряжен с воздействием низких температур (не более 10 °C). При этом, из-за отсутствия денатурации, обеспечивается высокое качество пищевого белка [1].

Большую часть сывороточных белков, полученных традиционным способом, составляет казеин-гликомакропептид, который насыщен аминокислотой треонин и является дефицитным по триптофану. Таким образом, содержание треонина в сывороткодминирующих смесях превалирует на 20% по сравнению с грудным молоком, тогда как количество триптофана, являющегося лимитирующей аминокислотой в грудном молоке и, соответственно, определяющего биологическую ценность белка смеси, снижено [2].

Анализ аминокислотного состава белка Prolacta® методом высокоэффективной жидкостной хроматографии показы-

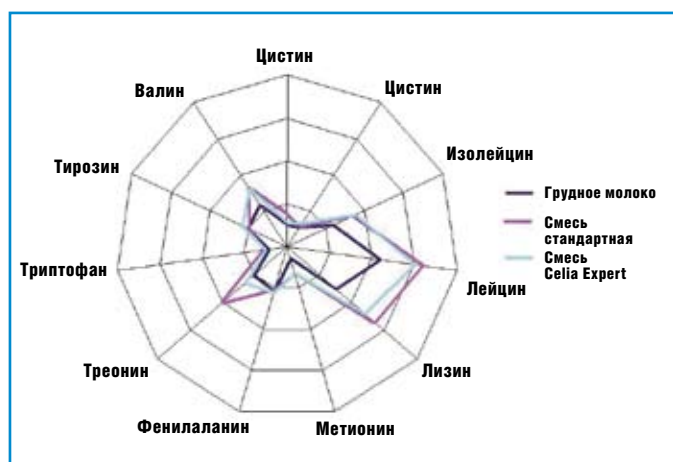


Рис. 1. Эффективность замещения молочной сыворотки на Prolacta®

вает количественное уменьшение больших нейтральных аминокислот в целом и содержание треонина (в 1,3 раза), тогда как содержание триптофана выше (в 1,4 раза), чем в сывороточном белке, полученном традиционным спосо-



Рис. 2. Изменение консистенции стула у детей до и после введения молочной смеси



бом. Таким образом, белок Prolacta® имеет аминокислотный состав, максимально близкий к составу белков грудного молока (рис. 1).

Белок Prolacta® включен в молочные смеси серии Celia Expert 1, 2, 3, которые с успехом применяются с 2006 года во Франции и других европейских странах. В России впервые клиническая апробация смеси Celia Expert 1 была проведена в ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» МЗ РФ на базе отделения коррекции развития детей раннего возраста (руководитель д.м.н., проф. Е. С. Кешишан) и гастроэнтерологии (руководитель д.м.н., проф. А. И. Хавкин).

Молочная смесь Celia Expert 1 предназначена для смешанного и искусственного вскармливания детей первого полугодия жизни. Белковый компонент смеси представлен белком Prolacta® (1,4 г/100 мл готовой смеси). В состав жирового компонента смеси включены длинноцепочечные жирные кислоты DHA/ARA в рекомендованном европейскими экспертами соотношении (ARA 0,2%/DHA 0,4%). Смесь обогащена нуклеотидами (в количестве 2,7 мг/100 мл готовой смеси). В смеси присутствуют пробиотическая культура — Bifidobacterium BB12 (10^8 КОЕ/100 мл готовой смеси).

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности применения смеси Celia Expert 1 у детей от 2 до 5 месяцев жизни. Под наблюдением находилось 30 детей в возрасте от 1 до 5 месяцев, среди которых 10 детей в возрасте 2–3 месяцев (1-я группа), 15 детей в возрасте 3–4 месяцев (2-я группа) и 5 детей в возрасте 4–5 месяцев (3-я группа). Мальчики составили 60%, девочки — 40%. В исследование включены только доношенные дети. На момент проведения исследования у 13 детей (43,3%) отмечались функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (срыгивания, кишечные колики), 17 детей (56,7%) были практически здоровыми. В анамнезе каждого ребенка, включенного в исследование, отсутствовали случаи применения молочной смеси, дети вскармливались только грудным молоком. Молочная смесь Celia Expert 1 назначалась детям, у матерей которых отмечалась гипо- и агалактия с возникшей необходимостью перевода ребенка на искусственное вскармливание. Молочную смесь Celia Expert 1 вводили в рацион постепенно, увеличивая объем смеси в течение 5–7 дней до полной замены грудного молока. Среднесуточный объем смеси составил 500–900 мл в зависимости от возраста ребенка. Дети получали молочную смесь Celia Expert 1 в течение 2 недель.

Оценка клинической эффективности применения молочной смеси Celia Expert 1 контролировалась трехкратным визитом ребенка к врачу — перед назначением смеси, далее на 7-й и 14-й день применения смеси. При первом визите родителей и ребенка в составленную «Индивидуальную карту врачебного наблюдения» были внесены подробные анамнестические данные ребенка с указанием, в том числе, сроков гестации, массоростовых параметров при рождении и прибавок массы тела в месяцы, предшествующие началу исследования, течение периода адаптации. Проводился общеклинический осмотр и оценка состояния всех органов и систем организма ребенка. По опросу родителей до начала исследования оценивались аппетит и объемы питания; наличие, частота и объемы срыгиваний; характер стула; поведение ребенка, частота крика, наличие, тяжесть, выраженность и продолжительность кишечных колик; переносимость матерью и отцом ребенка коровьего молока. Оценивался общий клинический анализ крови. Родителям выдавалась полная информация о разведении смеси, ее содержании, хранении. Всеми родителями подписывалось информированное согласие на участие в исследовании, а также о проведенном консультировании. При втором и третьем визитах оценивались весоростовые показатели, состояние кожных покровов, соматический статус (частота дыхания (ЧД), частота сердечных сокращений (ЧСС), аускультативные данные, пальпация живота). По опросу родителей и при осмотре — аппетит, объемы и частота кормлений; наличие, характер срыгиваний, кишечных колик и стула ребенка.

Проведенные наблюдения показали хорошую переносимость смеси Celia Expert 1 у 97,7% детей, обеспечивая их нормальное физическое развитие. Среднемесячная прибавка массы тела у детей 1-й группы составила $471,2 \pm 44,8$ г, у детей 2-й группы — $437,1 \pm 52,6$ г, у детей 3-й группы — $371,6 \pm 38,2$, что соответствует диапазонам прибавки массы тела доношенных детей первого года жизни по данным USAID (от 250 г до 650 г для детей от 2 до 4 месяцев жизни, от 150 г до 600 г для детей 4–5 месяцев жизни).

При анализе клинических симптомов у детей, получающих молочную смесь Celia Expert 1, у трех детей отмечались кожные проявления: у одного ребенка 1-й группы — распространенные высыпания, в связи с чем родители отказались от участия в исследовании. Тогда как у двух детей 2-й группы зафиксированы минимальные кожные высыпания, составляющие менее 1/3 поверхности тела, не зудящие, не постоянные, без нарастания, что позволило продолжить вскармливание смесью Celia



Рис. 5. Изменение цветности стула у детей 1-й группы



Рис. 6. Изменение цветности стула у детей 2-й группы

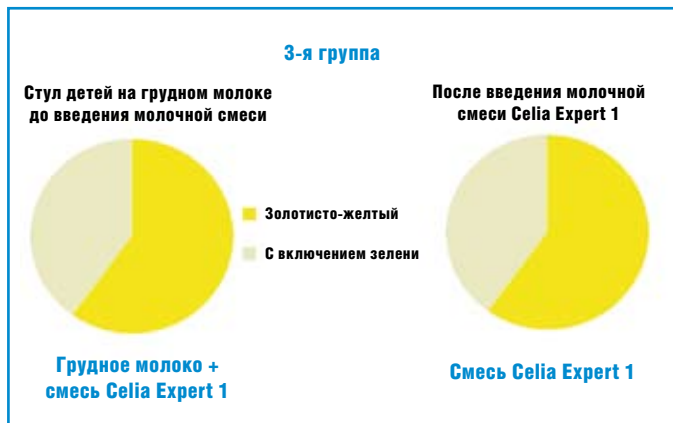


Рис. 7. Изменение цветности стула у детей 3-й группы

Expert 1. Причем у одного ребенка указанный характер кожных высыпаний отмечался еще на грудном вскармливании и после назначения смеси оставался без изменений.

За весь период наблюдения за детьми с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, вскармливаемыми смесью Celia Expert 1, были получены следующие данные. Введение смеси положительно повлияло на объем и интенсивность срыгиваний у половины детей (срыгивания отмечались у 6 детей до назначения смеси на грудном вскармливании). Так, у трех детей 1-й группы зафиксирова-

но улучшение ситуации на 2–3 балла по шкале срыгиваний к концу второй недели вскармливания смесью [3]. Лишь у одного ребенка 2-й группы появление данного симптома отмечалось после начала кормления смесью — срыгивания малым объемом, сразу после кормления. Из 7 детей с кишечными коликами (пять детей 1-й и двое детей 2-й группы) у трех детей 1-й группы отмечалось облегчение состояния в виде количественного уменьшения эпизодов колик и интенсивности плача. У одного ребенка 2-й группы на фоне применения смеси симптомы колик редуцировались.

Характеристика стула включала следующие параметры — консистенцию, цветность и частоту. У детей 1-й группы существенных различий выявлено не было и консистенция стула на смеси соответствовала таковой на грудном молоке (рис. 2). Тогда как у детей 2-й и 3-й групп, получающих смесь Celia Expert 1, отмечалось улучшение консистенции стула — увеличение доли мягкого и кашицеобразного стула соответственно (рис. 3, 4).

Цветность стула оценивалась по колориметрической шкале цветности стула, по которой цвета — золотисто-желтый, охры и с включением зеленого являются нормой; белый, серый, бледно-желтый и бежевый — отклонением от нормы. У всех участвующих в исследовании детей отмечались нормальные показатели цветности стула (рис. 5–7).

При анализе частоты стула у 7 детей выявлялось урежение частоты стула, что соответствует изменению типа вскармливания — грудного на искусственное.

Таким образом, при вскармливании детей в возрасте 2–5 месяцев молочной смесью Celia Expert 1 при первом переходе на данную смесь после исключительно грудного молока установлены:

- адекватная прибавка массы тела, соответствующая таковой на грудном молоке;
- хорошая переносимость и «принятие» смеси;
- отсутствие значимых аллергических реакций и значимых кожных высыпаний;
- отсутствие изменения качества стула;
- отсутствие появления кишечных дисфункций — усиления срыгиваний, кишечных колик, изменения цветности стула, замедления эвакуации стула, появления учащенного, водянистого стула.

На основании полученных результатов исследования молочная смесь Celia Expert 1 рекомендуется к применению у детей первого полугодия жизни при отсутствии возможности грудного вскармливания. ■

Литература

1. Мартинчик А. Н., Маев И. В., Янушевич О. О. Общая нутрициология. М.: Медпресс-информ. 2005. 392 с.
2. Rigo J., Boehm G., Georgi G., Jelinek J., Nyambugaro K., Sawatzki G., Studzinski F. An infant formula free of glicomacropptide prevents hyperthreoninemia in formula-fed preterm infants // J Pediatrics Gastroenterology Nutr. 2001, Feb; 32 (2): 127–130.
3. Vandenplas Y. A critical appraisal of current management practices for infant regurgitation // Chang Hua Min Tsa Chin. 1997. Vol. 38, № 3, p. 187–202.

Celia[®]

EXPERT

Более **110 ЛЕТ**
опыта в производстве
детского питания



+ ГАРМОНИЧНЫЙ РОСТ и ПРАВИЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ:

Благодаря **ОПТИМИЗИРОВАННОМУ БЕЛКУ PROLACTA[®]** - полученному с помощью инновационной технологии, позволяющей получить уникальный аминокислотный состав «живого» не денатурированного белка, благодаря которому обеспечивается:

- + развитие ребенка без последствий дисбаланса аминокислот в рационе питания
- + сохранность биологических свойств белка и его биодоступности для пищеварения маленького ребенка;
- + отсутствие в составе белка промышленных ферментативных и микробиологических реакций связанных с производством сыра;



+

+ УКРЕПЛЕНИЕ ИММУНИТЕТА И ЗАЩИТА ОТ ИНФЕКЦИЙ:

Благодаря пробиотическому действию **Bifidobacterium Lactis BB-12** и модуляции длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами

+

+ ВКЛАД В ПОЗНОВАТЕЛЬНЫЕ СПОСОБНОСТИ РЕБЕНКОМ:

Благодаря оптимальному количеству и соотношению **DHA / ARA** рекомендованными европейскими экспертами



На правах рекламы

Товар сертифицирован

Поставщик – ЗАО «Лакталис Восток»
Тел.: (495) 787 – 02 – 22
www.celia.ru

Особенности применения витаминно-минеральных комплексов при аллергических заболеваниях у детей

В. А. Ревякина, доктор медицинских наук, профессор

НИИ питания РАМН, Москва

Ключевые слова: пищевая аллергия, гиповитаминоз, витамины, микроэлементы.

Аллергические болезни из-за высокой распространенности прочно занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости детей и взрослых. Они являются мультифакторными заболеваниями и требуют комплексного подхода к терапии. Одним из основных методов лечения аллергических заболеваний, обусловленных пищевой аллергией, являются гипоаллергенные (элиминационные) диеты, которые при условии их сбалансированного и адекватного назначения оказывают благоприятное влияние на течение болезни. Однако в клинической практике до сих пор встречается необоснованное исключение многих продуктов из рациона питания детей с пищевой аллергией. Именно при ограниченном наборе пищевых продуктов возникает риск развития гиповитаминозов. Недостаток витаминов и микроэлементов в свою очередь может усиливать кожные и респираторные проявления аллергии, ослаблять иммунные реакции организма на проникновение чужеродного белка и уменьшать скорость выработки антител для борьбы с инфекцией. Гиповитаминозы, несомненно, наносят ощутимый удар по защитным системам организма, подавляя реакции специфической и неспецифической резистентности. Особенно при этом страдает система антиоксидантной защиты, имеющая исключительно большое значение для предотвращения повреждений, вызываемых чужеродными для организма агентами (В. В. Горбачев, В. Н. Горбачева, 2002). Результатом ограничительных диет может быть белковая и белково-энергетическая недостаточность. При этом чаще всего страдает Т-клеточная система иммунитета, нарушается фагоцитоз, развивается дефицит IgA. В связи с этим коррекция недостаточности витаминов и микроэлементов приобретает особую актуальность.

Практически каждый из известных витаминов участвует в работе иммунной системы. Так, витамин С стимулирует синтез стероидных гормонов, способствует активации макрофагов и индукции эндогенного интерферона. Витамин А влияет на гуморальный иммунитет и выработку IgM. Помимо этого, витамин А имеет защитное и укрепляющее влияние на слизистые оболочки дыхательных и мочевыводящих путей, органов желудочно-кишечного тракта.

Селен при совместном введении с витамином Е повышает титр антител. Оба участвуют в поддержании стабильности биологических мембран, защищая их от разрушительного воздействия свободных радикалов. При недостатке селена подавляется лимфоцитарный ответ, уменьшается фагоцитарная активность и снижается внутриклеточная киллерная активность полиморфноядерных лейкоцитов.

Поэтому попытки применения различных витаминов и витаминно-минеральных комплексов при ряде заболеваний, в том числе и аллергических болезней, предпринимаются давно. Однако возникновение аллергических реакций на прием многих из них затрудняет выбор витаминно-минеральных комплексов именно при аллергопатологии.

Таблица
**Сравнительный состав
Алфавита Детский сад и Алфавита Школьник**

	Алфавит Детский сад	Алфавит Школьник
Витамины		
А (ретинола ацетат), мг	–	0,6
А (бета-каротин), мг	1,8	–
В ₁ , мг	0,9	0,7
В ₂ , мг	0,8	0,8
В ₃ (никотинамид, РР), мг	7	9
В ₅ (пантотенат кальция), мг	2,5	2
В ₆ , мг	1	0,7
В ₉ (фолиевая кислота), мг	0,16	0,1
В ₁₂ , мг	0,001	0,0015
С, мг	40	60
Д ₃ , мг	0,0025	0,0006
Е, мг	5	6
Минералы		
Железо, мг	5	10
Йод, мг	0,03	0,05
Кальций, мг	90	100
Магний, мг	25	30
Марганец, мг	0,5	–
Медь, мг	0,55	0,7
Селен, мг	0,02	0,02
Цинк, мг	5	5

При назначении витаминов и микроэлементов больным аллергическими заболеваниями следует знать и понимать синергизм и антагонизм не только между нутриентами, но и с другими лекарственными средствами. Поэтому при выборе витаминно-минерального комплекса необходимо учитывать сложные взаимодействия и взаимовлияния минералов и витаминов. Исследование потребительского спроса среди родителей показало, что одними из самых популярных являются витаминно-минеральные комплексы серии Алфавит (С. О. Ключников и соавт., 2009). Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования была оценка безопасности и эффективности витаминно-минеральных комплексов Алфавит Детский сад и Алфавит Школьник у детей с аллергическими заболеваниями.

Выбор витаминно-минерального комплекса Алфавит обусловлен особенностью состава препарата, содержащего комплекс витаминов и минералов.

Алфавит — витаминно-минеральный комплекс, в состав которого входят все необходимые витамины и минералы. Каждая из трех табле-

ток Алфавита — самостоятельный сбалансированный витаминно-минеральный препарат, который оказывает определенное, четко выраженное воздействие на организм.

Гипоаллергенность комплекса обеспечена неаллергенными формами витаминов и минералов и разделением по разным таблеткам веществ, образующих вместе потенциально небезопасные пары. Также эти комплексы не содержат искусственных красителей.

Составы Алфавита Детский сад и Алфавита Школьник разработаны с учетом потребностей детского организма. Это самостоятельные сбалансированные витаминно-минеральные препараты, которые оказывают определенное, четко выраженное воздействие на организм ребенка 3–7 лет и детей школьного возраста (таблица). При этом таблетка «Железо+» содержит железо, которое обеспечивает профилактику анемии, и витамин В₁, участвующий в энергетическом обмене.

Таблетка «Антиоксиданты+» включает селен и витамины С, Е, А (в Алфавите Детский сад — в форме бета-каротина), укрепляющие иммунитет и помогающие детскому организму противостоять воздействиям окружающей среды; йод, необходимый для физического и умственного развития ребенка.

Таблетка «Кальций-D₃» содержит витамин D₃ и кальций, которые уменьшают риск развития рахита, способствуют укреплению костей и зубов.

Суточная доза складывается из трех таблеток разного цвета, принимаемых с интервалом 4–6 часов во время еды. Последовательность приема таблеток может быть любой.

Восполнение недостатка витаминов у детей с аллергическими заболеваниями с помощью традиционных препаратов затруднено. Обычные жидкие формы — сиропы и капли — часто вызывают обострение аллергического процесса. Использование Алфавита в виде таблеток предпочтительнее у детей с аллергическими заболеваниями.

Под наблюдением находилось 32 ребенка в возрасте от 3 до 12 лет с бронхиальной астмой (17) и аллергическим ринитом (15). Среди детей с бронхиальной астмой преобладали дети с легким и среднетяжелым течением болезни. У детей с аллергическим ринитом наблюдалась круглогодичная форма заболевания (интермиттирующее течение).

Алфавит Детский сад получали 11 детей, а Алфавит Школьник — 21 ребенок. Курсовой прием витаминно-минерального комплекса составил 28 дней.

При использовании данного комплекса у наблюдаемых детей не зарегистрировано аллергических реакций и обострения имеющегося аллергического процесса на прием препарата. Это свидетельствует о высокой безопасности витаминно-минерального комплекса Алфавит у детей с аллергическими заболеваниями.

На фоне применения витаминно-минерального комплекса Алфавит у наблюдаемых детей отмечено улучшение самочувствия, улучшение аппетита и нормализация сна. У детей, принимающих витаминно-минеральный комплекс Алфавит, наблюдалось достоверное улучшение состояния кожных покровов: уменьшение бледности и мраморности кожи.

Проверенное качество и высокий уровень безопасности витаминно-минерального комплекса Алфавит позволяют рекомендовать его в качестве мультивитаминного средства для детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. ■

Литература

- Горбачев В. В., Горбачева В. Н. Витамины. Микро- и макроэлементы. Справочник. Мн. Книжный Дом, 2002, 544 с.
- Ключников С. О., Гнетнева Е. С., Маркизова Н. А. Витаминно-минеральные комплексы для детей. Выбор родителей. Рекомендации врачей или реклама? // Практика педиатра. 2009, октябрь, с. 59–62.



АлфаВИТ®
Витаминно-минеральные комплексы для детей

- Суточная доза витаминов и минералов разделена на 3 таблетки, что позволяет:
 - исключить отрицательные взаимодействия веществ;
 - увеличить усвоение активных компонентов на 30–50 %;
 - уменьшить вероятность развития аллергических реакций.
- Выпускаются в форме жевательных таблеток с фруктовым вкусом.



www.akvion.ru
www.alphavit.ru

Изображение используется в иллюстративных целях. Представленное в изображении лицо является моделью. Реклама.

Цефиксим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой хронической обструктивной болезни легких и влияние на развитие рецидивов заболевания. Открытое, проспективное, несравнительное исследование

И. А. Гучев*, кандидат медицинских наук

Е. В. Сафонова**

А. Н. Цой**

* Филiaal № 4 ФГУ «1586 окружной военный клинический госпиталь Московского военного округа» МО РФ, Смоленск

** ГKB 23 имени «Медсантруд», Москва

Ключевые слова: антибактериальные препараты, Цефиксим, цефалоспорины III поколения, гнойная мокрота, клиническая эффективность, нежелательные реакции.

Применение антибактериальных препаратов (АБ) при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является достаточно сложной проблемой, не нашедшей окончательного решения. Рекомендации по антибактериальной терапии (АТ) ХОБЛ регулярно пересматриваются в связи с регистрацией новых классов АБ и выявлением преимуществ хорошо известных препаратов. Для ведения пациентов с ХОБЛ в разное время предлагались практически все классы АБ. Однако сегодня многие из них утратили свое значение и не рассматриваются как оптимальные средства терапии. Причиной тому являлись разнообразные факторы и, прежде всего, распространение устойчивых микроорганизмов, невозможность обеспечения длительного «безинфекционного» интервала и плохая переносимость. В связи с этим особый интерес представляют препараты, не только прошедшие проверку временем, но и сохранившие высокую активность в отношении основных возбудителей заболевания.

В настоящее время не существует единого мнения о целесообразности применения АБ при ХОБЛ. Это связано с высокой частотой спонтанной ремиссии при обострении нетяжелой формы заболевания, что, в свою очередь, затрудняет оценку результатов терапии. Но, несмотря на это, в повседневной практике АТ назначается 85% пациентов [1].

В действительности же АТ оправдана только при наличии как минимум двух ключевых симптомов бактериального обострения: усилении одышки, появлении гнойной мокроты (обязательный критерий) и увеличении объема мокроты [2, 3]. Такие факторы, как частые обострения (≥ 4 в предшествующий год), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) $< 50\%$ от должной, возраст ≥ 65 лет, ≥ 1 сопутствующее заболевание, в частности застойная сердечная недостаточность, служат вескими аргументами в пользу максимально раннего начала АТ [4, 5].

Частота бактериального обострения ХОБЛ оценивается в пределах 50–80% [6–8], а при отсутствии такого признака, как гнойная мокрота, — в 15% [9]. При нетяжелых формах заболевания в качестве основ-

ных возбудителей обострения ($> 60\%$) выступают вирусы, а также грамотрицательные микроорганизмы — *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и, реже, Enterobacteriaceae. Причем, согласно некоторым клиническим исследованиям, на долю *H. influenzae* и *H. parainfluenzae* приходится 60% от всех идентифицированных бактерий — вероятных возбудителей ХОБЛ [10, 11]. Роль *Haemophilus* spp. особенно актуальна у курильщиков (отношение рисков 8,1; 95% ДИ 1,9–43) [12]. Одновременно у лиц, страдающих сахарным диабетом, возрастает вероятность клебсиеллезной этиологии заболевания [13]. Меньшее значение (до 18%) в этиологии обострений ХОБЛ отводится *Streptococcus pneumoniae*.

Учитывая преимущественно грам(-)-этиологию бактериального обострения ХОБЛ, вполне логично предположить, что для лечения инфекции должны применяться препараты, наделенные высоким бактерицидным потенциалом в отношении данных микроорганизмов. Цефиксим — пероральный цефалоспорины III поколения, вполне отвечает этим условиям. Являясь одним из наиболее активных антигемофильных препаратов из представленных на рынке, цефиксим демонстрирует бактерицидный эффект и в отношении штаммов пневмококка, чувствительных к пенициллину. Именно такие штаммы распространены на территории РФ [14]. В ранее выполненных сравнительных исследованиях цефиксим продемонстрировал более высокую клиническую эффективность в сравнении с другими пероральными препаратами, в том числе амоксициллином/клавулатом и кларитромицином (уровень доказательности I-b) [15–17].

Целью настоящего проспективного исследования являлась оценка клинической эффективности цефиксима, оцениваемой по частоте рецидивов инфекции за полугодовой период наблюдения, при обострении нетяжелой (ОФВ1 $> 50\%$ от должной) ХОБЛ у лиц с наличием как минимум двух симптомов бактериального обострения по Anthonisen и отсутствием тяжелой сопутствующей патологии.

Материал и методы исследования

Дизайн, исследуемая популяция

В пилотное, открытое, двухцентровое проспективное исследование включались пациенты мужского пола в возрасте от 45 до 65 лет

Таблица 1

Оценка клинической эффективности антибактериальной терапии по A. Chow (1998)

Клинический ответ	Определение
Визит 4, день 30–35	
«Выздоровление»	Разрешение острых (одышка, кашель, продукция мокроты, гипертермия) симптомов и параклинических признаков заболевания до базового уровня
«Неэффективность»	Отсутствие динамики или незначительная положительная динамика основных симптомов. Базовый уровень не достигнут
«Промежуточный эффект»	Пациент принял менее 5 доз исследуемого препарата, или развилась внелегочная инфекция, потребовавшая антибактериальной терапии
Визит 5, месяц 6	
«Выздоровление»	Отсутствие рецидивов у пациентов, лечение которых было расценено на 4-м визите как эффективное
«Рецидив»	Рецидив у пациентов, лечение которых было расценено на 4-м визите как эффективное
«Промежуточный эффект»	С 4-го по 5-й визит развилась внелегочная инфекция, потребовавшая антибактериальной терапии, или не связанный с изучаемым заболеванием летальный исход

с наличием нетяжелой (вне обострения ОФВ₁ > 50% от должной, ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,7 после ингаляции бета2-агониста [18], ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких) хронической обструктивной болезни легких, с 1–3 обострениями в предшествующий год.

Для минимизации риска привлечения пациентов с небактериальной этиологией обострения использованы критерии Anthonisen [2], согласно которым все включаемые должны иметь как минимум два из трех «ключевых» симптомов (I и II тип обострения), недавно (до 7 суток) возникших или прогрессирующих: одышка, гнойной мокроты (обязательный критерий), увеличение объема мокроты. В случае наличия «ключевого» симптома, но отделении визуально слизистой мокроты материал оценивался микроскопически. При наличии > 25 ПМН-лейкоцитов и < 10 клеток эпителия мокрота расценивалась как гнойная.

Медицинский осмотр, оценка эффективности терапии и частота рецидивов оценивались повизитно: визит 1 — скрининг, физическое и параклиническое исследование, начало терапии; визит 2 — 6-е сутки (окончание терапии, ранняя оценка эффективности и переносимости); визит 3 — 12-е сутки (оценка ранних рецидивов и нежелательных реакций); визит 4 — 30-е сутки (точка первичного интереса — оценка клинической эффективности, оценка рецидивов); визит 5 — 6-й месяц (точка вторичного интереса — оценка частоты рецидивов).

Включаемые пациенты не имели тяжелой сопутствующей патологии, в том числе суб/декомпенсированного сахарного диабета, хронической почечной, сердечной и печеночной недостаточности, нейтропении < 4,0 × 10⁹/л, не страдали хроническим алкоголизмом, не имели сопутствующей инфекции, в том числе рентгенологически подтвержденной пневмонии, а также не принимали глюкокортикостероиды (≥ 10 мг/сут в пересчете на преднизолон). К критериям исключения также относились: прием антибактериальных препаратов в предшествующий месяц, госпитализация в предшествующие три месяца, указание в анамнезе на наличие анафилактической реакции на пенициллин и непереносимость цефалоспоринов, а также лица, имеющие высокий риск приобретения устойчивых штаммов пневмококка при длительных контактах с детьми, посещающими дошкольные образовательные учреждения [19].

Перед включением в исследование пациенты подвергались обследованию: оценивался индекс массы тела, выполнена цифровая флюорография в прямой, а при необходимости в боковой проекции; определена скорость седиментации эритроцитов, содержание лейкоцитов и эритроцитов, сывороточная концентрация альбумина, креатинина, АСТ, АЛТ, билирубина, выполнен общий анализ мочи. Показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ определены по данным медицинской документации, а также после применения бета2-агониста, во время 3-го или 4-го визита.

Пациенты, нарушившие требования протокола (преждевременно (до 5 суток) прекратившие лечение без объяснения причин, не явившиеся или не доступные контакту на 4-й визит), исключались из исследования.

Данное исследование (наблюдение) не требовало проведения дополнительных, не предусмотренных в протоколах ведения больных с ОХОБЛ процедур, в том числе инвазивных. Эффективность оценивалась для препарата, зарегистрированного по данному показанию в РФ. В связи с этим получения письменного информированного согласия и утверждения протокола этическим комитетом не требовалось.

Оценка эффективности

Промежуточная оценка эффективности выполнена с 5 на 6 сутки терапии. Первичным оцениваемым параметром являлась эффективность терапии на 4-й визит (табл. 1 [20, 21]). Вторичный параметр представлен противорецидивной эффективностью проведенной терапии на 5-м визите.

Лечение

Планировалась терапия цефиксимом (Супракс, капсулы по 400 мг) по 400 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи в течение 6 суток. Отмена препарата осуществлялась при развитии нежелательных реакций, требующих прекращения лечения; при ранней неэффективности терапии; по желанию пациента.

В случае ранней неэффективности терапии или при развитии рецидива до 30 суток, пациенты получали терапию моксифлоксацином 400 мг/сутки до 5 суток; при позднем рецидиве проводилась терапия амоксициллином/клавуланатом в дозе 625 мг 3 р/сутки — 5–7 суток.

Статистический анализ

Статистические расчеты, описывающие эффективность цефиксима, выполнялись для клинически оцененной на 5-м визите группы пациентов (пациенты, завершившие исследование), а также всех включенных в исследование пациентов. Оценка безопасности выполнена для лиц, вошедших в исследование и получивших не менее одной дозы препарата. Случаи, оцениваемые как «промежуточный эффект», отнесены к неэффективности препарата [20]. Для статистического анализа использован программный пакет Epi Info, представленный Центрами по контролю за заболеваемостью (CDC) США, а также встроенная функция математического/статистического анализа программы MS Excel 2010.

Описание количественных признаков представлено в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Качественные признаки представлены в виде долей (%) абсолютного числа. Для количественных показателей, где это необходимо, рассчитан 3-й квартиль (Q3), а также минимум и максимум значения.

Результаты

Было осмотрено 44 пациента мужского пола с симптомами обострения хронического бронхита (кашель, постоянный или длительностью не менее 3 месяца в последние два года). Критериям включения соответствовало 32 пациента, из них завершил исследование 31 пациент. Вывод из исследования одного человека был связан с его недоступностью на 2-м и последующих визитах. Причиной невключения 12 пациентов явилось: отсутствие кардинального симптома бак-

Таблица 2

Демографические показатели и данные обследования (исключен один пациент, не завершивший программу исследования)

Показатель	Все пациенты (n = 31)	Группа эффективной терапии на визит 4 (n = 27)	Группа неэффективной терапии на визит 4 (n = 4)	P
Средний возраст (min-max, Q3)	57,5 ± 7,1 (47–70; 62)	57,1 ± 6,7 (47–70; 61,5)	60,3 ± 9,7 (50–70)	> 0,05
Количество обострений в предшествующий год	1,6 ± 0,7 (Q3 = 2)	1,6 ± 0,6 (Q3 = 2)	2,0 ± 0,8	
Сутки от начала обострения до включения	4,2 ± 1,6 (Q3 = 5,5)	4,2 ± 1,7 (Q3 = 5,5)	3,9 ± 1,2	
ОФВ ₁ , % от должного (min-max, Q3)	67,0 ± 5,3 (56–78; 70)	67,9 ± 9 (58–78; 72)	61,0 ± 4,7	

Таблица 3

Динамика разрешения симптомов оХОБЛ в ходе наблюдения до 30 суток

Симптом	6-е сутки (n = 31)	12-е сутки (n = 27*)	30-е сутки (n = 27)
T, °C	36,9; 0,2	36,7; 0,2	36,7; 0,2
Гипертермия ≥ 37 °C, %	48,4% (15/31)	11,1% (3/27)	3,7% (1/27)
Уменьшение интенсивности кашля, %	54,8% (17/31)	37,0% (10/27)	14,8% (4/27)
Кашель отсутствует, %	12,9% (4/31)	59,3% (16/27)	81,5% (22/27)
Исчезновение гнойности мокроты, %	38,7% (12/31)	88,9% (24/27)	100% (27/27)
Уменьшение объема мокроты, %	67,7% (21/31)	55,6% (15/27)	25,9% (7/27)
Исчезновение мокроты, %	3,2% (1/31)	40,7 (11/27)	74,1% (20/27)
Одышка, %**	64,5% (20/31)	48,1% (13/27)	22,2% (6/27)



Рис. 1. Клиническая эффективность цефаксима при обострении нетяжелой ХОБЛ



Рис. 2. Рецидивы обострения ХОБЛ с 30 по 180 сут наблюдения в группе лиц, завершивших исследование в соответствии с требованиями протокола

териального обострения — гнойной мокроты (n = 7), отказ от участия в исследовании (n = 2), отсутствие документированных данных о требуемом показателе ОФВ₁ вне обострения и невозможность оценить показатель в сроки до 3 суток после включения (n = 3). Демографические данные приведены в табл. 2.

Все пациенты, включенные в исследование, получили планируемый курс АТ, за исключением случаев неэффективности препарата. Длительность терапии в группе, где эффективность АТ на 6-е сутки (визит 2) была расценена как «улучшение», а на 30-е — как «эффективность», составила 5,8 ± 0,4 суток; 18% (5/27) пациентов

из этой группы самостоятельно отменили терапию на 5-е сутки в связи с отчетливым улучшением, но вне связи с развитием нежелательных реакций.

На 30-е сутки лечения (визит 4) клиническая эффективность терапии составила 84% (27/32), причем, согласно критериям оценки эффективности, один пациент отнесен в группу неэффективности, так как эффект терапии соответствовал понятию «неопределенного». При исключении данного случая, клиническая эффективность составила 87% (27/31) (рис. 1). Динамика клинических проявлений оХОБЛ у исследуемых пациентов представлена в табл. 3.

Группа неэффективной терапии описывается следующим образом: у двух пациентов отмечено развитие ранних, до 30 суток, рецидивов (длительность АТ 6 суток); у двух оставшихся пациентов отмечено сохранение симптомов заболевания без существенной динамики или с ухудшением на 4–5 сутки терапии цефаксимом. Данный факт потребовал назначения, на 5-е сутки, АТ, респираторного фторхинолона. В последующем среди пациентов, получивших фторхинолон, случаев рецидивов не отмечено, динамика разрешения симптомов не отличалась от аналогичной в группе цефаксима.

Дальнейшее наблюдение за группой пациентов, лечение у которых на 30-е сутки (В-4) было расценено как эффективное, выявило развитие рецидивов 19% (5/27), а при анализе всех пациентов, завершивших исследование, у 16% (5/31) (рис. 2).

Нежелательные реакции

Развитие нежелательных реакций отмечено у 19% пациентов (6/32) (табл. 4). До 2-го визита (6-е сутки) нежелательные реакции развились у пяти, со 2-го по 3-й визит — у одного пациента. Среднее время развития нежелательных реакций от момента начала АТ составило 3,4 ± 1,1 суток; у одного пациента нежелательная реакция (послабление стула, уртикарии, возможно связанные с исследуемым препаратом) развилась на 7-е сутки от начала АТ. Средняя длительность нежелательных реакций составила 2,0 ± 0,7 суток. Реакции характеризовались как легкие, самостоятельно проходящие, не потребовавшие прекращения АТ и дополнительного лечения.

Обсуждение результатов

Современные руководства в качестве средств выбора в программах АТ оХОБЛ предлагают достаточно широкий спектр препаратов (табл. 5). Основные направления адекватной терапии оХОБЛ

включают снижение нагрузки дыхательных мышц и диафрагмы, уменьшение бронхиального воспаления, бактериальной нагрузки и коррекция гипоксемии. Реализация ряда из приведенных направлений осуществляется в ходе применения антибактериальных препаратов.

Ранее считалось, что, при обострении нетяжелой ХОБЛ, все АБ характеризуются одинаковой эффективностью [3]. В настоящее время достаточно оснований для пересмотра этого положения [22]. Так, в анализе C. Destache и соавт. [23], менее благоприятные результаты лечения отмечены при использовании амоксициллина, эритромицина и тетрациклина. Даже несмотря на то, что при нетяжелой ХОБЛ клиническая эффективность амоксициллина составляет 92% [24], препарат обеспечивает менее продолжительную, по сравнению с амоксициллином/клавуланатом и фторхинолонами, длительность безмикробного интервала [25]. Незначительно лучшая ситуация наблюдается при использовании цефалоспоринов II поколения — цефуроксима. В исследовании, включившем пациентов с «гнойным» обострением и установленной этиологией (*H. influenzae* в 27/48 случаев), неэффективность 10-дневного курса АТ цефуроксимом отмечена в 17/48 случаев [26]. Невысокую клиническую и микробиологическую эффективность, а также короткий безмикробный интервал у лиц с сопутствующей патологией продемонстрировал цефуроксим и в сравнительном исследовании S. Chodosh и соавт. [27].

С целью определения потенциала цефиксима при лечении острых, внебольничных инфекций нижних дыхательных путей, выполнен анализ 8 рандомизированных исследований с 2 параллельными группами. Сравнивалась эффективность цефиксима и препаратов сравнения: амоксициллина, амоксициллина/клавуланата, цефаклора, цефалексина, цефуроксима аксетила. Клиническая эффективность (улучшение и выздоровление) констатирована у 94% пациентов в группе цефиксима; аналогичный показатель в группах сравнения варьировал от 97% для цефуроксима аксетила и цефаклора до 79% — для амоксициллина/клавуланата. К моменту окончания терапии эффективность цефиксима составила 92%. Микробиологическая эффективность цефиксима составила 94%. В группе пациентов с диагнозом хронической обструктивной болезни легких клиническая эффективность цефиксима составила 92%, амоксициллина/клавуланата — 73%. У лиц старше 60 лет выздоровление или улучшение зарегистрировано у 91% пациентов, принимавших цефиксим, и у 82% пациентов, которым проводилось лечение амоксициллином/клавуланатом.

Подобные исходы вполне объяснимы, учитывая не всегда достаточную активность препаратов сравнения в отношении *H. influenzae*. С другой стороны, в двойном слепом исследовании (цефуроксим vs. цефиксим), выполненном на «искусственно» выделенной группе пациентов с пневмококковым обострением ХОБЛ, применение цефуроксима обеспечило более полную эрадикацию возбудителя. Это повлияло и на клиническую эффективность, составившую 94% и 71% [28]. В данном случае следует учитывать более редкую встречаемость пневмококка при оХОБЛ и принимать этот факт во внимание при планировании АТ.

Оценивая место цефиксима при оХОБЛ, можно констатировать, что в большинстве исследований препарат демонстрирует аналогичную полученной в нашем исследовании клиническую эффективность > 80–85%. Как следует из ранее цитированной работы R. Quintiliani, а также других исследований, этот показатель не отличается от эффективности респираторных фторхинолонов и амоксициллина/клавуланата [10, 29, 30]. Именно на этом основании в рекомендациях известного здоровым консерватизмом немецкого общества Пола Эрлиха препарат рассматривается как средство выбора не только в группе неосложненной, но и в ряде случаев осложненной ХОБЛ в ряду препаратов переключения при проведении ступенчатой терапии [31].

Преимущества цефиксима при бактериальном обострении ХОБЛ обусловлены как его фармакокинетическими, так и фармакодинамическими особенностями. Во-первых, среди пероральных цефалоспо-

Таблица 4

Нежелательные реакции, связанные и возможно связанные с исследуемым препаратом у лиц, включенных в исследование (n = 32)

Количество человек с нежелательными реакциями	Послабление стула	Учащение стула ≥ 2 раза/сутки, боль в околопупочной области	Зуд кожи
6	5	2	1

Таблица 5

Антибактериальная терапия обострений неосложненной хронической обструктивной болезни легких. Рекомендации GOLD, 2008

Характер обострения	Препарат выбора	Альтернатива
Легкое, нет фактора риска неблагоприятного исхода Пероральная АТ	Бета-лактамы (пенициллин, амоксициллин), тетрациклин, ко-тримоксазол	Макролид (AZY, CLA, ROXI), цефалоспорины II–III, телитромицин

ринов цефиксим характеризуется наиболее длительным периодом полувыведения ($t_{1/2}$), достигающим 3–4, а в некоторых случаях — 9 ч [32–34]. Препарат характеризуется хорошим тканевым проникновением. Концентрация в слизистой бронхов, в бронхиальном секрете и в мокроте составляет соответственно 35–40% ($2,4 \pm 0,9$ мкг/мл), 10–20% и 0–4% от концентрации препарата в сыворотке [35–38]. Через 8,4 ч после приема цефиксима накопление препарата в легочной ткани составляет 43%, что обеспечивает концентрацию в пределах 1,3 мкг/мл [39].

С фармакодинамической точки зрения, эффективность цефиксима определяется временем, в течение которого концентрация несвязанного препарата в 4–5 раз превышает значение минимальной подавляющей концентрации (МПК) в очаге инфекции ($ft > МПК$) [40]. Для оптимального бактерицидного эффекта необходимо, чтобы этот показатель перекрывал интервал между введениями не менее чем на 50%. С этой точки зрения цефиксим, даже при однократном суточном приеме, обеспечивает требуемые показатели в отношении основных респираторных возбудителей: *Haemophilus* spp. (МПК чувствительных штаммов ≤ 1 мкг/мл) [41, 42], чувствительного к пенициллину *S. pneumoniae* (PSSP) (МПК ≤ 1 мкг/мл) и *M. catarrhalis*.

Помимо клинической и микробиологической эффективности, ключевой характеристикой современного АП является благоприятный профиль безопасности, а также удобство приема, так как от этих параметров во многом зависит комплаентность к проводимой терапии [43, 44]. Высокая приверженность к назначенному режиму АТ — это не только залог высокой эффективности, но и важное условие снижения риска селекции резистентных возбудителей. Частота нежелательных реакций при применении амоксициллина/клавуланата — основного перорального препарата, используемого в лечении обострения неосложненной ХОБЛ, варьирует от 13% до 56% [45–49], а связанная с нежелательными реакциями отмена препарата производится в 46% случаев, главным образом из-за диареи и болей в животе [45–47, 50–52]. Как и ожидалось, при применении цефиксима преобладали легкие нежелательные реакции, ассоциированные с органами пищеварения (n = 6; 19%), однако не было ни одного случая отмены АТ, связанной с нежелательными реакциями.

Заключение

Исследование продемонстрировало высокую эффективность (84%) цефиксима, соответствующую эффективности других препаратов выбора, при бактериальном обострении ХОБЛ. В течение полугодового периода наблюдения рецидивы оХОБЛ отмечены у 19%,

что позиционирует препарат в ряду надежных противорецидивных средств.

Наряду с аминопенициллинами, защищенными ингибиторами бета-лактамаз, а также респираторными фторхинолонами, цефиксим, имеющий лучший профиль безопасности и более удобный в применении, чем аминопенициллины, может рассматриваться в качестве средства выбора при лечении обострений неосложненной ХОБЛ. ■

Литература

- Lindenauer P. K., Pekow P., Gao S., Crawford A. S., Gutierrez B., Benjamin E. M. Quality of care for patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Annals of internal medicine*. 2006; 144: 894–903.
- Anthonisen N. R., Manfreda J. Warren C. P., Hershfield E. S., Harding G. K., Nelson N. A. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Annals of internal medicine*. 1987; 106: 196–204.
- Ram F. S., Rodriguez-Roisin R., Granados-Navarrete A., Garcia-Aymerich J., Barnes N. C. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2006: CD004403.
- The OMBIRT Consensus Panel. Outpatient Management of Bacterial Infections in the Lower Respiratory Tract (OMBIRT): Diagnosis, Evaluation, and Antibiotic Selection in the Primary Care Setting. Atlanta, Ga: American Health Consultants; 2001.
- Wilkinson T. M., Donaldson G. C., Hurst J. R., Seemungal T. A., Wedzicha J. A. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004; 169: 1298–303.
- Seemungal T. A. R., Harper-Owen R., Bhowmik A. et al. Respiratory viruses, symptoms and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001; 164: 1618–1623.
- Rohde G., Wiethege A., Borg I. et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study // *Thorax*. 2003; 58: 37–42.
- Qiu Y., Zhu J., Bandi V. et al. Biotin neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003; 168: 968–975.
- Stockley R. A., O'Brien C., Pye A., Hill S. L. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD // *Chest*. 2000; 117: 1638–1645.
- Alvarez-Sala J. L., Kardos P., Martinez-Beltran J., Coronel P., Aguilar L. Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with cefditoren-pivoxil versus cefuroxime-axetil // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006; 50: 1762–1767.
- Fogarty C. M., Bettis R. B., Griffin T. J., Keyserling C. H., Nemeth M. A., Tack K. J. Comparison of a 5 day regimen of cefdinir with a 10 day regimen of cefprozil for treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2000; 45: 851–858.
- Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E., Martos J. A., Maldonado J. A., Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD // *Chest*. 1999; 116: 40–6.
- Ko W. C., Paterson D. L., Sagnimeni A. J. et al. Community-acquired Klebsiella pneumoniae bacteremia: global differences in clinical patterns // *Emerging infectious diseases*. 2002; 8: 160–166.
- Козлов П. С., Сивая О. В., Шпынев К. В. et al. Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006; 8: 33–47.
- Lorenz J., Steinfeld P., Drath L., Keienburg T., Troester K. Efficacy and tolerability of 5-vs 10-day cefixime therapy in acute exacerbations of chronic bronchitis // *Clin Drug Invest*. 1998; 15: 13–20.
- Neu H. C., Chick T. W. Efficacy and safety of clarithromycin compared to cefixime as outpatient treatment of lower respiratory tract infections // *Chest*. 1993; 104: 1393–1399.
- Quintiliani R. Cefixime in the treatment of patients with lower respiratory tract infections: results of US clinical trials // *Clinical therapeutics*. 1996; 18: 373–390; discussion 2.
- National Heart, Lung, and Blood Institute, World Health Organization. Workshop report: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: updated 2007. Available from URL: <http://www.goldcopd.org>. Accessed November 29, 2009.
- Mandell L. A., Wunderink R. G., Anzueto A. et al. Infectious diseases society of america/american thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults // *Clin Infect Dis*. 2007; 44, Suppl 2: S27–72.
- Chow A. W., Hall C. B., Klein J. O., Kammer R. B., Meyer R. D., Remington J. S. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration // *Clin Infect Dis*. 1992; 15, Suppl 1: S62–88.
- Chodosh S. Clinical significance of the infection-free interval in the management of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis // *Chest*. 2005; 127: 2231–2236.
- Dimopoulos G., Siempos I. I., Korbila I. P., Manta K. G., Falagas M. E. Comparison of first-line with second-line antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis: a metaanalysis of randomized controlled trials // *Chest*. 2007; 132: 447–455.
- Destache C. J., Dewan N., O'Donohue W. J., Campbell J. C., Angelillo V. A. Clinical and economic considerations in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1999; 43, Suppl A: 107–113.
- Georgopoulos A., Borek M., Ridl W. Randomized, double-blind, double-dummy study comparing the efficacy and safety of amoxicillin 1 g bd with amoxicillin 500 mg tds in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2001; 47: 67–76.
- Canut A., Martin-Herrero J. E., Labora A., Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007; 60: 605–612.
- White A. J., Gompertz S., Bayley D. L. et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis // *Thorax*. 2003; 58: 680–685.
- Chodosh S., McCarty J., Farkas S. et al. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group // *Clin Infect Dis*. 1998; 27: 722–729.
- Zuck P., Petitpretz P., Geslin P., Rio Y., Leblanc F. Bacteriological eradication of Streptococcus pneumoniae from patients with acute exacerbations of chronic bronchitis: cefuroxime axetil versus cefixime // *International journal of clinical practice*. 1999; 53: 437–443.
- Arthur M., McAdoo M., Guerra J. et al. Clinical Comparison of Cefuroxime Axetil with Cefixime in the Treatment of Acute Bronchitis // *American journal of therapeutics*. 1996; 3: 622–629.
- Lieberman D., Schlaeffer F. Once-a-day cefixime versus co-amoxiclav three times daily in the treatment of lower respiratory infections // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1995; 35: 354–357.
- Vogel F., Scholz H., Nawas B. et al. Rational use of oral antibiotics. Findings of an expert commission of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy // *Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten*. 2002; 25: 193–204.
- Blumer J. L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of new and old antimicrobial agents for acute otitis media // *The Pediatric infectious disease journal*. 1998; 17: 1070–1075; discussion 99–100.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

Супракс

цефиксим
капсулы 400 мг №6

ПЕРВЫЙ среди НАДЕЖНЫХ

Доказанная высокая
эффективность при лечении:

- острого и хронического
бронхита
- фарингитов, тонзиллитов,
синуситов
- среднего отита
- инфекций
мочевыводящих путей
- острой гонореи



Реклама
Пер. уд: П № 013023/01



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	18.01–16.03	2 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Педиатры, терапевты, врачи общей врачебной практики	17.01–12.05	4 мес
Актуальные вопросы сомнологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	08.02–09.03	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	14.02–29.03	1 мес
Диагностика и терапия аллергических заболеваний и иммунодефицитных состояний	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	14.03–10.05	2 мес
Кардиология	РМАПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	14.02–22.03	1, 25 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	28.02–11.04	2 мес
Оценка функционального состояния плода	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	26.01–22.02	1 мес
Общая врачебная практика (семейная медицина)	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Врачи общей врачебной практики	01.02–30.03	2 мес
Ревматология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра ревматологии, Москва	Терапевты, врачи общей врачебной практики, педиатры	17.01–12.05	4 мес
Урология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра урологии лечебного факультета, Москва	Урологи	01.02–16.03	1 мес






18 – 20 мая 2011 года
 Конгресс-центр «Московский»
 отеля Holiday Inn «Московские Ворота»
 Московский пр., 97а

Санкт-Петербург — Гастро-2011

13-й Международный Славяно-Балтийский научный форум



www.gastroforum.ru
 gastroforum@list.ru

Реклама

Редакция журнала сообщает, что по техническим причинам в статье «Особенности ведения пациентов с аномалиями панкреатобилиарной системы», опубликованной в № 10 за 2010 год, не были поставлены регалии автору Е. А. Лялюковой. Следует читать: Е. А. Лялюкова, кандидат медицинских наук, доцент.

А

Аллергология

Антигистаминные препараты в клинической практике. Дискуссионные вопросы. Взгляд врача на привычные препараты/ В. А. Ревякина. № 7. С. 71.
Бронхиальная астма и остеопороз: некоторые аспекты современной терапии (1 часть)/ Д. Ш. Мачарадзе. № 4. С. 6.
Бронхиальная астма и остеопороз: некоторые аспекты современной терапии (2 часть)/ Д. Ш. Мачарадзе. № 6. С. 52.
Диагностика аллергического контактного дерматита/ М. А. Мокроносова. № 4. С. 14.
Левомецитин: современные аспекты применения при аллергических заболеваниях с точки зрения доказательной медицины/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова. № 5. С. 62.
Острый аллергический крапивница на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи/ А. Л. Верткин, И. С. Родюкова, А. С. Скотников. № 5. С. 48.

Б

Бронхопульмонология

Бронхолегочные поражения при ревматоидном артрите/ М. В. Шеянов, С. К. Терновой, Е. В. Фоминых, И. Н. Завражина, В. И. Маколкин, В. А. Сулимов. № 11. С. 57.
Возможно ли улучшение качества жизни больных хронической обструктивной болезнью легких при проведении антиоксидантной терапии?/ С. И. Овчаренко, А. А. Капустина. № 9. С. 10.
Растительный иммуномодулирующий препарат для профилактики и лечения инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей/ О. А. Данилюк. № 7. С. 90.
Респираторные фторхинолоны. Обоснование применения при внебольничной пневмонии и осложнениях гриппа/ И. А. Гучев, Е. В. Мелехина. № 9. С. 24.
Сочетание ХОБЛ и астмы. Особенности диагностики и лечения в амбулаторных условиях/ Н. М. Шмелева, О. А. Пешкова, Е. И. Пешков. № 9. С. 19.
Фармакоэкономический анализ эффективности кларитромицина медленного высвобождения в экстренной стартовой терапии внебольничной пневмонии/ Н. Н. Жаров, Е. К. Бельюков. № 9. С. 97.

Г

Гастроэнтерология. Гепатология

Влияние на параметры абдоминального ожирения у больных метаболическим синдромом: фокус на приверженность диетическим рекомендациям/ О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева, В. Т. Ивашкин. № 7. С. 29.
Ингибиторы протонной помпы в профилактике и терапии стрессовых язв/ Э. П. Яковенко, А. В. Яковенко, Ю. В. Илларионова, А. Н. Иванов, Н. А. Агафонова, А. С. Прянишникова, И. П. Солуянова. № 2. С. 52.
Качество жизни пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона/ С. В. Голышева, Н. Ю. Мешалкина, Г. А. Григорьева. № 9. С. 85.
Клинический разбор: тучная пациентка с неалкогольной жировой болезнью печени и дислипидемией/ О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева. № 10. С. 73.
Лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*/ П. Л. Щербаков, В. С. Кашников, Е. А. Корниенко. № 7. С. 6.

Место пробиотической терапии в лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи/ М. А. Ливзан, М. Б. Костенко. № 10. С. 83.
Миниинвазивные оперативные вмешательства у пациентов с болевой и кистозной формами хронического панкреатита/ Е. С. Сусоева. № 3. С. 79.
Нарушения моторики органов пищеварения и общие принципы их коррекции/ С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина. № 7. С. 12.
Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему/ О. М. Драпкина, В. И. Смирин, В. Т. Ивашкин. № 5. С. 57.
Особенности ведения пациентов с аномалиями панкреатобилиарной системы/ Е. А. Лялюкова. № 10. С. 57.
Особенности клинического течения и терапии хронического панкреатита в зависимости от стадии заболевания/ Л. В. Винокурова, И. Е. Тубицина. № 2. С. 48.
Особенности эндоскопической семиотики и антихеликобактерная терапия MALT-лимфом желудка/ О. А. Малихова, Б. К. Поддубный, И. В. Поддубная, О. А. Москаленко, Н. В. Кокосадзе, А. Ю. Концевая. № 7. С. 25.
Постинфекционный синдром раздраженного кишечника/ А. И. Парфенов, И. Н. Ручкина. № 7. С. 16.
Преимущества пантопризола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/ А. А. Машарова, Д. С. Бордин, Т. С. Кожурин, О. Б. Янова, В. А. Ким, С. А. Зеленкин. № 7. С. 78.
Пробиотики: новые грани хорошо знакомых средств/ М. А. Ливзан. № 2. С. 35.
Симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у беременных/ Е. В. Онучина, Э. А. Горобец, А. А. Рожанский, В. В. Цуканов. № 2. С. 88.
Синдром раздраженного кишечника – патогенетические механизмы/ А. И. Мартынов, И. А. Макарова, А. М. Шилов. № 5. С. 52.
Современные аспекты эрадикации *Helicobacter pylori*/ В. В. Цуканов, О. С. Амелъчугова, П. Л. Щербаков. № 2. С. 38.
Современные подходы к профилактике антибиотик-ассоциированной супрессии микрофлоры желудочно-кишечного тракта/ С. М. Захаренко. № 11. С. 68.
Сочетанная терапия ингибитором протонной помпы и антацидом: когда это необходимо?/ М. А. Ливзан, Е. Е. Душеба, В. В. Юргель. № 11. С. 74.
Сравнительная эффективность тройной антихеликобактерной терапии I линии при использовании препаратов пантопризола и омепризола/ И. В. Маев, Т. С. Оганесян, Ю. А. Кучерявый. № 2. С. 92.
Терапевтические возможности в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/ М. А. Ливзан, Е. Е. Душеба, В. В. Юргель. № 2. С. 56.
Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды/ О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева, В. Т. Ивашкин. № 2. С. 43.
Язвенная болезнь: современные подходы к диагностике и терапии/ М. А. Ливзан, М. Б. Костенко. № 7. С. 20.

Гинекология

Актуальные вопросы лечения хламидийной инфекции у беременных женщин/ А. П. Никонов, Р. А. Чилова, М. В. Остроумова, О. У. Стецюк, И. В. Андреева. № 3. С. 42.
Актуальные вопросы современного акушерства: гестоз беременных — проблема и решения/ А. М. Торчинов, В. П. Кузнецов, С. Г. Цахилова, Д. Х. Сарахова, Г. Н. Джонбобоева. № 11. С. 16.
Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности/ Е. Б. Рудакова, И. В. Бесман. № 3. С. 46.

Грипп и беременность/ В. П. Афиногенова, О. В. Кытько. № 11. С. 9.
Клинико-диагностическое значение уровня вiremии у беременных женщин с хронической HBV-инфекцией/ К. Р. Дудина, О. О. Знойко, Ю. Г. Трубицина, С. А. Шутько, Н. О. Голохвастова, Е. В. Пыпкина, К. С. Скруцкий, Н. Д. Ющук. № 11. С. 23.
Клинический опыт подавления лактации с использованием агонистов D2-рецепторов/ Е. Б. Рудакова, Т. В. Есипович. № 11. С. 6.
Кокарбоксилаза, витамин B2 и липоевая кислота в акушерско-гинекологической практике/ Ж. Х. Кушхова. № 8. С. 88.
Консервативная терапия (стимуляция овуляции) синдрома поликистозных яичников/ Е. В. Шереметьева, Е. А. Карпова, Д. А. Деркач, Е. Н. Андреева, И. И. Дедов. № 4. С. 60.
Место иммунокорригирующей терапии в лечении хронического рецидивирующего эндометрита/ Л. П. Сизякина, Н. Г. Алубаева. № 11. С. 103.
Неоперативные методы лечения миомы матки/ Т. Е. Самойлова. № 3. С. 53.
Применение магна в акушерстве/ Р. Г. Шмаков, Е. С. Полушкина. № 11. С. 12.
Проблема вируса гриппа H1N1 и особенности заболеваемости у женщин во время беременности/ В. Н. Кузьмин. № 1. С. 66.
Проблема желтухи у беременных в современном акушерстве/ В. Н. Кузьмин. № 3. С. 49.
Профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц/ Е. Н. Коноводова, В. А. Бурлев, Р. Г. Шмаков. № 3. С. 33.
Состояние липидного обмена у женщин с ранней менопаузой и гипотиреозом/ Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Е. В. Корнеева. № 3. С. 38.
Сравнительный анализ эффективности антимикробной терапии в послеоперационном периоде у женщин с осложненными формами ВЗОМТ/ Т. Ю. Пестрикова, И. В. Юрасов, М. М. Светачев, Е. А. Юрасова, Т. Д. Ковалева. № 9. С. 104.
Опыт применения препарата интерферона в терапии папилломавирусной инфекции в гинекологической практике/ А. А. Евсеев, О. Ю. Пивоварова. № 11. С. 110.

Д

Дерматовенерология

Атопический дерматит и дисбактериоз/ Ю. А. Галлямова. № 10. С. 14.
Возможности терапии гнездной алопеции/ О. Ю. Олисова, И. В. Верхогляд, И. Я. Пинсон. № 5. С. 34.
Дифференциальная диагностика кожных сыпей у детей/ В. А. Ревякина. № 5. С. 29.
Дифференциальная диагностика педикулеза и его лечение/ Ю. А. Галлямова, И. М. Шаков, И. В. Оленич. № 9. С. 77.
Кожный зуд/ И. Б. Мерцалова. № 10. С. 18.
Ониходистрофии/ И. Б. Мерцалова. № 5. С. 32.
Опыт применения рекомбинантного интерферона альфа-2 в дерматовенерологической практике/ И. В. Полеско, В. В. Малиновская. № 10. С. 10.
Отрубевидный лишай/ Ю. А. Галлямова. № 5. С. 38.
Пруриго/ Ю. А. Галлямова. № 6. С. 69.
Уход за жирной и проблемной кожей/ Н. Ф. Яровая. № 5. С. 26.
Холодовая крапивница: особенности диагностики и лечения/ Д. Ш. Мачарадзе. № 10. С. 5.

И

Иммунология

Влияние иммуномодулятора на синтез интерферонов/ Б. В. Пинегин, М. И. Варфоломеева. № 10. С. 88.
Вспомогательная иммунотерапия при ВПЧ-ассоциированных поражениях слизистых оболочек и кожи урогенитальной и периаанальной локализации/ М. Ю. Елисева, О. А. Мынбаев. № 11. С. 92.
Иммунотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорригирующих препаратов/ В. П. Афиногенова, И. В. Лукачев, М. П. Костинов. № 4. С. 9.

Инфекции и вакцинопрофилактика

Актуальные вопросы диагностики и лечения острых респираторных заболеваний в практике врача/ Р. В. Горенков. № 10. С. 78.
Вирусный гепатит А: современные особенности клиники, диагностики и профилактики/ Г. Н. Кареткина. № 10. С. 21.
Гемолитико-уремический синдром как осложнение острой кишечной инфекции у детей/ Е. И. Краснова, С. А. Лоскутова, О. В. Гайнц. № 10. С. 45.
Диагностика и лечение токсической дифтерии. Часть 2. Высокие дозы противодифтерийной сыворотки в лечении токсических форм дифтерии/ М. П. Корженкова, В. В. Свиридов, А. И. Берко, Н. А. Малышев, И. А. Гальвидис, И. В. Яковлева, М. А. Буркин. № 6. С. 63.
Диарея путешественников/ Г. К. Алиева, Н. Д. Ющук, А. В. Сундуков, Г. М. Кожевникова. № 10. С. 34.
Иерсиниоз: расширяя традиционные представления о диагностике, лечении и диспансеризации больных/ И. В. Шестакова, Н. Д. Ющук. № 10. С. 26.
Клинико-эпидемиологическое обоснование применения интерферонсодержащего комбинированного иммунобиологического препарата для профилактики вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С/ Т. А. Ковалева, К. И. Чуйкова, И. Д. Евтушенко, О. Г. Мухачева. № 7. С. 93.
Краткий обзор клинических исследований иммуногенности и безопасности гриппозной вакцины/ М. К. Ерофеева, Н. Ю. Никаноров, С. М. Харит, В. В. Романенко. № 8. С. 91.
Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения/ И. Н. Лыткина, Н. А. Малышев. № 10. С. 66.
Эпштейн–Барр-вирусная инфекция у взрослых: вопросы патогенеза, клиники и диагностики/ И. В. Шестакова, Н. Д. Ющук. № 10. С. 40.

К

Кардиология

Беременность у пациенток с синдромом Марфана: тактика ведения при расширении и диссекции аорты/ И. В. Друк. № 2. С. 12.
Бета-адреноблокаторы III поколения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний/ А. М. Шилов, М. В. Мельник, А. Ш. Авшалумов. № 2. С. 6.
Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первичного звена/ А. М. Шилов, М. В. Мельник, А. О. Осия. № 7. С. 86.
Клиническая эффективность Кознзима Q10 в терапии метаболической кардиомиопатии у пациентов с пролапсом

митрального клапана на фоне дисплазии соединительной ткани/ Г. И. Нечаева, И. В. Друк, Е. А. Лялюкова, В. В. Кузнецова, Ю. В. Москвина, Ю. В. Терещенко. № 1. С. 83.
Комплексная медицинская реабилитация больных инфарктом миокарда в функционально-восстановительном периоде с включением биофлавоноидов/ В. В. Климко, А. В. Шакула, А. М. Щегольков, В. П. Ярошенко, В. В. Сычев, Л. И. Дергачева. № 4. С. 77.
Лечение ревматоидного артрита: тактические вопросы в практике клинициста/ Н. В. Чичасова. № 7. С. 40.
Место статинов в коррекции нарушений липидного обмена у пациентов с метаболическим синдромом/ А. М. Шилов, М. В. Мельник, А. О. Осия. № 4. С. 68.
Механизмы воздействия магния и пиридоксина на структуру и свойства соединительной ткани как основание для магнезиальной терапии дисплазий соединительной ткани/ О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Е. Ю. Егорова. № 8. С. 71.
Опыт применения амлодипина у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией/ Г. И. Нечаева, Ю. В. Терещенко, Е. Н. Логинова, М. И. Шупина. № 2. С. 18.
Позиция бета-адреноблокаторов и диуретиков в обновленных Европейских рекомендациях по артериальной гипертензии (2009)/ В. И. Маколкин. № 7. С. 35.
Профилактика липидных нарушений/ Г. И. Нечаева, Ю. В. Терещенко. № 7. С. 56.
Роль обучения и амбулаторного наблюдения в оптимизации лечения больных хронической сердечной недостаточностью, развившейся после перенесенного Q-инфаркта миокарда/ Н. А. Кошелева, А. П. Ребров. № 5. С. 84.
Современная тактика снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний с помощью применения метформина/ С. Р. Гиляревский, И. М. Кузьмина. № 4. С. 92.
Современные позиции бета-адреноблокаторов в кардиологии: от рекомендаций к реальной практике/ А. Е. Брагина. № 7. С. 50.
Тиазидсодержащие антигипертензивные комбинации: прошлое, настоящее и будущее/ С. В. Недогода. № 2. С. 29.
Фитостерины в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний/ Т. А. Руженцова. № 7. С. 66.

Л

ЛОР-заболевания

Актуальные вопросы дифференциальной диагностики и лечения острых фарингеальных инфекционно-воспалительных заболеваний/ С. В. Морозова. № 2. С. 72.
Боль в горле: возможные причины, диагностика и лечение/ М. В. Субботина. № 9. С. 36.
Кашель — междисциплинарная проблема. Взгляд оториноларинголога/ М. А. Рябова. № 9. С. 14.
Лечение больных с дисфониями при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/ Е. В. Демченко, Г. Ф. Иванченко, Э. А. Коческова, Е. П. Олейник. № 9. С. 7.
Нарушения равновесия при периферических вестибулярных расстройствах: клиника, диагностика, реабилитация/ О. В. Зайцева. № 9. С. 90.

Н

Нутрициология

Аспекты нутритивной поддержки онкологических больных полужелудочными смесями/ П. А. Янковская. № 2. С. 80.
Клиническая оценка переносимости и безопасности сухой молочной адаптированной смеси/ В. П. Булатов. № 6. С. 80.

Опыт использования полужелудочной смеси у пациентов в критических состояниях/ Ю. В. Ерпулэва. № 8. С. 94.
Оценка клинической эффективности и переносимости новорожденными сухой молочной адаптированной смеси/ Т. В. Белоусова. № 8. С. 96.
Пробиотические продукты в практике клинициста/ А. А. Плоскирева, С. В. Николаева. № 8. С. 84.
Результаты клинической апробации смесей для энтерального питания у больных гастроэнтерологического профиля/ Е. И. Ткаченко, В. Б. Гриневич, Ю. П. Успенский, И. Е. Хорошилов, И. В. Богданов. № 7. С. 82.
Современные подходы к организации искусственного вскармливания детей первого года жизни/ И. Я. Конь, Т. В. Абрамова. № 6. С. 56.

П

Педиатрия

Аллергический ринит: диагностика и лечение/ О. В. Зайцева. № 5. С. 44.
Болезни поджелудочной железы у детей. Первичная и вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность/ Т. В. Гасилина, С. В. Бельмер. № 6. С. 6.
Влияние комбинации пробиотических культур и пребиотических волокон на формирование микрофлоры ребенка, находящегося на искусственном вскармливании/ А. Б. Моисеев, И. Г. Михеева, Т. Г. Верещагина, О. А. Горячева, В. Г. Китайчик. № 3. С. 92.
Возможности системных и топических стероидов в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей/ Е. А. Корниенко, Е. А. Ломакина, Н. К. Залетова, С. А. Факина. № 4. С. 82.
Гематурия как проявление изолированного мочевого синдрома у детей/ А. М. Ривкин, Н. А. Лисовая. № 8. С. 32.
Диагностика и лечение маточных кровотечений у девочек-подростков/ В. Ф. Коколина, Д. И. Нафталиева. № 3. С. 65.
Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике/ С. В. Рычкова. № 8. С. 11.
Жировая дистрофия печени при метаболическом синдроме в практике врача-педиатра/ Н. И. Урсова. № 1. С. 14.
Значение сна для развития ребенка. Предпосылки создания «Ночной формулы»/ С. Г. Грибакин. № 1. С. 35.
Инновация в оптимизации состава белка детских смесей/ О. Н. Комарова, А. И. Хавкин. № 8. С. 36.
Использование лечебного питания в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей/ О. А. Тутина, Э. Н. Федупова, Л. В. Бейер, О. В. Федорова. № 1. С. 62.
Кальциопенические состояния и их коррекция/ В. М. Студеникин, Э. М. Курбайтаева. № 10. С. 54.
Клиническая эффективность новой формы римантадина у детей «групп риска» тяжелого течения гриппа и острых респираторных заболеваний/ Е. А. Дегтярева, Д. Ю. Овсянников, О. И. Жданова, С. И. Лазарева. № 2. С. 83.
Клинические особенности антифосфолипидного синдрома у детей/ Г. А. Новик, Н. М. Калинина, Л. Н. Аббакумова, К. Г. Кикнадзе. № 6. С. 11.
Клинический пример выхаживания и вскармливания детей с экстремально низкой массой тела/ Т. С. Ардатова, Ю. Ф. Лобанов, Т. Ю. Борисенко, А. В. Илюхин, Т. Е. Стрельникова, О. С. Балахнина. № 6. С. 60.
Коррекция функциональных изменений сердечно-сосудистой системы препаратом L-карнитина у детей и подростков с сочетанной патологией/ Т. И. Рычкова,

И. П. Остроухова, С. А. Яцков, Л. К. Акулова, Т. М. Васильева. № 8. С. 104.

К проблеме сроков и последовательности введения прикорма в национальной программе вскармливания детей первого года жизни/ А. Г. Лебедев. № 1. С. 76.

Лечебное питание детей с хирургической патологией в раннем послеоперационном периоде/ Ю. В. Ерпулёва. № 6. С. 78.

Лечение легочной гипертензии у детей/ Л. И. Агапитов. № 7. С. 60.

Метаболическая коррекция нарушений энергообмена у детей с конституциональной задержкой роста/ М. Г. Петрова, Н. В. Болотова, Е. Г. Дронова, Е. П. Новикова. № 6. С. 92.

Нарушения метаболизма у детей с сахарным диабетом 1-го типа и их коррекция/ Н. В. Болотова, Л. В. Скучаева, Е. П. Новикова, Н. В. Николаева. № 4. С. 44.

Неаутоиммунный сахарный диабет у детей/ И. Л. Никитина. № 6. С. 22.

Новое в профилактике и терапии сезонных аллергических ринитов у детей/ Н. А. Геппе, М. Н. Снегоча, О. Ю. Конопелько. № 1. С. 39.

Новый кожный тест при диагностике и раннем выявлении туберкулеза у лиц из групп риска/ В. А. Аксенова, Л. А. Барышникова, Н. И. Клевно, П. В. Сенчихин. № 9. С. 72.

Нормализация функции носового дыхания у детей грудного возраста. Новые подходы/ О. В. Зайцева. № 3. С. 61.

Ожирение в детском возрасте/ А. П. Аверьянов, Н. В. Болотова, Ю. А. Зотова. № 2. С. 69.

Ожирение у детей (данные амбулаторного обследования)/ М. Ю. Щербак, Г. И. Порядина, Е. А. Ковалева. № 9. С. 80.

Опыт использования лечебного питания в программе реабилитации детей с острыми кишечными инфекциями в условиях детской поликлиники/ Ю. В. Черненко, Е. Е. Раскина, О. И. Гуменюк. № 6. С. 76.

Опыт использования помповой инсулинотерапии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа/ Н. В. Болотова, О. В. Компаниец, Н. Ю. Филина, В. К. Поляков, Н. В. Николаева. № 11. С. 83.

Опыт применения топических деконгестантов у детей раннего возраста/ Ю. В. Марушко. № 11. С. 86.

Опыт фитотерапии вегетативной дисфункции в практике детской поликлиники/ О. А. Данилюк. № 4. С. 39.

Особенности ухода за полостью носа новорожденных и детей первых лет жизни в осенне-зимний период/ О. В. Зайцева. № 9. С. 69.

Оценка клинической эффективности и переносимости современного растительного препарата при терапии кашля у детей с острыми респираторными заболеваниями/ Э. Э. Локшина, О. В. Зайцева, С. И. Барденикова. № 11. С. 106.

Пищевая аллергия на рыбу и морепродукты у детей с атопией/ Н. А. Геппе, Е. А. Примак, О. А. Субботина. № 8. С. 48.

Поражение суставов в детском возрасте (1 часть)/ Е. И. Алексеева, Т. М. Бзарова. № 4. С. 24.

Поражение суставов в детском возрасте (2 часть)/ Е. И. Алексеева, Т. М. Бзарова. № 6. С. 46.

Преимущество раздельного применения витаминно-минеральных комплексов у детей и подростков/ И. Н. Захарова, В. И. Свиницкая, Л. И. Елизова. № 8. С. 100.

Применение иммуномодуляторов у детей с муковисцидозом/ А. М. Ожегов, Т. В. Симанова, А. В. Цыганок, Л. А. Щеплягина, И. В. Круглова, А. Л. Пухальский. № 6. С. 89.

Применение пробиотиков в комплексном лечении хронического обструктивного пиелонефрита у детей/ Д. А. Морозов, А. А. Севистунов, О. Л. Морозов, Б. В. Долгов, Е. И. Краснова. № 1. С. 89.

Применение витаминов-антиоксидантов в педиатрической практике/ И. Н. Захарова, В. И. Свиницкая. № 8. С. 45.

Продукты прикорма на зерновой основе в питании детей первого года жизни/ И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева. № 8. С. 58.

Профилактика и коррекция вегетативных нарушений у детей/ Е. Г. Кондюрина, В. В. Зеленская, Т. Н. Ёлкина, Н. Г. Гулевская, М. Г. Шабалий. № 6. С. 83.

Профилактика развития нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы при острой бронхиальной обструкции инфекционного генеза у детей раннего возраста/ Е. М. Овсянникова, Н. А. Коровина, Н. В. Короид, Н. С. Глухарева. № 8. С. 62.

Подбор рациональных методов терапии острых инфекционных и персистирующих аллергических ринитов легкой и средней степени тяжести у детей/ Н. А. Геппе, И. М. Фарбер, Л. С. Старостина, О. В. Батырева, И. В. Озерская, У. С. Малявина. № 10. С. 92.

Развитие анемии при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей/ А. В. Малкоч, С. В. Бельмер, Н. А. Анастасевич, Е. В. Семенова, Л. М. Карпина, Н. Е. Щиголева, И. А. Матина, А. П. Пономарева. № 1. С. 27.

Ринит в детском возрасте/ Е. П. Карпова. № 1. С. 18.

Синдром дефицита внимания и гиперактивности у детей: диагностика и лечение/ В. М. Студеникин, С. В. Балканская, В. И. Шелковский. № 1. С. 31.

Синдром соединительнотканной дисплазии сердца у детей/ С. Ф. Гнусев. № 8. С. 40.

Случаи туберкулезного поражения суставов у детей в практике врача-ревматолога/ М. Ф. Дубко, Г. А. Новик, Н. А. Поздеева, А. Н. Кожевников, В. В. Селизов. № 10. С. 51.

Современные аспекты патогенетической терапии кашля у детей/ О. В. Зайцева, С. И. Барденикова, С. В. Зайцева, Т. И. Рычкова, Э. Э. Локшина. № 2. С. 60.

Современные методы диагностики и лечения псориатического артрита у детей/ С. Н. Чебышева, Е. С. Жолобова, Н. А. Геппе, А. В. Мелешкина, О. С. Розвадовская, Г. В. Михалева. № 4. С. 34.

Современные методы патогенетической терапии atopического дерматита у детей/ Г. И. Смирнова. № 6. С. 27.

Современные подходы к наружной терапии atopического дерматита у детей/ В. А. Ревякина. № 1. С. 23.

Сравнительная характеристика диагностики и лечения гелиминтно-протозойных инвазий у детей на современном этапе/ В. А. Александрова, В. Е. Одицева. № 8. С. 66.

Тактика педиатра при критических врожденных пороках сердца у новорожденных детей/ Е. Ю. Емельянич, Д. Б. Дробот, Е. П. Кириллова, В. А. Сакович, Е. В. Басалова, А. Ю. Черемисина. № 6. С. 34.

Терапия персистирующего аллергического ринита у детей/ Е. П. Карпова, Д. А. Тулунов, Л. И. Усень, М. П. Божатова. № 6. С. 86.

Функциональные запоры у детей раннего возраста и проблемы их радикального лечения/ Н. И. Урсова. № 6. С. 16.

Этиопатогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей на современном этапе/ А. А. Новокшенов, В. Ф. Учайкин, Н. В. Соколова. № 1. С. 7.

Эффективность и безопасность ингаляционного метода лечения сухим экстрактом листьев плюща острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста/ Н. Д. Сорока, Е. В. Коршунова, О. В. Рябых, Г. М. Балацкая, Н. В. Кузнецова, Е. Ю. Белан. № 6. С. 38.

Эффективность энтеросорбции в коррекции синдрома эндотоксинемии при atopическом дерматите у детей/ Б. А. Шапов, Т. Г. Маланичева. № 8. С. 108.

Психоневрология

Алгоритм выбора лекарственной формы нестероидного противовоспалительного препарата/ А. Б. Данилов. № 7. С. 74.

Возможности антигипоксантов в лечении умеренных когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом/ В. В. Захаров, В. Б. Сосина. № 3. С. 87.

Возможности ранней коррекции легких и умеренных когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией/ М. В. Путилина, Н. И. Шабалина. № 9. С. 100.

Головокружение: актуальные аспекты диагностики и лечения с учетом фармакоэкономики/ С. В. Морозова, П. А. Воробьев, В. А. Парфенов, М. В. Лесничева, С. Ш. Сулейманов, И. В. Сарвилина, В. И. Кулаев, А. С. Шпигель, О. В. Борисенко. № 9. С. 30.

Головокружение в неврологической практике/ О. В. Веселого. № 5. С. 16.

Головокружение в практике врача-терапевта/ Н. В. Бойко. № 4. С. 86.

Диагностика и лечение расстройств сна/ С. П. Маркин. № 4. С. 54.

Инсомния: диагностика и возможности коррекции/ М. Г. Полужков. № 10. С. 79.

К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике/ Е. С. Аксрачкава. № 10. С. 60.

К вопросу о когнитивной реабилитации пациентов, перенесших острый церебральный инсульт/ Т. Т. Киспаева. № 9. С. 42.

К вопросу о когнитивной реабилитации пациентов, перенесших острый церебральный инсульт (продолжение)/ Т. Т. Киспаева. № 10. С. 70.

Когнитивные функции у больных с кардиальной патологией/ А. Н. Боголепова, Е. Г. Семушкина, М. Ю. Смирнова, И. Ю. Грачева. № 5. С. 7.

Мигрень у женщин/ Ю. Э. Азимова, Г. Р. Табеева. № 9. С. 47.

Нарушения когнитивных функций: возможности фармакотерапии/ Л. Р. Зенков. № 9. С. 50.

Нейрореабилитационные мероприятия у больных с хроническими болевыми синдромами краниофациальной области/ М. Н. Шаров, О. Н. Фищенко, А. Н. Савушкин. № 5. С. 20.

Обсессивно-фобические расстройства сексуального содержания: синдром тревожного ожидания сексуальной неудачи и коитофобия/ М. Л. Аркус, Н. Д. Кибрик. № 9. С. 64.

Особенности формирования и прогрессирования некоторых когнитивных нарушений при церебральном инсульте и пути их коррекции/ Т. Т. Киспаева. № 5. С. 14.

Патогенетическая терапия тревожных расстройств/ М. Ю. Дробижев, А. А. Овчинников. № 9. С. 58.

Пептидные биорегуляторы и их применение: от неонатологии до геронтологии/ В. М. Студеникин, Л. А. Пак, С. Ш. Турсунжуаева, В. И. Шелковский, С. В. Балканская. № 6. С. 72.

Риск отравлений наркотическими препаратами, содержащими морфин/ В. В. Сорокина. № 5. С. 11.

Российское наблюдательное исследование эффективности и переносимости пролонгированного вальпроата натрия в качестве первой монотерапии в лечении парциальной эпилепсии/ Е. Д. Белоусова. № 5. С. 80.

Синдром обструктивного апноэ сна/ Р. В. Бузунов. № 11. С. 62.

Р

Ревматология

Метаболические нарушения у детей с синдромом гипермобильности суставов/ Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова. № 4. С. 17.

Нестероидные противовоспалительные препараты в локальной терапии ревматических заболеваний/ В. В. Бадюкин. № 4. С. 72.

Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани/ Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова. № 4. С. 28.

Хронический болевой синдром/ М. Л. Кукушкин. № 4. С. 20.

У

Уронефрология

Взгляд на антибактериальную терапию у больных с урологической патологией/ С. Н. Зоркин, Л. К. Катосова, З. Н. Музыченко. № 8. С. 6.

Инфекция мочевых путей в пожилом возрасте (старше 65 лет) и ее коррекция в амбулаторной практике/ В. В. Смирнов, И. С. Мавричева, А. Е. Гаврилова. № 1. С. 49.

Кардиопротективный эффект эпозина на преддиализных стадиях хронической болезни почек/ Ю. С. Милованов, Л. Ю. Милованова, И. А. Добромислов. № 1. С. 54.

Кардиопротективный эффект препаратов эпозина на преддиализных стадиях хронической болезни почек (2 часть)/ Ю. С. Милованов, Л. Ю. Милованова, И. А. Добромислов. № 3. С. 76.

Лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, осложненной эректильной дисфункцией/ А. И. Неймарк, А. В. Симашкевич, Р. Т. Алиев. № 4. С. 89.

Метаболический синдром и поражение почек: рациональный выбор фармакотерапии/ А. В. Белобородова, Т. Е. Морозова, Е. М. Шилов, Т. Б. Андрущишина. № 2. С. 23.

Негонококковые уретриты у мужчин: современные взгляды на этиологию и подходы к лечению/ И. В. Андреева, С. В. Королёв, О. У. Стецюк, С. Н. Козлов. № 8. С. 24.

Опыт лечения тяжелых нарушений фосфорно-кальциевого обмена при терминальной почечной недостаточности

с использованием цинакалета/ С. Е. Хорошилов, А. В. Никитин, Т. Ю. Очеченко. № 1. С. 69.

Особенности клинического течения хронической почечной недостаточности у пациентов с соматической патологией и доброкачественной гиперплазией предстательной железы/ А. Л. Верткин, Е. Ю. Стахнев, А. С. Скотников. № 1. С. 56.

Оценка текущей практики коррекции анемии и фосфорно-кальциевого обмена/ Г. Д. Шостка, В. Ю. Ряснянский. № 8. С. 16.

Современный подход к лечению пациентов с легкой и средней степенью выраженности симптомов доброкачественной гиперплазии простаты/ А. В. Гудков. № 5. С. 92.

Физические факторы в лечении хронического абактериального простатита (синдрома хронической тазовой боли у мужчин)/ Г. Ф. Маннапова, Е. В. Дарий. № 1. С. 46.

Физические факторы в лечении хронического абактериального простатита (синдрома хронической тазовой боли у мужчин)/ Г. Ф. Маннапова, Е. В. Дарий (2 часть). № 2. С. 76.

Э

Эндокринология

Влияние коррекции андрогенного дефицита на ключевые параметры метаболического синдрома и уровень инсулина крови натощак у мужчин: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования/ Ю. А. Тишова, С. Ю. Калинин. № 3. С. 82.

Вторичная медикаментозная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом: место статинов/ Т. Е. Морозова, О. А. Вартанова. № 3. С. 18.

Гипогликемический синдром: причины, диагностика/ В. В. Смирнов, А. Е. Гаврилова. № 11. С. 34.

Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа/ М. И. Балоболкин, Е. М. Клебанова. № 11. С. 27.

Ингибитор дипептидилпептидазы-4-вилдаглиптин — новый препарат в терапии сахарного диабета 2-го типа/ М. Б. Анциферов, Л. Г. Дорофеева. № 3. С. 12.

Новая концепция в лечении постменопаузального остеопороза (обзор литературы)/ С. В. Юреньева. № 5. С. 88.

Открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения дозированного назального спрея у пациентов с центральным несахарным диабетом: фармакоэкономические аспекты/ И. И. Дедов, Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская. № 9. С. 108.

Принципы инсулинотерапии сахарного диабета 2-го типа/ Н. А. Петунина, Л. В. Трухина. № 11. С. 44.

Проблемы долгосрочного лечения больных с синдромом Шершевского-Тернера/ Е. Б. Башнина, М. Ф. Персаева. № 3. С. 28.

Роль андрогенов у женщин: что мы знаем?/ С. Ю. Калинин, С. С. Апетов. № 8. С. 78.

Роль изменений микрофлоры кишечника в патогенезе сахарного диабета 2-го типа и ожирения. Возможные пути коррекции/ А. А. Тишкина, Н. В. Ворохобина, А. Ю. Барановский. № 3. С. 24.

Синдром тиреотоксикоза: причины, диагностика, лечение/ В. В. Смирнов, Н. В. Макажан. № 5. С. 71.

Современные подходы к лечению сахарного диабета 2-го типа у мужчин/ Ю. А. Тишова, С. Ю. Калинин. № 3. С. 7.

Современные технологии в лечении сахарного диабета 1-го типа: дозаторы инсулина/ М. Б. Анциферов, О. М. Котешкова, Е. В. Орлова. № 4. С. 48.

Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза/ Л. Я. Рожинская, Л. Г. Ростомян, Н. Г. Мокрышева, С. С. Мирная, Н. О. Кирдянкина. № 11. С. 50.

К XVII Российскому национальному конгрессу «Человек и лекарство» готовится ИЗДАНИЕ XI ВЫПУСКА ФЕДЕРАЛЬНОГО РУКОВОДСТВА ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ФРЛ)



ФРЛ выпускается ежегодно с 2000 года под редакцией главного внештатного специалиста терапевта Минздравсоцразвития России академика РАМН Чучалина А.Г.

Успех, который сопровождает ФРЛ, основан на высоком профессиональном уровне информации, излагаемой в издании. Формулярная система в России стала развиваться под влиянием медицины, основанной на доказательствах. Ведущие ученые страны живо откликнулись на создание российского варианта глобальных информационных изменений. Ежегодно накапливается научная информация, дополняющая наши представления о диагностическом и лечебном процессе при социально значимых заболеваниях, что требует от экспертов современного подхода к написанию разделов Руководства.

ФРЛ содержит 22 главы, в которых представлена объективная современная информация по рациональному использованию лекарственных средств (ЛС). В Приложениях изложены особенности применения ЛС при наличии хронических заболеваний печени и почек, при беременности и кормлении грудью, представлены сведения о возможном взаимодействии лекарств, рациональном лечении пневмоний, анемий, заболеваний в стоматологии и другие вопросы. В Руководстве приведены только ЛС, включенные в «Государственный реестр лекарственных средств». Указаны препараты перечня «Жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств», а также перечня «Лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи».

ФРЛ рассчитано в первую очередь на врачей первичного звена. Значительная часть учреждений здравоохранения, оказывающих догоспитальную медицинскую помощь, широко и с большой эффективностью использует ФРЛ в своей повседневной работе. Руководство будет также интересно для практикующих врачей всех специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей и студентов медицинских вузов, интернов, аспирантов и ординаторов.

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я 52,
Секретариат Оргкомитета Конгресса «Человек и лекарство»
Тел.: +7(499) 261-22-09, +7 (499) 267-50-04
E-mail: stend@medlife.ru

Форма заявки на приобретение и вкитанция на сайте
<http://www.medlife.ru>

реклама

The Practitioner



Сумамед®
азитромицин

таблетки 500 мг, 125 мг
капсулы 250 мг
порошок для приготовления суспензии
для приема внутрь 200 мг/5 мл, 100 мг/5 мл
лиофилизат для приготовления
раствора для инфузий, 500 мг

Оптимальный результат при коротком курсе



**Инфекции
верхних и нижних
дыхательных
путей**

**Высокая эффективность коротких курсов
подтверждена современными
клиническими исследованиями¹**

За дополнительной информацией обращаться:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1
Тел. +7.495.6442234 | Факс. +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС»
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

live
your
life

TEVA