

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Научные редакторы

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

Ответственный секретарь

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Секретариат редакции

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

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

Тихолаз Т.В., rek@nczd.ru
Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru
Телефон (499) 132-30-43

Адрес редакции

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

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

Редколлегия

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

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

Редакционный совет

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

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

Издатель

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



Журнал «Вопросы современной педиатрии» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 25.07.2003 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ №ФС77-22768.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является

незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «Ларго», 117342, Москва, Севастопольский проспект, д. 56/40.

Тираж 7000 экземпляров.
Подписные индексы в каталоге «Роспечать» для физических лиц — 82574
для юридических лиц — 82575

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2011 / ТОМ 10 / № 3

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

В.А. Аксенова, Т.А. Севостьянова, Н.И. Клевно, В.Н. Лапшина

- 7 **ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В РОССИИ (ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ В 21 ВЕКЕ)**

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В.Ю. Альбицкий, А.А. Модестов, С.А. Косова, Е.В. Антонова, А.А. Иванова

- 12 **СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ ОБ ИСЧЕРПАННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПОДРОСТКОВ**

Ю.А. Щербук, А.С. Симаходский, Л.В. Эрман, Ю.А. Пунанов

- 16 **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОРГАНИЗАЦИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ДЕТАМ**

А.С. Кондратьев

- 21 **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРИТЕРИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ КАК МЕТОДА ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПОДРОСТКОВ С ДЕВИАНТНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е.И. Алексеева, Р.В. Денисова, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова,
Т.В. Слепцова, Е.В. Митенко

- 24 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТОЦИЛИЗУМАБА У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ СИСТЕМНЫМ
ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

Э.Г. Бойченко, Э.М. Петрова, И.А. Гарбузова, Е.А. Никитина, Т.Н. Кулакова, Т.А. Макарова,
М.Б. Белогурова, Г.Г. Радулеску, Т.Д. Викторович, Э.Д. Чавпецова, Л.И. Шац, Г.И. Улейская,
И.С. Мартынкевич, Ю.С. Огородникова, Е.Е. Зуева

- 33 **РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНТЕНСИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ: РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ ДВУХ ВЕРСИЙ ПРОТОКОЛА SOALL-92**

Л.М. Огородова, И.А. Деев, О.С. Фёдорова, А.Э. Сазонов, И.В. Петрова, О.В. Елисеева,
Е.М. Камалтынова, Ю.А. Петровская

- 43 **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕЛЬМИНТНОЙ ИНВАЗИИ *OPISTHORCHIS FELINEUS* У ДЕТЕЙ В ТОМСКЕ
И ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ**

В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян

- 48 **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ
ПРИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОМ ПУТИ ЗАРАЖЕНИЯ**

И.П. Артюхов, Н.А. Ильенкова, А.В. Шульмин, Л.В. Степанова

- 55 **ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ВРАЧОМ-АЛЛЕРГОЛОГОМ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ БОЛЕЗНИ И ПОТРЕБЛЕНИЕ РЕСУРСОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ: ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ

А.Ю. Мушкин, Е.В. Галкина, Е.Ю. Малярова, И.В. Кондратенко, К.Н. Коваленко, В.В. Ватутина

- 60 **ДЕСТРУКТИВНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ ПРИ МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ У ДЕТЕЙ
С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ (КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТАКТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ)**

Т.Е. Тюлькова, А.С. Корначев

- 65 **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРЕХОДА ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В КЛИНИЧЕСКИ
МАНИФЕСТНУЮ ФОРМУ У ДЕТЕЙ С ВИРАЖОМ ТУБЕРКУЛИНОВЫХ ПРОБ ИЛИ ГИПЕРЕРГИЧЕСКОЙ
РЕАКЦИЕЙ НА ТУБЕРКУЛИН**

Л.В. Слогодская, Я.А. Кочетков, О.Ю. Сенчихина

- 70 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО КОЖНОГО ТЕСТА (ДИАСКИНТЕСТ) ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ
ИНФИЦИРОВАННЫХ И ЗАБОЛЕВШИХ ПОДРОСТКОВ СРЕДИ КОНТАКТИРОВАВШИХ С БОЛЬНЫМИ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

А.В. Филиппов, Е.С. Овсянкина

- 76 **КЛИНИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ НАПРЯЖЕННОЙ
ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ В МОСКВЕ**

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

С.В. Бельмер

- 80 **КИСЛОМОЛОЧНЫЕ БАКТЕРИИ В ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
И ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ (НА ПРИМЕРЕ *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS* GG)**

И.А. Беляева

- 86 **ОБЕСПЕЧЕНИЕ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ — ВАЖНАЯ ЗАДАЧА ПЕДИАТРА**

В.В. Черников

- 92 **КОРРЕКЦИЯ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ЧАСТО РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ
ИНФЕКЦИЯМИ С ПОМОЩЬЮ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ВАКЦИНЫ**

Е.Ю. Демкина

- 97 **СОДЕРЖАНИЕ АМИНОКИСЛОТ В БЕЛКЕ КАК КРИТЕРИЙ КАЧЕСТВА МОЛОЧНОЙ СМЕСИ**

- М.И. Ивардава
103 МЕСТО ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ
Е.Г. Цимбалова
- 108 АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ У ДЕТЕЙ**
А.Н. Сурков
- 114 ПРИМЕНЕНИЕ ЭНЗИМНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ДЕТСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ**
О.И. Симонова, В.П. Чистякова, А.В. Лазарева, Л.К. Катосова
- 119 ИНГАЛЯЦИОННЫЕ АНТИБИОТИКИ — ЗАЛОГ КОНТРОЛЯ НАД ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ**
Е.В. Середа, Л.К. Катосова
- 124 ЭТИОЛОГИЯ И ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ**
С.Л. Мукомолов, А.В. Сталевская, Н.В. Железнова, И.А. Левакова
- 131 НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ГЕПАТИТА А, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ И КОНТРОЛЯ ЭТОЙ ИНФЕКЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**
Т.И. Каганова, А.А. Логинова
- 137 ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХЕ**
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ
Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, Р.В. Денисова, Н.А. Цурикова, Е.В. Митенко
- 141 ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭТАНЕРЦЕПТА В ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНОГО ВАРИАНТА ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**
Р.В. Денисова, Е.И. Алексеева
- 150 ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К ФНО α : НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА**
Л.А. Балыкова, Н.В. Ивянская, Т.И. Корнилова, А.В. Балыкова
- 157 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФЛИКСИМАБА У БОЛЬНОЙ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**
М.В. Туральчук, Г.А. Новик, А.Я. Гудкова
- 166 ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ В СТРУКТУРЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОЛИОРГАННЫХ СИНДРОМОВ У ПАЦИЕНТОВ РАННЕГО ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА**
И.П. Никишина, В.А. Малиевский, Е.С. Федоров, Е.П. Первушина, А.Ж. Нуриахметова
- 170 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АБАТАЦЕПТА У БОЛЬНОЙ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С ВТОРИЧНОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ИНФЛИКСИМАБА**
КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ
С.В. Осмоловский, В.Н. Лучанинова, Т.И. Бурмистрова, Д.С. Осмоловский
- 175 КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ**
ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
- 178 16-Й КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА ШКОЛЬНОЙ И УНИВЕРСИТЕТСКОЙ МЕДИЦИНЫ И ЗДОРОВЬЯ «EUSUNM-2011» «ОБРАЗОВАНИЕ И ЗДОРОВЬЕ С ДЕТСТВА И ДО ВЗРОСЛОЙ ЖИЗНИ» (МОСКВА, 9–11 ИЮНЯ 2011 Г.)**
- 182 5 ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ (EUROPAEDIATRICS — 2011) (ВЕНА, 23–26 ИЮНЯ 2011 Г.)**
ЮБИЛЕЙ
В.Ю. Альбицкий
- 184 К ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА РАМН А.А. БАРАНОВА**

Current pediatrics



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002

Issued once in two months

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Baranov A.A., MD, professor,
RAMS academician

Deputy editors-in-chief

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

Research editors

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

Editorial secretary

Saygıtov R.T., PhD

Secretaries-general

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

Art director

Arkhotik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

Tiholaz T.V., rek@nczd.ru
Senyuhina A.B., rek1@nczd.ru
Phone: (499) 132-30-43

Correspondence address

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

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

Editorial board

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

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

Drafting committee

Accerblum X. (Helsinki, Finland)
Aksienova V.A. (Moscow)
Balikin V.F. (Ivanovo)
Baranov K.N. (Moscow)
Beloborodova N.V. (Moscow)
Bogomyilsky M.R. (Moscow)
Bochkov N.P. (Moscow)
Botviniev O.K. (Moscow)
Bransky D. (Jerusalem, Israel)
Valiullina S.A. (Moscow)
Volkov A.I. (Nizhniy Novgorod)
Voloshin V.M. (Moscow)
Vuikhrstiuik O.F. (Moscow)
Demin V.F. (Moscow)
Dmitrieva N.V. (Ryazan)
Drobotko L.N. (Moscow)
Efimova A.A. (Moscow)
Zaprudnov A.M. (Moscow)
Zelinskaya D.I. (Moscow)
Zelman V.L. (Los Angeles, USA)
Ivanova V.V. (St. Petersburg)
Isakov Yu.F. (Moscow)
Kazanskaya I.V. (Moscow)
Kamilov A.I. (Tashkent, Uzbekistan)
Kasatkina Ye.L. (Moscow)
Katargina L.A. (Moscow)
Katosova L.K. (Moscow)
Korostovtsev D.S. (St. Petersburg)
Krasnov M.V. (Tcheboksary)
Lapin Yu.Ye. (Moscow)
Levanovich V.V. (St. Petersburg)
Leshkevich I.A. (Moscow)
Makhmudov O.S. (Tashkent, Uzbekistan)
Mazitova L.P. (Moscow)
Mazur L.I. (Samara)
Musalov A.G. (Ufa)
Naigovzina N.B. (Moscow)
Nikanorova M.Yu. (Moscow)
Novikov P.V. (Moscow)
Pechkurov D.V. (Samara)
Pivovarov Yu.P. (Moscow)
Proshin V.A. (Moscow)
Razumovsky A.Yu. (Moscow)
Rachinsky S.V. (Moscow)
Rokitsky M.R. (Moscow)
Semionov B.F. (Moscow)
Simakhodsky A.S. (St. Petersburg)
Sudarova O.A. (Moscow)
Sukharev A.G. (Moscow)
Uvarova Ye.V. (Moscow)
Hallmann N. (Helsinki, Finland)
Tsaregorodsev A.D. (Moscow)
Shakhbazian I.Ye. (Moscow)
Iakushenko M.N. (Nalchik)
Yasinsky A.A. (Moscow)
Yatsiyk S.P. (Moscow)

Publisher

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



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «**Current pediatrics**»
Printed in the printing-office «Largo»,
56/40, Sevastopolsky prospect, Moscow, 117342

Edition 7000 copies
Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»
For natural persons 82574
For juridical persons 82575

CURRENT PEDIATRICS / 2011 / volume 10 / № 3

CONTENT

EDITORIAL

V.A. Aksenova, T.A. Sevostyanova, N.I. Klevno, V.N. Lapshina

- 7 **TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN RUSSIA (PROBLEMS AND SOLUTIONS IN XXI CENTURY)**

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

V.Yu. Albitskiy, A.A. Modestov, S.A. Kosova, E.V. Antonova, A.A. Ivanova

- 12 **MEANS OF DATA ACCESSING ABOUT «TRUE» ADOLESCENT MORBIDITY**

Y.A. Tcherbuk, A.S. Simakhodskiy, L.V. Erman, Y.A. Punanov

- 16 **MODERN APPROACH TO PEDIATRIC PALLIATIVE CARE ORGANIZATION**

A.S. Kondratiev

- 21 **QUALITY OF LIFE CRITERIA AS A METHOD OF ASSESSMENT OF EFFICACY OF HEALTH PROMOTION PROGRAMS AMONG ADOLESCENTS WITH DEVIANT BEHAVIOR**

ORIGINAL ARTICLES

E.I. Alekseeva, R.V. Denisova, S.I. Valieva, T.M. Bzarova, K.B. Isaeva, E.G. Chistyakova, T.V. Sleptsova, E.V. Mitenko

- 24 **TOCILIZUMAB EFFICACY AND SAFETY IN PATIENTS WITH SEVERE SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS**

E.G. Boychenko, E.M. Petrova, I.A. Garbusova, Y.A. Nikitina, T.N. Kulakova, T.A. Makarova, M.B. Belogurova, G.G. Radulesky, T.D. Viktorovich, E.D. Tchavpetsova, L.I. Shats, G.I. Ulejskaya, I.S. Martynkevich, Y.S. Ogorodnikova, Y.Y. Zueva

- 33 **RESULTS OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA TREATMENT WITH INTENSIVE CHEMOTHERAPY IN CHILDREN IN ST.-PETERSBURG: RETROSPECTIVE EVALUATION OF TWO VERSIONS OF COALL-92 PROTOCOL**

L.M. Ogorodova, I.A. Deyev, O.S. Fyodorova, A.E. Sazonov, I.V. Petrova, O.V. Yeliseyeva, Ye.M. Kamaltynova, Yu.A. Petrovskaya

- 43 **PREVALENCE OF HELMINTHIASIS *OPISTHORCHIS FELINEUS* IN CHILDREN IN TOMSK AND TOMSK REGION**

V.B. Denisenko, E.N. Simovanyan

- 48 **RISK FACTORS OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN CHILDREN WITH PARENTERAL HIV INFECTION**

I.P. Artyukhov, N.A. Ilyenkova, A.V. Shulmin, L.V. Stepanova

- 55 **REGULAR OBSERVATION OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA BY ALLERGOLOGIST AND ITS INFLUENCE ON CLINICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE DISEASE AND CONSUMPTION OF HEALTHCARE RESOURCES**

CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION: TUBERCULOSIS IN CHILDREN

A.Yu. Mushkin, Ye.V. Galkina, Ye.Yu. Malyarova, I.V. Kondratenko, K.N. Kovalenko, V.V. Vatutina

- 60 **DESTRUCTIVE LESIONS OF BONES AS A RESULT OF MYCOBACTERIAL PROCESS IN CHILDREN WITH INITIAL IMMUNODEFICIENCIES (CLINICAL, DIAGNOSTICAL AND TACTIC PECULIARITIES)**

T.Ye. Tyulkova, A.S. Kornachyov

- 65 **PREDICTION OF TRANSITION OF LATENT TUBERCULOSIS IN CLINICALLY SIGNIFICANT FORM IN CHILDREN WITH TURN OF TUBERCULIN TESTS OR HYPER REACTION TO TUBERCULIN**

L.V. Slogotskaya, Ya.A. Kochetkov, O.Yu. Senchikhina

- 70 **EFFECTIVENESS OF NEW SKIN TEST (DIASKINTEST) IN REVELATION OF INFECTED ADOLESCENTS WHO HAD A CONTACT WITH PATIENTS WITH TUBERCULOSIS**

A.V. Filippov, Ye.S. Ovsyankina

- 76 **CLINICAL STRUCTURE AND REVELATION OF TUBERCULOSIS WITHIN TENSE EPIDEMICAL SITUATION IN MOSCOW**

A DOCTOR'S AID

S.V. Belmer

- 80 **LACTOBACTERIA IN FOOD: THEORETICAL BASIS AND PRACTICAL MEANING (BY EXAMPLE OF *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS* GG)**

I.A. Belyayeva

- 86 **REALIZING OF BREAST FEEDING IS NECESSARY OBJECTIVE OF A PEDIATRICIAN**

V.V. Chernikov

- 92 **CORRECTION OF IMMUNE STATUS IN CHILDREN WITH FREQUENTLY RECURRENT INFECTIONS WITH COMPLEX PERORAL VACCINE**

Ye.Yu. Demkina

- 97 **CONTENT OF AMINO ACIDS IN PROTEIN AS A CRITERION OF MILK FORMULA QUALITY**



- M.I. Ivardava
103 USE OF IMMUNOMODULATORS IN ACUTE RESPIRATORY INFECTION TREATMENT IN FREQUENTLY ILL CHILDREN
Ye.G. Tsybalova
- 108 ALGORITHM OF TREATMENT OF CHRONIC CONSTIPATION IN CHILDREN**
A.N. Surkov
- 114 CLINICAL USE OF ENZYMES IN PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY**
O.I. Simonova, V.P. Chistyakova, A.V. Lazareva, L.K. Katosova
- 119 INHALATION ANTIBIOTICS ARE ESSENTIAL FOR THE CONTROL OF INFECTION IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS**
Ye.V. Sereda, L.K. Katosova
- 124 ETIOLOGY AND INNOVATIVE APPROACH TO THE TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC INFECTIOUS INFLAMMATORY DISEASES OF BRONCHOPULMONARY SYSTEM IN CHILDREN**
S.L. Mukomolov, A.V. Stalevskaya, N.V. Zheleznova, I.A. Levakova
- 131 PECULIARITIES OF HEPATITIS A EPIDEMIC PROCESS, THAT DETERMINE MODERN PROPHYLAXIS AND INFECTION CONTROL STRATEGIES**
T.I. Kaganova, A.A. Loginova
- 137 TREATMENT OF PROLONGED NEONATAL JAUNDICE**
CLINICAL OBSERVATIONS
E.I. Alexeeva, T. M. Bzarova, S.I. Valieva, R. V. Denisova, N.A. Tsurikova, E.V. Mitenko
- 141 THERAPEUTIC CAPABILITIES OF ETHANERCEPT IN TREATMENT OF SYSTEMIC JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS**
R.V. Denisova, E.I. Alekseeva
- 150 HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES TO TNF α : NEW OPPORTUNITIES IN TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC SPONDYLITIS**
L.A. Balykova, N.V. Ivyanskaya, T.I. Kornilova, A.V. Balykova
- 157 EFFICACY OF INFLIXIMAB IN PATIENT WITH UNFAVORABLE CLINICAL COURSE OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS**
M.V. Turalchuk, G.A. Novik, A.Ya. Gudkova
- 166 HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY AS A PART OF INHERITED MALFORMATION SYNDROMES IN INFANTS**
I.P. Nikishina, V.A. Maliyevskiy, Ye.S. Fedorov, Ye.P. Pervushina, A.Zh. Nuriakhmetova
- 170 EXPERIENCE OF TREATMENT WITH ABATACEPT IN CHILD WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS AND SECONDARY INEFFICIENCY OF INFLIXIMAB**
SHORT REPORT
S.V. Osmolovskiy, V.N. Luchaninova, T.I. Burmistrova, D.S. Osmolovskiy
- 175 COMPLEX REHABILITATION OF CHILDREN WITH LIMITED LIFE ABILITIES**
INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
- 178 16-TH EUROPEAN UNION OF SCHOOL AND UNIVERSITY HEALTHCARE AND MEDICINE «EUSHUM-2011» «EDUCATION AND HEALTH FROM CHILDHOOD UP TO ADULTHOOD» (MOSCOW, 9–11 JUNE 2011)**
- 182 5TH EUROPAEDIATRICS CONGRESS (VIENNA, 23–26 JUNE 2011)**
JUBILEE
V.Yu. Albitskiy
- 184 ON THE ANNIVERSARY OF RAMS ACADEMICIAN A.A. BARANOV**

В.А. Аксенова, Т.А. Севостьянова, Н.И. Клевно, В.Н. Лапшина

НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Туберкулез у детей и подростков в России (проблемы и пути решения в 21 веке)

Контактная информация:

Аксенова Валентина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, главный детский фтизиатр Минздравсоцразвития России, руководитель детско-подросткового отдела НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 103030, Москва, ул. Достоевского, д. 4, тел.: (495) 631-11-12, e-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Статья поступила: 06.06.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье подведен итог результатов многопрофильного эпидемиологического и клинического исследования, проведенного на территории Российской Федерации. Показаны особенности возникновения туберкулеза в современных эпидемиологических условиях, клинических проявлений заболевания и факторов риска его развития. Установлены новые группы риска заболевания туберкулезом — дети, нуждающиеся в наблюдении в условиях общей лечебной сети при лечении воспалительных ревматических заболеваний и другой хронической патологии, требующей назначения иммуносупрессивной терапии. Показана важность дифференцированного подхода в работе фтизиопедиатрической и общей лечебной служб в вопросах профилактики и раннего выявления заболевания.

Ключевые слова: дети, туберкулез, распространенность, факторы риска.

Проблемы противотуберкулезной помощи детям в России тесно связаны со сложившейся эпидемиологической ситуацией, которая с 1991 г. остается напряженной, несмотря на стабилизацию в последние годы. По данным официальной отчетной статистики, показатель заболеваемости туберкулезом в 2010 г. достиг 77,4 на 100 тыс. (в 1991 г. — 34,0) и находится на уровне 1970 г. [1]. Смертность населения от туберкулеза за последние десять лет возросла в 3 раза и достигла самого высокого из всех инфекций уровня — 16,2 на 100 тыс. населения [1].

Заболеваемость туберкулезом детей — важный прогностический эпидемиологический показатель. Ежегодно туберкулезной инфекцией заражается 280–290 тыс. детей и подростков (первичное инфицирование). Показатель первичного инфицирования составляет 1262 и

335 на 100 тыс. детского и подросткового населения, соответственно [1]. В целом по Российской Федерации (РФ) с 1992 по 2001 гг. показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0–14 лет вырос в 2 раза (с 9,4 до 19,1 на 100 тыс. детского населения) и с тех пор практически не изменился (15,2 на 100 тыс. в 2010 г.) [1]. Согласно данным формы № 8 (2010), наиболее высокий уровень заболеваемости у детей в возрасте 3–6 лет — 20,9 на 100 тыс. детей этого возраста, несмотря на вакцинацию БЦЖ при рождении и ежегодную туберкулинодиагностику (охват — 85–95% детского населения) [1]. Указанный факт объясняется только большим эпидемиологическим очагом туберкулеза в стране. У детей в возрасте 15–17 лет заболеваемость выросла в 2005 г. до 40,5 на 100 тыс. среднегодовой численности подростков [1]. Последние три

V.A. Aksenova, T.A. Sevostyanova, N.I. Klevno, V.N. Lapshina

Scientific Institute of Phthisiology and Pulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Tuberculosis in children and adolescents in Russia (problems and solutions in XXI century)

The article summarizes the results of diversified epidemiological and clinical study performed in Russian Federation. The peculiarities of tuberculosis infection in modern epidemiological situation, clinical symptoms of a disease and risk factors of its development are described. New risk groups of tuberculosis infection are children who need common observation within management of inflammatory rheumatic diseases and other chronic pathology treated with immunosuppressive agents. Authors show the necessity of differentiative approach to the prophylaxis and early diagnostics of tuberculosis within phthisiologic and common pediatric healthcare services.

Key words: children, tuberculosis, prevalence, risk factors.

года заболеваемость среди подростков стабилизировалась на уровне 36–38 на 100 тыс. (36,3 — в 2010 г.). В целом же ситуация с туберкулезом продолжает оставаться весьма напряженной. У подростков развиваются более тяжелые формы туберкулеза, чем у детей: распад легочной ткани определяется у 36,4%, бактериовыделение — у 28% [1].

Структура впервые выявленного туберкулеза у детей, как правило, отражает работу территорий по профилактике и раннему выявлению заболевания. Клинические формы заболевания у детей, по данным государственной статистики (статистические формы № 8 и 33), характеризуются преобладанием туберкулеза органов дыхания в виде поражения внутригрудных лимфатических узлов без распространения на легочную ткань. У подростков туберкулез органов дыхания часто протекает с поражением легочной ткани, отличается быстрым прогрессированием процесса и развитием осложнений, требующих в большинстве случаев оперативного лечения.

С целью изучения особенностей клинического проявления туберкулеза у детей в условиях ухудшения социально-экономической ситуации в стране нами был проведен анализ архивных статистических данных в ряде территорий России (Брянская, Рязанская, Самарская и Белгородская области, Краснодарский край, Республика Саха — Якутия) (неопубликованные данные). Установлено, что в структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания у детей в настоящее время преобладают лимфадениты (туберкулез внутригрудных лимфатических узлов — 49%), на долю первичного туберкулезного комплекса приходится до 25%; на плевриты — 12%. В последние годы отмечено существенное изменение и в структуре осложненного туберкулеза: в доантибактериальный период у детей преобладали осложнения в виде острой легочной и внелегочной диссеминации с развитием туберкулезного менингита; в 1960–1970 гг. [2] — чаще экссудативный характер осложнений с поражением плевры и туберкулезом бронхов; в настоящее время увеличилось число детей с поражением лимфатических узлов средостения, приобретающим часто хроническое течение с формированием крупных кальцинатов и последующей инвалидизацией ребенка [1]. Неблагоприятным прогностическим фактом является также высокая доля больных туберкулезом детей с множественной лекарственной устойчивостью: 28 (16,8%) из 167 детей-бактериовыделителей, 74 (17,4%) из 426 подростков; у взрослых больных туберкулезом число больных с множественной лекарственной устойчивостью не превышает 14,4% (по данным 2010 г.) [1].

В РФ в течение многих десятилетий проводится большая планомерная работа по предупреждению туберкулеза у детей. Разработана и проводится целая система противотуберкулезных мероприятий. Оказание противотуберкулезной помощи детям и подросткам имеет в основном профилактическую направленность и нацелено на предупреждение заражения, своевременное выявление впервые инфицированных, диспансерное наблюдение детей и подростков с повышенным риском заболевания и больных туберкулезом с целью предупреждения прогрессирования болезни.

Изучение влияния факторов риска на общий показатель заболеваемости детей туберкулезом позволило выявить определенные закономерности, что вызвало особую тревогу. Так, несмотря на существующие методы профилактики туберкулеза в группах риска за последние годы, сохраняется высокая заболеваемость детей из туберкулезных очагов, которая достигла к 2010 г. 546,2 (1/10 всех заболевших детей) [1]. Показатель заболеваемости детей из контактов с бактериовыделителями в 2010 г. превысил заболеваемость в этих возрастных группах в целом по РФ в 30 раз, подростков — в 25 раз [1].

Острой проблемой в стране остается ВИЧ-инфекция. В современных условиях невозможно полностью защитить ребенка как от инфицирования ВИЧ, так и последующего заболевания туберкулезом. Еще 10 лет назад такая сочетанная патология встречалась в единичных случаях, в настоящее время только за период 2009 г. выявлен 101 ребенок [1].

Увеличилось число заболевших туберкулезом детей и из других наблюдаемых в противотуберкулезных диспансерах групп риска по заболеванию, что связано с увеличением резервуара инфекции — число впервые инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) детей за последнее десятилетие увеличилось более чем в 2 раза (примерно 2% всего детского населения) [1]. Большой поток пациентов, направляемый в противотуберкулезные диспансеры, несомненно, затрудняет работу фтизиопедиатров и приводит к ошибкам в диагностике заболевания.

Следующей важной причиной развития заболевания является неэффективная химиопрофилактика, осуществляемая у детей и подростков, впервые инфицированных туберкулезом и из групп риска по заболеванию. Как подтверждение — высокая заболеваемость детей, впервые инфицированных МБТ, в течение 1 года после проводимого профилактического лечения (в 4 раза выше общей заболеваемости в РФ) и выявление туберкулеза в фазе обратного развития и кальцинации (до 30% общего числа впервые заболевших в РФ; только в 2010 г. выявлено 1055 детей с туберкулезом в фазе обратного развития) [1]. Главным фактором риска является измененная реактивность организма ребенка и сама микобактерия туберкулеза (патоморфоз туберкулеза). Химиопрофилактика одним противотуберкулезным препаратом амбулаторно и в короткие сроки оказывается недостаточной для предотвращения развития туберкулезного процесса. Наступает лишь отграничение специфического процесса, а формирование мелких кальцинатов при определенных обстоятельствах приводит к повторному развитию заболевания.

Кроме общепринятых групп риска заболевания детей туберкулезом, в условиях огромного резервуара инфекции в стране появилась новая категория детей, предрасположенных к развитию туберкулезного процесса — дети с различными хроническими неспецифическими заболеваниями и дети, получающие гормональные и иммуносупрессивные препараты по поводу иммунных аутоагрессивных ревматических заболеваний. Снижение общей сопротивляемости организма из-за основного процесса приводит к активизации латентной туберкулезной инфек-

Квантиферон – TB Gold

НОВАЯ ЭРА В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

ТЕСТ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЛАТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА



- *Test in Vitro* - нет противопоказаний
- Вакцинация BCG и реакция Манту не влияют на результат теста
- Отсутствие бустерного эффекта
- Отсутствует перекрестная реакция с большинством нетуберкулезных микобактерий
- Объективный ответ – «Да» или «Нет»
- Отсутствует вариабельность в интерпретации результатов между различными специалистами
- Тест рекомендован ВОЗ, включен в национальные руководства 17 стран (США, Канада, Великобритания, Япония, Франция, Испания, Италия, Германия, Корея, Австралия, Норвегия, Дания и др.)

В 6 раз точнее кожного теста прогнозирует развитие туберкулеза

КВАНТИФЕРОН – TB GOLD (QFT)



Положительный результат

КОЖНЫЙ ТЕСТ (TST)



Доля пациентов с положительным результатом, у которых в течение 2 лет развился активный туберкулез

QFT	11% (66/601)	14,6%* (6 из 41 QFT положительных, отказавшихся от лечения)
TST	40,4% (243/601) (при 5 мм cut-off)	2,3%* (5 из 219 TST положительных нелеченых)

Diel et al. AJRCCM 2008

*($p < 0,003$)



ЗАО БиоХимМак / 119991 Москва, Ленинские Горы, МГУ имени М.В. Ломоносова, д.1, строение 11 / телефон (495) 647-27-40, 939-10-60 / факс (495) 939-09-97 / e-mail: info@biochemmack.ru / www.biochemmack.ru

ции и развитию туберкулезного процесса. Диагностика туберкулезной инфекции при указанных заболеваниях значительно затруднена из-за низкой информативности туберкулинодиагностики и других методов раннего выявления туберкулеза [3]. Ревматические заболевания относят к числу распространенных и тяжелых форм патологии человека, которые быстро приводят к инвалидности, а нередко — уменьшению продолжительности жизни пациентов [3]. Неблагоприятный жизненный прогноз определяется прогрессирующим поражением внутренних органов, связанным как с тяжестью самого заболевания, так и нежелательными эффектами медикаментозного лечения. В настоящее время накоплен достаточно обширный опыт применения при ревматических заболеваниях столь мощных средств воздействия на иммунное воспаление, как глюкокортикостероидные и цитотоксические препараты, а в последние годы — и биологические препараты, блокирующие медиаторы воспаления (цитокины). Применение этих препаратов в режиме монотерапии или различных сочетаниях способно обеспечить стойкую ремиссию ревматических заболеваний и значительно повысить качество жизни больных. В то же время, чем эффективнее и длительнее иммуносупрессивное действие лекарственных препаратов, тем больше опасность снижения устойчивости организма больных к различным инфекциям, среди которых важное место принадлежит туберкулезу. Нежелательные эффекты лечения с применением биологических препаратов могут быть обусловлены как их собственной химической структурой (все они — крупные белковые молекулы), так и основным их действием. В настоящее время в реальной клинической практике случаи активного туберкулеза у взрослых отмечаются при применении всех генно-инженерных биологических препаратов. По этой причине всем больным этой категории показан тщательный скрининг на туберкулез. Повышенный риск развития инфекций — очевидное нежелательное явление, специфичное для всей группы биологических препаратов, в том числе и для блокаторов фактора некроза опухоли (ФНО) α . Наличие данного нежелательного явления не зависит от конкретного механизма блокады ФНО α , происхождения препарата, технологии его производства, способа введения и других характеристик. Вместе с тем, не отмечено статистически значимой разницы в частоте и риске возникновения инфекций на различных блокаторах ФНО α [4, 5]. Этот результат подтвержден в 3 из 5 национальных европейских регистров (испанский, итальянский, шведский) [5–9]. Повышенный риск развития туберкулеза у больных, получающих блокаторы ФНО α , был обнаружен уже на стадии клинических исследований этих препаратов и подтвержден исследователями во многих странах мира. Это является прямым и неотъемлемым следствием воздействия блокаторов ФНО α на важнейшие звенья противотуберкулезного иммунитета. Однако, на примере испанского регистра BIOBADASER можно увидеть, что внедрение жесткого скрининга на латентный туберкулез снижало заболеваемость до общепопуляционного уровня [6, 7]. Опасность развития туберкулеза на фоне биологической терапии находится в прямой связи с распространенностью туберкулезной инфекции в популяции, показатель

которой в России особенно высок. По этой причине проблема снижения риска развития активного туберкулеза у ревматологических больных особенно актуальна. Данная категория детей и подростков не подлежит обязательному наблюдению у фтизиатров, отсюда — нет официальных статистических показателей о частоте встречаемости у них туберкулезного процесса.

К сожалению, большинство применяемых в России методов не позволяют диагностировать туберкулез на ранней стадии развития болезни — в период латентной туберкулезной инфекции. Единственным методом, выявляющим туберкулез на раннем этапе, является туберкулинодиагностика. В условиях массовой вакцинации детей против туберкулеза возникают трудности дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии, так как в том и другом случае реакция на пробу Манту с 2ТЕ может быть положительной [1].

Все вышеизложенное обосновывает поиски новых методов раннего выявления заболевания при обследовании групп риска по заболеванию туберкулезом. Многие годы ведется интенсивный поиск антигенных детерминант, присущих только *Mycobacterium tuberculosis* и позволяющих дифференцировать вакцинальный иммунитет, развивающийся в результате вакцинации БЦЖ, иммунные реакции на непатогенные микобактерии и инфекцию, вызванную *M. tuberculosis*. Обнаружить антигены, свойственные только *M. tuberculosis*, удалось лишь после завершения исследования по первичной структуре генома микроорганизма. Было установлено, что *M. tuberculosis* кодирует синтез двух секреторных белков ESAT 6 и CFP 10, которые отсутствуют у *M. bovis* и большинства непатогенных микобактерий [10, 11]. Комбинация двух антигенов — CFP 10 и ESAT 6, присутствующих в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующих в вакцинном штамме БЦЖ и штаммах других непатогенных микобактерий, делают внутрикожный тест с этим препаратом высокоспецифичным [10, 11]. Как результат, внедрение в медицинскую практику нового метода диагностики туберкулезной инфекции, характеризующегося высокой специфичностью (за счет использования секреторных белков ESAT 6 и CFP 10) и простотой постановки (как и реакция Манту), позволит резко повысить уровень диагностики туберкулезной инфекции, сократить расходы и повлиять на ситуацию с заболеваемостью туберкулезом в целом. Примерами новых методов диагностики латентной туберкулезной инфекции являются Диаскинтест, квантифероновый и T-Spot тесты [4, 6].

С целью изучения частоты развития туберкулезного процесса на фоне терапии нами проведено обследование детей, инфицированных МБТ, перед назначением блокаторов ФНО α . В 2009–2010 гг. обследовано 126 детей, инфицированных МБТ, с различными аутоиммунными ревматическими заболеваниями, получающих гормональные и иммуносупрессивные препараты. В условиях НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова проводилась дифференциальная диагностика активной латентной туберкулезной инфекции и локального туберкулезного процесса.

При обследовании детей были использованы разрешенные в России диагностические иммунологические тесты

(Диаскинтест и квантифероновый тест), дополнявшие комплекс общепринятых методов диагностики: туберкулинодиагностики, обзорной рентгенографии органов дыхания и УЗИ органов брюшной полости. При выявлении активной латентной туберкулезной инфекции (положительный результат Диаскинтеста и/или квантиферонового теста) проводилась компьютерная томография органов грудной клетки.

При обследовании с использованием квантиферонового теста и Диаскинтеста активная туберкулезная инфекция установлена у 27 (21,4%) детей. Все дети в соответствии с результатами туберкулинодиагностики не подлежали дообследованию у фтизиатра и проведению курса химиопрофилактики. Однако проведение современных иммунологических тестов позволило выявить активную туберкулезную инфекцию. Всем детям проведена противотуберкулезная терапия на фоне лечения ювенильного ревматоидного артрита блокаторами ФНО α в течение 6 мес. Дальнейшее наблюдение показало, что у всех детей было предотвращено развитие туберкулезного процесса. В 6 (4,8%) случаях при обследовании фтизиатром на фоне положительного результата квантиферонового теста был выявлен активный локальный распространенный туберкулезный процесс, требующий длительного специфического лечения в условиях специализированной клиники. Полученные результаты позволили сделать заключение о необходимости обследования фтизиатром с использованием современных иммунологических тестов для выявления активной туберкулезной инфекции у данной группы пациентов перед назначением основного курса лечения. В современных условиях, по мере появления новых лекарственных препаратов для лечения воспалительных ревматических заболеваний и другой хронической патологии, требующей назначения иммуносупрессивной терапии, появилась новая группа риска по заболеванию туберкулезом. Для успешного внедрения в России методов биологической терапии ревматологических заболеваний представляется абсолютно необходимым создание системы мероприятий по выявлению, диагностике

и профилактике туберкулеза у данной группы больных, которые официально должны быть выделены как особая группа медицинского риска развития туберкулеза. Решение этой задачи требует объединения усилий ревматологов и фтизиатров.

Заключение

Проблема туберкулеза у детей в 21 веке отличается от подобных проблем в предыдущие годы и требует пересмотра общепринятых мероприятий как в общей педиатрической службе, так и у фтизиатров. Важен дифференцированный подход в работе фтизиопедиатрической и общей лечебной служб в вопросах профилактики и раннего выявления заболевания. В настоящее время закладывается здоровье нации на несколько поколений вперед. Предупреждение заражения туберкулезом детей и подростков — одна из важнейших задач здравоохранения и государства. В связи с этим необходимо разработать соответствующие проекты, направленные на предупреждение заражения туберкулезом и улучшение диспансерного наблюдения детей и подростков. Появление и бурное развитие нового класса медицинских препаратов для лечения широкого круга заболеваний, в основе которых лежит иммунное воспаление, заставило клиницистов в очередной раз вернуться к проблеме туберкулезной инфекции. Лечение любыми из используемых препаратов является существенным фактором, повышающим риск развития туберкулеза как в результате первичного инфицирования *M. tuberculosis*, так и вследствие оживления эндогенной инфекции. Чем эффективнее воздействие на механизмы иммунопатологического воспаления, тем выше риск развития туберкулеза. Эта проблема может быть решена путем скрининговых обследований на туберкулез с помощью Диаскинтеста и квантиферонового теста перед началом терапии (для выявления больных активным туберкулезом и с латентной туберкулезной инфекцией), контрольных обследований в ходе лечения (для раннего выявления заболевших) и проведения превентивного противотуберкулезного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Туберкулез в Российской Федерации. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу. — М., 2009. — 223 с.
2. Фирсова В.А. Туберкулез у детей и подростков: диагностика, клиника, лечение // Пробл. туб. — 2003; 3: 23–26.
3. Борисов С.Е., Аксенова В.А., Леви Д.Т. и др. Диагностика туберкулезной инфекции при планировании и проведении терапии блокаторами ФНО α у больных ревматическими заболеваниями. Пособие для врачей. — М., 2008. — 39 с.
4. Dfel P., Nienhaus A., Loddenkemper R. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germane // Chest. — 2007; 131: 1424–1434.
5. Dixon W.G., Symmons D.P., Lunt M. et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies // Arthritis Rheum. — 2007; 56 (9): 2896–2904.
6. Harboe M., Oettinger T., Wiker H.G. et al. Evidence for occurrence of the ESAT 6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent

- Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG // Infect. Immun. — 1996; 64: 16–22.
7. Gomez-Reino J.J., Carmona L., Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection // Arthritis Rheum. — 2007; 57 (5): 756–761.
8. Favalli E.G., Desiati F., Atzeni F. et al. Serious infections during anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis patients // Autoimmun. Rev. — 2009; 8 (3): 266–273.
9. Askling J. Risk for tuberculosis following treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF therapy — the Swedish experience 1998–2008. EULAR, 2009; FRI0200 (Abstract).
10. Arend S.A., Franken W.P., Aggerbeck H. et al. Double-blind randomized Phase I study comparing *rdESAT6* to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection // Tuberculosis. — 2008; 88: 249–261.
11. Brosch R., Gordon S.V., Billault A. et al. Use of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv bacterial artificial chromosome library for genome mapping, sequencing, and comparative genomics // Infect. Immun. — 1998; 66: 2221–2229.

В.Ю. Альбицкий, А.А. Модестов, С.А. Косова, Е.В. Антонова, А.А. Иванова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Способы получения информации об истощенной заболеваемости подростков

Контактная информация:

Антонова Елена Вадимовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией здоровья подростков НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-15-66

Статья поступила: 11.06.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

Проанализированы результаты обследования 732 подростков. С помощью компьютерной программы «SOC/PEDIATRIA-3» изучена истощенная заболеваемость подростков за период с 2006 по 2008 г. включительно. Рассчитан показатель накопленной заболеваемости по обращаемости.

Ключевые слова: подростки, заболеваемость, база данных, углубленные осмотры.

12

Оценка состояния здоровья — один из главных критериев выбора приоритетов оказания профилактических и лечебно-реабилитационных услуг населению. Наиболее достоверно состояние здоровья отражают показатели общей накопленной и истощенной заболеваемости, дефиниция которых требует особого внимания исследователей. *Общая накопленная заболеваемость* рассчитывается по обращаемости за 3 года и включает все заболевания, зарегистрированные в течение последнего года наблюдения, а также случаи хронических заболеваний, зарегистрированных за два предшествующих года, по поводу которых не было обращений в данном году [1]. *Истощенная заболеваемость* представляет общую заболеваемость по обращаемости, дополненную случаями заболеваний, выявленных при медицинских осмотрах, и данными по причинам смерти [2, 3]. Под истощенной заболеваемостью детского населения мы понимаем показатель общей накопленной заболеваемости, дополненный случаями заболеваний, впервые выявленных при углубленном медицинском осмотре.

Ниже представлены результаты исследования, нацеленного на определение уровня истощенной заболе-

ваемости подростков в возрасте 15–17 лет в крупном промышленном городе.

Практикой проведения работ по изучению заболеваемости является полнота регистрации патологии. Как правило, в специальных исследованиях заболеваемости используется методика выкопировки заключительных диагнозов из больших массивов амбулаторных карт формы № 112/у «История развития ребенка», которая позволяет установить повозрастную заболеваемость детей. Полученные сведения заносят в специально разработанные таблицы. На обработку одной амбулаторной карты уходит в среднем 10–12 мин. Примером такой технологии сбора сведений является исследование В.Ф. Капитоновым общей заболеваемости на сельском врачебном участке [2] и изучение накопленной заболеваемости, проведенное З.Н. Айвазовой в Махачкале [4].

В Российской Федерации в настоящее время одним из информационных ресурсов, позволяющим проанализировать уровень заболеваемости детей и подростков, является база данных системы обязательного медицинского страхования. В лаборатории медико-социальных проблем охраны здоровья детей отдела социальной

V.Yu. Albitskiy, A.A. Modestov, S.A. Kosova, E.V. Antonova, A.A. Ivanova

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

Means of data accessing about «true» adolescent morbidity

With the help of «SOC/PEDIATRIA-3» software we have studied «true» adolescent morbidity from 2006 to 2008 inclusive. We have analyzed data from 723 adolescents including the results of their profound physical examination. We have calculated the index of accumulated morbidity by appealability. We have obtained valid data upon «true» adolescent morbidity.

Key words: adolescents, morbidity, database, profound checks.

педиатрии НЦЗД РАМН разработано программное обеспечение «SOC/PEDIATRIA-3» (свидетельство о регистрации № 2011610938), которое позволило получить необходимую информацию и произвести автоматизированный расчет показателя накопленной заболеваемости по обращаемости подростков в возрасте от 15 до 17 лет. Для работы были использованы файлы dbf-формата из базы данных программы по регистрации пациентов «Поликлиника», куда медицинскими статистиками ежедневно вводятся сведения из учетной формы № 025/у, а именно raspor.dbf, содержащий паспортные данные (неперсонифицированная информация), и diagn.dbf, отражающий учет заболеваемости по обращаемости. Эти файлы не ограничивают временной интервал исследования, а также объем прикрепленного к амбулаторно-поликлиническому учреждению (АПУ) контингента. Для настоящего исследования были экспортированы данные за три года (2006, 2007 и 2008 гг.) с 1 января по 31 декабря включительно. Обработка полученных файлов позволила рассчитать накопленную заболеваемость по обращаемости.

Базой исследования заболеваемости была типовая поликлиника крупного промышленного города в Сибири — Красноярск — ДГП № 2. В поликлинике прикрепленное подростковое население составило на 01.01.2006 г. — 5631, на 01.01.2007 г. — 5312, на 01.01.2008 г. — 4908 человек. Численность подростков за три года снизилась на 12,8%.

Расчет показателей накопленной заболеваемости был выполнен с учетом данных 4908 человек с помощью специально разработанной программы «SOC/PEDIATRIA-3». Из общего массива данных была сформирована репрезентативная выборка, отражающая такие признаки генеральной совокупности, как пол, возраст, частота посещений участкового врача, принадлежность к группе здоровья. Объем выборки составил 732 подростка, из них юношей — 393 (53,7%), девушек — 339 (46,3%). Этот массив стал объектом для изучения исчерпанной заболеваемости.

Углубленный осмотр репрезентативной группы подростков осуществлялся бригадой специалистов в составе: невропатолог, окулист, отоларинголог, хирург-ортопед, стоматолог, по показаниям психиатр, логопед и гинеколог. Бригада сформирована в соответствии с Приказом МЗ РФ № 60 от 14.03.1995 г. «Об утверждении инструкции по проведению профилактических осмотров детей дошкольного и школьного возраста на основе медико-экономических нормативов».

Согласно проведенным расчетам, исчерпанная заболеваемость подростков, по результатам изучения накопленной заболеваемости и профилактических осмотров, составила 1732,2 на 1000 человек. Выявлено, что исчерпанная заболеваемость была выше у девушек (1808,3 на 1000 человек), чем у юношей (1666,8 на 1000 человек; $p < 0,001$). Получены данные об исчерпанной заболеваемости подростков по ведущим классам болезней, которые в сумме составили более 75% всех случаев в структуре исчерпанной заболеваемости (табл. 1).

Структура исчерпанной заболеваемости по классам выглядит следующим образом. Первое ранговое место занимают болезни органов дыхания, далее следуют болезни костно-мышечной системы, болезни системы кровообращения, болезни глаза и его придаточного аппарата. Ранговое распределение полностью повторяет структуру накопленной заболеваемости, но с большими значениями. Следует подчеркнуть наличие региональных особенностей исчерпанной заболеваемости по классам VII «Болезни глаза и его придаточного аппарата», X — «Болезни органов дыхания», и XII — «Болезни кожи и подкожной клетчатки». Успехи в области профилактики болезней глаза и его придаточного аппарата связаны, в первую очередь, с эффективно работающей офтальмологической службой края.

Проведен анализ исчерпанной заболеваемости в зависимости от возраста и пола. В отличие от статистической формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения», которая дает представление о первичной и общей заболеваемости в гендерном разрезе только на возрастную группу 15–17 лет, программа «SOC/PEDIATRIA-3» позволяет дифференцировать подростков на 3 возрастные группы: 15–16–17 лет. Это позволило обнаружить, что у 16-летних юношей и девушек уровень исчерпанной заболеваемости выше, чем у подростков других возрастных групп (рис.).

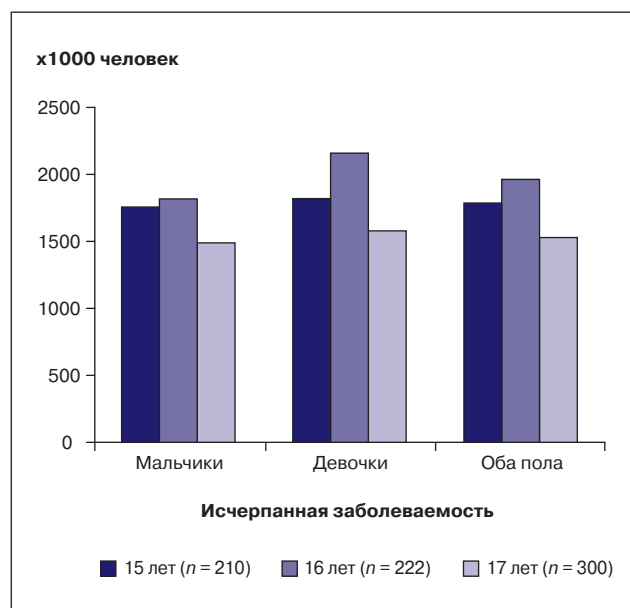
Дифференцированный подход к определению уровня исчерпанной заболеваемости указывает на отсутствие тенденции к снижению показателя с возрастом.

Для оценки эффективности разработанной программы «SOC/PEDIATRIA-3» нами проведен сравнительный анализ данных об исчерпанной заболеваемости у подростков, выполненный традиционным путем [4], в основе которого лежит выкопировка данных из первичной документации АПУ. Исследование проводилось в 2002–2005 гг. на базе трех детских поликлиник Махачкалы Республики Дагестан [4]. Всего статистической обработке подвер-

Таблица 1. Исчерпанная заболеваемость по ведущим классам заболеваний у подростков ($n = 732$)

№ класса по МКБ-10	Класс болезней	Исчерпанная заболеваемость, ×1000	Заболеваемость с диагнозом, установленным впервые в жизни, ×1000	Общая заболеваемость (распространенность) по РФ на 1.01.2009, ×1000
VI	Болезни нервной системы	140,7	37,07	111,4
VII	Болезни глаза и его придаточного аппарата	139,3	52,3	178,6
IX	Болезни системы кровообращения	162,6	17,16	51,74
X	Болезни органов дыхания	617,5	572,4	672,5
XII	Болезни кожи и подкожной клетчатки	97,0	83,03	108,8
XIII	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	181,7	57,44	163,3

Рис. Исчерпанная заболеваемость у подростков в зависимости от возраста и пола (Красноярск, 2009 г.)



глось 2492 первичных медицинских документа подростков в возрасте 15–17 лет, сведения из которых вводились в «Карту по изучению здоровья подростков». Учитывая, что в среднем на ручную обработку амбулаторной карты затрачивается не менее 10 мин, данная работа заняла 415,3 ч.

Разработанная нами технология позволяет обработать любой массив информации, связанной с накопленной заболеваемостью детского населения, максимум за 2–4 ч в зависимости от скоростных данных используе-

мого компьютера. При этом наличие встроенных в программу фильтров позволяет на выборочной совокупности получить дифференциацию диагнозов по всему спектру МКБ-10 с учетом возраста и пола детей [5].

Работа З.Н. Айвазовой подтверждает полученные нами сведения о преобладании исчерпанной заболеваемости у девушек (1617,7 на 1000) над этим же показателем у юношей (1576,3 на 1000) [4]. Средний уровень исчерпанной заболеваемости по Махачкале несколько ниже (разница в 8,5%), чем в Красноярске. Сравнение значений по классам представлено в табл. 2. Ранговые места по девяти классам были схожи, либо наблюдалось колебание в пределах одного-двух мест. Значительные отличия выявлены в части болезней органов пищеварения (2-е ранговое место в Махачкале и 7-е — в Красноярске), болезней системы кровообращения (12-е место против 3-го), болезней мочеполовой системы (6-е место против 11-го). Такое распределение, на наш взгляд, объясняется региональными особенностями здоровья подростков, укомплектованностью и квалификацией «узких специалистов».

Таким образом, разработанная программа обеспечения «SOC/PEDIATRIA-3» с использованием электронных баз данных из программ регистрации пациентов в АПУ имеет 3 главных преимущества по сравнению с существующими традиционными методами получения информации:

- 1) использование информационных технологий при изучении накопленной заболеваемости на основании использования базы данных ОМС позволяет сэкономить рабочее время, затрачиваемое на эту операцию, в сотни раз;
- 2) автоматизированный расчет полученных показателей позволяет оперативно получить информацию об исчерпанной заболеваемости подростков, отражающей общую картину здоровья детского населения территории по возрасту и полу по всему спектру МКБ-10;

Таблица 2. Сравнительная характеристика исчерпанной заболеваемости подростков, полученной различными способами

Класс болезней	Исчерпанная заболеваемость, ×1000 человек			
	Махачкала		Красноярск	
	Частота	Ранговое место	Частота	Ранговое место
Инфекционные и паразитарные болезни	46,2	11	27,3	12
Новообразования	0,9	14	6,8	15
Болезни крови и кроветворных органов	67,4	10	12,3	14
Болезни эндокринной системы, расстройства питания	139,3	4	65,6	8
Болезни нервной системы	95,5	7	140,7	4
Болезни глаз и его придаточного аппарата	128,9	5	139,3	5
Болезни уха и сосцевидного отростка	33,2	12	46,5	10
Болезни системы кровообращения	32,1	12	162,6	3
Болезни органов дыхания	371,3	1	617,5	1
Болезни органов пищеварения	236,5	2	73,8	7
Болезни кожи и подкожной клетчатки	82,7	8	97,0	6
Болезни костно-мышечной системы	151,1	3	181,7	2
Болезни мочеполовой системы	125,4	6	32,8	11
Врожденные аномалии	10,4	13	26,0	13
Травмы, отравления	74,9	9	50,6	9
ИТОГО:	1595,8	–	1732,2	–

- 3) модернизация здравоохранения, в рамках которой осуществляется информатизация отрасли, дает новые возможности для получения информации из базы данных ОМС.

Обработка базы данных ОМС с помощью программы «SOC/PEDIATRIA-3» в свою очередь позволяет:

- получить информацию на одно лицо;
- отказаться от формы № 12 применительно к детскому населению, так как она несет явно недостаточный объем информации о заболеваемости;
- определить в каждом федеральном округе страны по 2–3 типичных территории, где 1 раз в 3 года отслеживать динамику заболеваемости детского населения.

Предложенная методология изучения исчерпанной заболеваемости позволяет выявить тренды развития ситуации по заболеваемости применительно к различным возрастным половым группам подросткового населения. Это может стать основой разработки сценариев развития медико-организационной помощи данному контингенту населения с учетом различных условий на территории нашей страны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Роменский А.А. Основные показатели состояния здоровья населения и пути дальнейшего совершенствования комплексной методики их получения. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1978. — 32 с.
2. Капитонов В.Ф. Заболеваемость на территории сельского врачебного участка // Здравоохранение Рос. Федерации. — 2004; 2: 31–33.
3. Медик В.А. Заболеваемость населения: теория, современное состояние и методология изучения. — М.: Медицина, 2003. — 508 с.
4. Айвазова З.Н. Комплексное социально-гигиеническое исследование состояния здоровья подростков в условиях крупного города. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 26 с.
5. Модестов А.А., Бондарь В.И., Косова С.А. и др. Возможности инновационных технологий в оценке заболеваемости детского населения / Материалы Всероссийской научно-практической конференции 19–20 апреля 2011 г. «Демографическое развитие России: задачи демографической политики и усиления социальной поддержки населения». — М., 2011. — С. 169–175.

15

Из истории медицины

Наследие классической генетики. 100 лет хромосомной теории наследственности

Попытки понять природу передачи признаков по наследству от родителей детям предпринимались еще в древности. Размышления на эту тему встречаются в сочинениях Гиппократ, Аристотеля и других мыслителей. В XVII–XVIII вв., когда биологи начали разбираться в процессе оплодотворения и искать, с каким началом — мужским или с женским — связана тайна оплодотворения, споры о природе наследственности положили начало великой науке — генетике (термин предложен английским ученым Уильямом Бэтсоном в 1905 г.)

Генетика — наука о наследственности и ее изменчивости — особенное развитие получила в начале XX в., после того как исследователи вновь обратили пристальное внимание на законы Грегора Менделя, открытые в 1865 г. За короткий срок генетика выросла в разветвленную биологическую науку с широким кругом экспериментальных методов и направлений.

100 лет назад положению о том, что носителем наследственности является не клет-

ка в целом, а именно хромосома, было суждено стать основной мыслью классической генетики.

Автором хромосомной теории наследственности стал американский зоолог и генетик Томас Хант Морган (25.09.1866–4.12.1945 гг.). Будучи уже адъюнкт-профессором биологии в Брин-Майровском колледже, профессором экспериментальной зоологии Колумбийского университета (США), Т.Х. Морган внезапно, как и весь научный мир, переключил свое внимание на работы Г. Менделя о наследовании признаков.

Коллеги из Колумбийского университета в 1908 г. были удивлены, когда он, получивший уже широкую известность как эмбриолог, решил заняться модной, но неустоявшейся наукой — генетикой.

Сначала он хотел проверить, справедливы ли выводы Г. Менделя: существуют ли в клетках наследственные факторы — гены, передающиеся от поколения к поколению в случайных комбинациях? Морган обычно работал с кроликами, но денег на содержание большого вивария ему не дали. Выбор объекта экспериментов — крошечной плодовой мушки дрозофилы — был, возможно, его величайшей удачей. Дрозофилу легко



Т.Х. Морган

разводить в лаборатории в пробирках на растертых бананах или манной каше с изюмом, за год она дает до 30 поколений и в каждом поколении до тысячи потомков! Усыпленных на время эфиром мушек легко изучать под слабым увеличением, отбирать изменившихся особей, а затем их скрещивать.

Продолжение см. на стр. 23

Ю.А. Щербук¹, А.С. Симаходский¹, Л.В. Эрман², Ю.А. Пунанов³

¹ Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

² Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

³ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Современные подходы к организации паллиативной помощи детям

Контактная информация:

Симаходский Анатолий Семёнович, доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела по организации медицинской помощи матерям и детям Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Адрес: 191023, Санкт-Петербург, ул. Малая Садовая, д. 1, тел.: (812) 571-08-11, e-mail: bov@kzdrav.gov.spb.ru

Статья поступила: 16.04.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

Паллиативная помощь детям с онкологическими и другими угрожающими жизни заболеваниями и состояниями должна быть обязательной составной частью педиатрической службы страны. Обсуждается ряд организационных вопросов этой службы.

Ключевые слова: дети, детская онкология, паллиативная помощь, организация.

16

Представляя этой публикацией опыт Санкт-Петербурга в организации паллиативной помощи детям, мы отдаем себе отчет, что существуют авторитетные рекомендации Совета Европы государствам-участникам по организации паллиативной помощи (2003), а также методические рекомендации по организации паллиативной помощи [1]. Уникальный для страны опыт организации помощи детям, умирающим от онкологических заболеваний, накоплен Первым хосписом для детей с онкологическими заболеваниями, начавшим свою работу в Москве в 1993 г. Представляет интерес предложение некоторых авторов о реализации в стране проекта «Инициатива по созданию в России системы паллиативной помощи детям, страдающим от угрожающих жизни состояний» [2]. Под «угрожающими жизни состояниями» авторы понимают не только такие тяжелые соматические заболевания, как онкологические, кардиологические, летальные врожденные и наследственные, но и последствия тяжелых травм, отравлений, ожогов и т.д. Тем не менее, опыт субъекта РФ в организации и функционировании

детского хосписа может быть полезным для наших коллег. Полагаем, что наше видение проблемы будет не излишним.

Паллиативная помощь (от фр. palliative, лат. pallium — покрывало, плащ) — это подход, позволяющий улучшить качество жизни пациентов и их семей, столкнувшихся с проблемами угрожающего жизни заболевания. Это определяет и философию паллиативной помощи: сглаживание/смягчение проявлений неизлечимой болезни и/или укрытие плащом/создание покрывала для защиты тех, кто остался в «холоде и без защиты». Паллиативная помощь отличается от паллиативной медицины и включает в себя последнюю. Паллиативная медицина — область здравоохранения, призванная улучшить качество жизни пациентов с различными нозологическими формами хронических заболеваний, преимущественно в терминальной стадии развития; в ситуации, когда возможности специализированного лечения ограничены или исчерпаны.

Хосписная помощь является составной частью паллиативной помощи — это всеобъемлющая помощь больно-

Y.A. Tcherbuk¹, A.S. Simakhodskiy¹, L.V. Erman², Y.A. Punanov³

¹ St. Petersburg City Health Board

² St. Petersburg State Pediatric Medical Academy

³ Petrov Scientific Research Institute of Oncology, St. Petersburg

Modern approach to pediatric palliative care organization

Organization of palliative care provided to children with oncology and other life-threatening (fatal) conditions and diseases must be a compulsory part of a state pediatric healthcare service. In this article various organizational issues of the above mentioned service are being discussed.

Key words: children, pediatric oncology, palliative care, organization.

му в конце жизни (чаще всего в последние 6 мес) и умирающему человеку.

Первое употребление слова «хоспис» в применении к уходу за умирающими появилось лишь в XIX веке. В 1842 г. Жанна Гарнье, молодая женщина, потерявшая мужа и детей, открыла первый из приютов для умирающих в Лионе. Он назывался «Хоспис», а также «Голгофа». Современная паллиативная медицина складывалась на протяжении второй половины XX века, ее возникновение связано с именем Сесилии Сандерс — основательницы хосписного движения. В 1967 г. она организовала в пригороде Лондона в приюте св. Христофера первый в мире хоспис современного типа. Многолетний путь развития хосписного движения в различных странах привел к возникновению философии хосписа, в основу которого были положены открытость разнообразному опыту, научная тщательность и забота о личности. Данная философия созвучна словам академика Д. Лихачёва о том, что «хосписы необходимы нашему обществу, в котором уровень боли превзошел все мыслимые пределы. Хоспис — это путь к избавлению от страха перед страданием, сопутствующим смерти, путь восприятия ее как естественного продолжения жизни; это дом, в котором соединяются высочайший гуманизм и профессионализм. Помощь другим важна и для самого помогающего. Только активная помощь другим может как-то успокоить нашу совесть, которая все же должна быть беспокойной».

В 1975 г. в Монреале был создан хоспис на базе скромного отдела паллиативной помощи. Это было первое употребление слова «паллиативный» в этой области, так как во франкоязычной Канаде слово хоспис означало опеку или недостаточную помощь.

Очень кратко о терминологии. Хоспис (англ. *House rease* — дом мира; по данным Большого англо-русского словаря [1989] — приют, богадельня, странноприимный дом). Этимология слова «хоспис» расходится с его содержанием. Хоспис — это, в первую очередь, не какое-то помещение, а идеология ухода за человеком, больным тяжело, без надежды на выздоровление и обеспечение различных форм поддержки его близким.

В проекте Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (ст. 35) дано следующее определение паллиативной помощи: «Паллиативная помощь является комплексом медицинских мероприятий, оказываемых гражданам, страдающим неизлечимыми, ограничивающими продолжительность жизни прогрессирующими заболеваниями, с целью повышения качества жизни пациентов и членов их семей».

Хотелось бы обратить внимание на вариант определения этого вида помощи, предложенный Всемирной организацией здравоохранения в 2002 г. «Паллиативная помощь — направление медико-социальной деятельности, целью которого является улучшение качества жизни больных и их семей, оказавшихся перед лицом смертельного (уносящего жизнь) заболевания. Эта цель достигается благодаря предупреждению и облегчению страданий, путем раннего выявления, тщательной оценки и купирования боли и других симптомов — физических, психологических и духовных».

В 1996 г. паллиативная помощь была включена в Index Medicus под термином «паллиативная помощь» (palliative care) в дополнение к имеющимся определениям «терминальная помощь» (1968) и «хоспис» (1980).

Команды всех хосписов развивают принципы определения паллиативной помощи, поддерживаемые ВОЗ.

- Обеспечение облегчения боли и других терзающих больного симптомов.
- Утверждение жизни и принятие смерти как нормальных процессов.
- Признание решения не торопить и не замедлять смерть.
- Объединение психологических и духовных аспектов ухода за больным.
- Предложение системы такой поддержки, чтобы помочь больным жить активной жизнью до конца.
- Предложение системы поддержки семьям справиться с трудностями во время болезни родственника, а также его смерти.
- Готовность улучшать качество жизни пациента и положительно влиять на течение болезни.
- Подключение ее как можно раньше по ходу развития болезни, наряду с разными формами основного лечения, такими как химио- или лучевая терапия, которые ставят своей задачей продление жизни.

Следует подчеркнуть, что согласно приведенной формулировке, важнейшей частью паллиативной помощи является комплексная реабилитация — физическая, психологическая, социальная, значимость и объем которой существенно различаются в зависимости от периода и течения заболевания и основного лечения.

В 1969 г. в свет вышла книга «О смерти и умирании», написанная Элизабет Кюблер-Росс [3]. На русский язык она была переведена впервые в 2001 г. Книга произвела революцию в общественном сознании. Доктор Кюблер-Росс в своей книге утверждает, что смерть это не «недоработка медицины», а естественный, заключительный процесс роста и развития. Элизабет Кюблер-Росс доказывала врачам и обществу, что даже высокотехнологичная медицина не способна решить всех проблем человеческого существования. К этому же времени сформировалась концепция «тотальной» (всеобщей, всесторонней) боли, которая позднее ляжет в основу всей идеологии хосписа.

В России первый хоспис появился в 1990 г. в Санкт-Петербурге (Ленинграде) по инициативе Виктора Зорза — английского журналиста и активного участника хосписного движения [4]. Опыт работы российских хосписов нашел отражение, прежде всего, в публикациях организатора и главного врача первого в России хосписа проф. А.В. Гнездилова [5]. В 1997 г. был открыт Первый Московский хоспис. Всего в России на данный момент функционирует свыше 130 хосписов и около 60 находится в стадии организации. В 1996 г. начал выходить отечественный журнал «Паллиативная медицина и реабилитация». Со второй половины 90-х годов в стране проводятся научные форумы, на которых обобщается опыт специалистов, работающих в области паллиативной медицины [6, 7].

Существуют многообразные формы оказания паллиативной помощи пациентам. В каждой стране развитие

помощи идет по собственному сценарию, однако все многообразие можно разделить на две основные группы: помощь на дому и в стационаре.

Можно смириться со смертью, когда под ней подразумевается избавление от старости, немощи и болезней, но как смириться с потерей ребенка? Теряя ребенка, родители теряют часть себя, своей жизни, своего будущего. В том случае, если в семье есть неизлечимый больной, умирающий ребенок, то психологическая помощь требуется и ребенку, и его родителям.

Однако, как пишет С. Левин, «работая с умирающими детьми, я убедился, что они умирают легче, чем умирают взрослые. Возможно, это связано с тем, что они еще не пытались контролировать мир, и поэтому у них в уме нет такого напряжения. Они более открыты текущему положению вещей. Я заметил, что чем меньше ребенок, тем меньше он боится смерти. Страх, который я часто нахожу у них, — это отражение ужаса их родителей ... Поскольку дети обладают большей верой и более тесным контактом с бессмертием, смерть им не кажется проблемой. Кажется, что самой большой проблемой умирающих детей является страдание, которое они причиняют своим родителям» [8].

Завершая это несколько затянувшееся, но необходимое введение, обращаем внимание — все, что понятно в теории, очень сложно на практике. Сложность обусловлена отсутствием нормативно-правовой базы по подготовке врачебного и сестринского персонала, специалистов психологической и социальной поддержки, в создании и табельном оснащении лечебных учреждений, в которых оказывалась бы комплексная поддержка умирающему ребенку.

До настоящего времени продолжаются дискуссии о роли и месте паллиативной помощи в общем объеме лечения пациента. Разработаны две принципиально различные ее модели: когда активное лечение признается неэффективным или по мере необходимости с самого начала, но доля и значение помощи возрастают при ухудшении состояния больного. Мы склонны быть сторонниками второй модели, когда элементы паллиативной поддержки используют с самого начала лечения заболевания.

Еще одним существенным аспектом следует признать вопрос о месте оказания паллиативной помощи. В этом

случае необходимо действовать по принципу рационализма. Все зависит от того объема, который предполагается оказывать детям в каждом конкретном субъекте федерации. Хосписные отделения для детей могут разворачиваться в детских стационарах или во взрослых хосписах. Вместе с тем условия мегаполиса, особенности психологии ребенка, родителей, многочисленных родственников, перед которыми стоит вопрос ухода из жизни ребенка, заставляют создавать специальное учреждение, обеспечивающее комплексную поддержку ребенку и его окружению.

Такая концепция аргументирована также составом пациентов, пользующихся хосписными услугами. Возрастающая доля детей с неонкологическими заболеваниями, обратившихся за консультацией в паллиативную службу, связана с общей структурой детской смертности. В табл. 1 приведены данные по Санкт-Петербургскому государственному автономному учреждению здравоохранения (С-Пб ГАУЗ) «Хоспис (детский)».

Как видно из приведенной таблицы, более половины пациентов хосписа страдают неврологическими заболеваниями, врожденными пороками развития и наследственными нарушениями. На долю детей, страдающих онкопатологией, приходится только 17% общего числа пациентов хосписа. Летальность по учреждению составила 4,2%, из них 1 ребенок погиб вследствие заболевания нервной системы и 7 — по причине онкологических заболеваний. Средний койко-день по отделению круглосуточного пребывания составил 21 день, дневного пребывания — 18 дней.

Ниже представлен ряд аспектов организации учреждений этого типа.

В 2003 г. в городе Санкт-Петербурге был создан Благотворительный фонд, а в 2005 г. — некоммерческое медицинское учреждение «Хоспис (детский)». До открытия государственного учреждения такого профиля 40 сотрудников хосписа оказывали медицинскую, социальную и психологическую помощь более чем 180 семьям в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Стоимость ежемесячно оказываемых медико-консультативных, лечебных, диагностических, процедурных, санитарных услуг и материальной помощи в виде лекарств, продуктов питания и денежных средств превышал 1 200 000 рублей.

В 2006 г. губернатор Санкт-Петербурга В.И. Матвиенко поддержала инициативу Санкт-Петербургской Епархии о создании хосписа для детей и выделила из бюджета города 10 млн рублей на приобретение медицинского оборудования и 3 автомобилей «скорой помощи». В 2007 г. «Детскому хоспису» Постановлением Правительства Санкт-Петербурга передано в пользование здание бывшего Николаевского сиротского пансионата на территории парка «Куракина дача».

В 2009 г. из бюджета города было выделено около 300 млн рублей на реконструкцию здания и приобретение оборудования. В I квартале 2010 г. приобретено немонтируемого медицинского оборудования и инвентаря на сумму 35 млн рублей. В настоящее время строительство здания завершено, все подразделения введены в эксплуатацию.

Таблица 1. Структура заболеваний пациентов, поступивших на лечение в СПб ГАУЗ «Хоспис (детский)» ($n = 189$)

Группы заболеваний	Пациенты, абс. (%)
Новообразования	34 (18,0)
Болезни эндокринной системы, обмена веществ	9 (5,0)
Болезни нервной системы	97 (51,0)
Болезни мочеполовой системы	4 (2,0)
Врожденные аномалии, хромосомные нарушения	30 (16,0)
Травмы, отравления, последствия внешних причин	15 (8,0)

Ниже приведена последовательность действий при организации детского хосписа в нашем городе.

1. Постановление Правительства СПб от 15.01.2010 № 6 «О создании Санкт-Петербургского государственного автономного учреждения здравоохранения Хоспис (детский)».
2. Устав Санкт-Петербургского государственного автономного учреждения здравоохранения «Хоспис (детский)» от 26.03.2010 г.
3. Распоряжение Комитета по здравоохранению от 08.04.2010 № 182-р «О создании Наблюдательного совета Санкт-Петербургского автономного учреждения здравоохранения «Хоспис (детский)».
4. Распоряжение Комитета экономического развития, промышленной политики и торговли от 26.04.2010 № 375-р «Об утверждении нормативов финансирования государственных услуг, оказываемых Санкт-Петербургским государственным учреждением здравоохранения «Хоспис (детский)» на 2010 год».
5. Распоряжение Комитета по здравоохранению от 26.05.2010 № 278-р «О порядке оказания медицинской помощи в Санкт-Петербургском государственном автономном учреждении здравоохранения «Хоспис (детский)».
6. Заключение федеральной службы Роспотребнадзора.
7. Заключение федеральной службы Роспотребнадзора.
8. Заключение федеральной службы по легальному обороту наркотиков.
9. Договоры с обслуживающими организациями («Водоканал», «Ленэнерго» и т.д.).
10. Лицензирование.

Комитетом по здравоохранению совместно с профильными комитетами Правительства Санкт-Петербурга, а также их главными специалистами проведена определенная работа по подготовке постановления Правительства Санкт-Петербурга «О создании Санкт-Петербургского государственного автономного учреждения здравоохранения «Хоспис (детский)». Впервые в Российской Федерации создано хосписное учреждение для детей нового типа. Это касается формы собственности (государственное автономное учреждение здравоохранения), разработки устава, профильности отделений, наблюдательного совета, лицензирования.

Целью деятельности автономного медицинского учреждения здравоохранения «Хоспис (детский)» является оказание медицинской, психологической и духовной помощи детям с тяжелыми, неподдающимися лечению заболеваниями, находящимися на поздних и терминальных стадиях развития болезни, а их родственникам — осуществление продолжительного психологического и духовного попечения о семьях в период после смерти ребенка. Паллиативная помощь оказывается детям от 1 года до 18 лет.

Проведен расчет объема субсидий из бюджета Санкт-Петербурга на оказание медицинской помощи в рамках государственного заказа. Следует отметить отсутствие федеральной нормативно-правовой базы по созданию и работе таких лечебных учреждений.

Совместно с Санкт-Петербургским отделением пенсионного фонда проведена работа по прогнозированию

поступления детей в созданное учреждение. В настоящее время на учете детских поликлиник состоит 10 529 детей-инвалидов по основным группам заболеваний.

Таким образом, экономические расчеты по содержанию учреждения с учетом имеющегося штатного расписания и расходных средств по смете выполнения городского заказа составили в годовом исчислении 39 млн рублей с разбивкой по месяцам.

Определен и порядок финансирования. В начале каждого месяца учреждение получает аванс в размере месячного финансирования и на 5-е число последующего представляет отчет по выполненным расходам и объемам оказания медицинской помощи. Нереализованные средства возвращаются Комитету по здравоохранению.

Мы позволили себе подробно остановиться на созданном учреждении, так как столкнулись с большим количеством трудностей в его организации ввиду отсутствия значительного числа федеральных нормативно-правовых актов. Отдельная тема, на которой не будем останавливаться, это лицензирование деятельности хосписа, так как специальность врача паллиативной медицины не введена в перечень врачебных специальностей.

Не стоит думать, что до открытия хосписного учреждения для детей паллиативная помощь нуждающимся не оказывалась. Детские поликлиники и стационары обеспечивали весь объем медицинских услуг, хотя это было связано со многими сложностями. К числу таких затруднений необходимо отнести использование наркотических средств и дыхательной аппаратуры в амбулаторных условиях, загруженность коек реанимации в стационарах, обеспечение надлежащего ухода умирающему ребенку, отсутствие психологической поддержки и др.

С созданием хосписного учреждения мы пытаемся выстроить скоординированную систему цивилизованной паллиативной помощи детям.

Медицинские показания к госпитализации детей в С-Пб ГАУЗ «Хоспис (детский)»

1. Прогрессирующее течение онкологических заболеваний и их осложнений.
2. Прогрессирующее течение приобретенных и врожденных заболеваний нервной системы.
3. Болезни обмена веществ, не поддающиеся терапии.
4. Наследственные заболевания с прогрессирующим течением.
5. Другие хронические заболевания, предусматривающие сомнительный прогноз для жизни, при которых возможности терапии исчерпаны.

Социально-бытовые показания к госпитализации детей в С-Пб ГАУЗ «Хоспис (детский)»

1. Отсутствие условий для обеспечения надлежащего ухода на дому за тяжелобольными детьми, находящимися в терминальной стадии заболевания.

Социально-психологические показания к госпитализации детей в С-Пб ГАУЗ «Хоспис (детский)»

1. Ситуация психологического дискомфорта в связи с присутствием в квартире тяжелобольного ребенка.

Таблица 2. Расчет объема паллиативной помощи в СПб ГАУЗ «Хоспис (детский)»

1	Койки круглосуточного пребывания	18
	средний койко-день	21
	число дней занятости койки в году	300
	помощь получают (детей)	257
2	Койки дневного пребывания	20
	средний койко-день	10
	число дней занятости койки в году	310
	помощь получают (детей)	502
3	Выездная служба	
	наличие выездных бригад	3
	количество смен	2
	количество выездов в год	4518

2. Прочие социально-психологические ситуации, в т.ч. предусматривающие психологическую поддержку родителям и родственникам пациентов.

В табл. 2 представлен объем паллиативной помощи детям, оказываемой в С-Пб ГАУЗ «Хоспис (детский)».

Принципы организации паллиативной помощи

1. Специализация.
2. Доступность.
3. Комплексность.
4. Юридическое сопровождение.
5. Взаимодействие с общей системой оказания медицинской помощи детям.
6. Социально-психологическая и духовная поддержка семьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические рекомендации по организации паллиативной помощи (№ 7180-PX от 22.09.08). — М., 2008.
2. Бялик М. А., Бухны А. Ф., Волох С. А., Цейтлин Г. А. О создании системы паллиативной помощи детям с онкологическими заболеваниями. URL: <http://www.4java.org/ppci/ru/publications/setting-up-ppc-system.html>
3. Кюблер-Росс Э. О смерти и умирании/пер. с англ. — Киев: «София», 2001. — 320 с.
4. Зорза Р. и В. Путь к смерти. Жить до конца / пер. с англ. — М.: Прогресс, 1990. — 260 с.

7. Благотворительность и взаимодействие с общественными организациями.

Принципы паллиативной помощи в суммированном виде

1. Заботливое отношение к больным (отзывчивость, симпатии, сострадание).
2. Обязательность и точность выполнения назначенных мероприятий.
3. Внимание к индивидуальности пациента.
4. Проведение всех манипуляций после получения информированного согласия родителей.
5. Квалифицированное медицинское обслуживание.
6. Всесторонняя и мультипрофессиональная помощь.
7. Последовательная, скоординированная, непрерывная, предотвращающая развитие кризисных ситуаций. Проводится на фоне постоянной оценки клинической ситуации.
8. Поддержка персонала с целью предотвращения стрессовых ситуаций.

Заключение

Хосписное движение получило широкое развитие в мире именно в связи с необходимостью организации помощи онкологическим больным. Однако включение детей с другими заболеваниями в сферу опеки, организуемой структурами паллиативной помощи, особенно важно. Проблема обеспечения паллиативного лечения — сложный и многогранный процесс, требующий определенной материально-технической базы, участия многих специалистов со средним и высшим медицинским образованием, а также для осуществления психологической и социальной реабилитации семьи. К сожалению, в России эти вопросы не достаточно разработаны и решены. Опыт нашего города свидетельствует о том, что система паллиативной помощи для детей не может быть создана одновременно во всех регионах и по одной схеме.

5. Гнездилов А. В. Путь на Голгофу / Очерки работы психотерапевта в онкологической клинике и хосписе. — СПб.: КЛИНТ, 1995. — 136 с.
6. Российско-французская конференция по паллиативной медицине «Тяжелобольной ребенок: психология, этика, контроль боли, реабилитация». — М., 17–18 мая 2001 г. — 109 с.
7. Российско-французский семинар по психологическим аспектам помощи детям с возможным летальным исходом. — М., 28–29 апреля 1999 г. — 54 с.
8. Левин С. Кто умирает? Исследование осознанного существования и осознанного умирания. — К.: София, 1996. — С. 136.

А.С. Кондратьев

Министерство по делам молодежи, спорта и туризма Республики Татарстан, Казань
Казанский государственный медицинский университет

Использование критерия качества жизни как метода оценки эффективности оздоровительных мероприятий у подростков с девиантным поведением

Контактная информация:

Кондратьев Андрей Станиславович, зам. министра по делам молодежи, спорта и туризма Республики Татарстан

Адрес: 420107, Казань, ул. Петербургская, д. 12, тел.: (843) 296-29-11, e-mail: kas93@rambler.ru

Статья поступила: 15.05.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье представлены результаты исследования по оценке качества жизни подростков с девиантным поведением с помощью опросника SF-36. Представлены общие показатели и значения отдельных шкал до и после проведения оздоровительных мероприятий в специализированном летнем лагере для подростков с девиантным поведением. Выявлена положительная динамика уровня качества жизни у детей с девиантными формами поведения на фоне оздоровления. Показана важная роль изучения качества жизни у данного контингента для обоснованного подхода к оказанию медико-социальной помощи.

Ключевые слова: качество жизни, подростки, девиантные формы поведения.

21

Показатель качества жизни в настоящее время — признанный критерий оценки состояния здоровья как взрослых, так и детей; представляет собой интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования пациента, основанную на его субъективном восприятии [1]. Кроме того, служит важным инструментом при принятии решения о методах лечения и профилактики, формах оздоровления и реабилитации [2–4]. Многие опросники для оценки качества жизни могут быть использованы как у здоровых людей, так и при наличии различных хронических заболеваний [5–7]. В настоящее время широко

обсуждаются вопросы использования показателя качества жизни как критерия оценки эффективности проведенных профилактических и лечебных мероприятий.

Ниже представлены результаты исследования, целью которого стало изучение качества жизни подростков с девиантным поведением до и после оздоровительных мероприятий в летних лагерях.

Под наблюдением находилось 50 подростков в возрасте 15–18 лет с девиантной (лат. *deviation* — отклонение) формой поведения. Оценка поведения проводилась на основании специальных критериев, полученных в процессе анкетирования самих подростков, их роди-

A.S. Kondratiev

Ministry of youth, sports and tourism Republic of Tatarstan, Kazan
Kazan State Medical University

Quality of life criteria as a method of assessment of efficacy of health promotion programs among adolescents with deviant behavior

The article contains results of quality of life assessment of adolescents with deviant behavior using SF-36 questionnaire. Overall results as well as more specific ones are presented showing various data before and after performing of health promotion programs in summer health camps. A positive trend of the level of quality of life has been demonstrated in adolescents with deviant behavior against the background of health improvement. An important role of adolescent quality of life assessment in substantiation of social care has been shown.

Key words: quality of life, adolescents, deviant behaviour.

телей и учителей, а также с использованием школьных характеристик [8]. Девиантным считали поведение с выраженными нарушениями дисциплины: грубостью, склонностью к конфликтам, агрессии, систематическим прогулам школьных занятий, проявлениями асоциального поведения (участие в асоциальных компаниях, употребление алкоголя, мелкое воровство, периодическое бродяжничество, ранняя половая жизнь и т.д.). Подростки в течение 21 дня проходили оздоровление в специализированном летнем лагере для детей с девиантными формами поведения. Оздоровление включало соблюдение подростками режима дня и питания, дневной сон или отдых, участие в спортивных играх, плавание.

Качество жизни подростков с девиантным поведением оценивали в динамике до и после окончания лагерной смены. Для изучения качества жизни использовали опросник MOS 36-Item Short-Form Health Survey (MOS SF-36), разработанный J. Ware и соавт. в 1992 г. [9]. Перевод на русский язык и апробация методики были проведены Институтом клинично-фармакологических исследований (Санкт-Петербург). SF-36 относят к неспецифическим опросникам, который используют для оценки качества жизни различных популяционных групп — как здоровых людей, так и пациентов с различными хроническими заболеваниями. Ответы на вопросы теста, сгруппированные в 8 шкал, позволяют оценить физический и психологический компоненты здоровья (табл.). Анализ полученных сведений проводили по специальному ключу. Результаты по каждой шкале представляли в баллах от 0 до 100, где 100 означало полное здоровье, а более высокая оценка указывала, соответственно, на более высокий уровень качества жизни.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась на персональном компьютере с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение. Сравнение количественных переменных выполнено с помощью *t*-критерия Стьюдента для парных выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

На фоне оздоровления у подростков с девиантным поведением произошло улучшение физического функционирования (изменение оценки с исходных $92,9 \pm 16,8$ до

$96,5 \pm 9,9$ баллов; $p = 0,003$) — характеристики, отражающей степень ограничения выполнения физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, перенос тяжестей). Кроме того, наблюдалась положительная динамика оценки качества жизни по шкале «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» ($с 71,0 \pm 30,0$ до $79,5 \pm 24,0$ баллов; $p = 0,004$), а также по шкалам «общее состояние здоровья» ($с 72,0 \pm 17,7$ до $76,3 \pm 18,6$ баллов; $p = 0,003$) и «жизненная активность» ($с 70,7 \pm 18,5$ до $75,3 \pm 17,1$ баллов; $p < 0,001$). Последнее свидетельствовало о том, что подростки с девиантным поведением стали лучше оценивать свое здоровье и перспективы оздоровления, у них появилось ощущение полноты сил и энергии. После оздоровления отмечено повышение оценки качества жизни по шкале «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» ($с 72,0 \pm 31,8$ до $81,3 \pm 27,1$ баллов; $p = 0,002$) — параметру, позволяющему оценить влияние эмоционального состояния на выполнение повседневной деятельности, включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества. Оздоровление положительным образом повлияло и на качество жизни подростков, связанное с общим уровнем положительных эмоций, настроением, наличием депрессий и тревоги: оценка по шкале «психическое здоровье» повысилась с $76,5 \pm 14,3$ до $80,7 \pm 13,6$ баллов ($p < 0,001$).

Оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 включает также определение и таких характеристик, как «интенсивность боли» и «социальное функционирование». «Интенсивность боли» отражает влияние боли на активность и способность заниматься повседневной деятельностью. При этом более высокие баллы указывают на благополучное состояние ребенка. «Социальное функционирование» — параметр, определяемый степенью влияния физического или эмоционального состояния на возможность общения со сверстниками. Соответственно, чем меньше баллов, тем значительнее ограничение социальных контактов в связи с ухудшением состояния здоровья. На фоне оздоровления в летних лагерях оценки указанных выше компонентов качества жизни не изменились: исходная средняя оценка «интенсивности боли» составила $84,1 \pm 20,3$ балла, после оздоровления — $84,0 \pm 20,7$ ($p = 0,322$), оценка «социального

Таблица. Показатели качества жизни, изученные с помощью опросника SF-36

Шкалы		Составляющие общего показателя	Общий показатель
PF	Физическое функционирование	Физический компонент здоровья	
RP	Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием		
BP	Интенсивность телесной боли		
GH	Общее состояние здоровья		
VT	Жизненная активность	Психологический компонент здоровья	
SF	Социальное функционирование		
RE	Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием		
MH	Психическое здоровье		

функционирования» — $83,5 \pm 18,3$ и $83,8 \pm 18,6$ баллов, соответственно ($p = 0,569$).

Изучение качества жизни проводилось в динамике. Следует отметить, что у подростков с девиантным поведением на фоне оздоровления наблюдалось увеличение значений оценки как физического (с $79,8 \pm 13,4$ до $84,0 \pm 12,3$ баллов; $p < 0,001$), так и психологического компонентов здоровья (с $75,8 \pm 15,0$ до $80,2 \pm 13,7$ баллов; $p < 0,001$). Динамика суммарного показателя качества жизни у детей с девиантным поведением соответствовала изменениям его компонентов: на фоне проведенных оздоровительных процедур оценка качества жизни увеличилась с $77,7 \pm 12,4$ до $82,1 \pm 11,6$ баллов ($p < 0,001$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — СПб.: Издательский Дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. — 320 с.
2. Винарская И.В., Альбицкий В.Ю. Возможности использования критериев качества жизни для оценки состояния здоровья детей // Российский педиатрический журнал. — 2007; 5: 54–56.
3. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винарская И.В., Валиуллина С.А. Итоги, задачи и перспективы изучения качества жизни в отечественной педиатрии // Вопросы современной педиатрии. — 2007; 6 (3): 6–8.
4. Ravens-Sieberer U. Special aspects of the quality of life of children // Dtsch. Med. Wochens. — 2006; 131 (19): 27–30.
5. Давыдова В.М., Землякова Э.И., Балакер М.А. Характеристика показателей качества жизни подростков с некоторыми хроническими заболеваниями / Сб. материалов XVI съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». — М., 2009. — С. 102.

Заключение

Качество жизни является важным критерием состояния здоровья, который обоснованно позволяет использовать его в качестве метода оценки эффективности оздоровительных мероприятий для подростков. На фоне оздоровления подростков с девиантным поведением в летних лагерях отмечается улучшение качества их жизни, связанное с положительными изменениями оценки таких параметров, как «физическое функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «общее здоровье», «жизненная активность», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», «психическое здоровье».

6. Байтурина А.Т., Малиевский В.А., Валиуллина С.А., Винарская И.В. Качество жизни детей подросткового возраста в Республике Башкортостан // Вопросы современной педиатрии. — 2007; 6: 51–54.
7. Цыбульская И.С., Бахадова Е.В., Стерликов С.Н. и др. Медико-биологическая и социальная адаптация в популяции детей в современных условиях (нормативы и отклонения). — М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2006. — 52 с.
8. Баранов А.А. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях: руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, В.Р. Кучмы, Л.М. Сухаревой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 437 с.
9. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. The Health Institute, New England Medical Center. — Boston, Mass., 1994. — 158 p.

Из истории медицины

Начало см. на стр. 15

Открытия не замедлили появиться. Работа ученого отличалась глубиной и математической точностью. Т. Морган подтвердил выводы Менделя, но существенно дополнил их. Были обнаружены признаки, которые наследовались, не расщепляясь, а комплексом, группой сцепления. Оказалось, что у дрозофилы три большие группы сцепления, объединяющие много признаков, и одна маленькая. Но столько же у нее и хромосом в половой клетке гамете. И как раз три больших и одна маленькая! Значит, группы сцепления генов это хромосомы. Далее Морган вместе с учениками, многие из которых также приобрели мировую известность, показал, что гены в хромосомах расположены линейно, как бусины на нитке. Он установил и порядок расположения генов в хромосомах.

И, наконец, правило сцепления оказалось не абсолютным. Хромосомы, как уже подметили цитологи, при мейозе образуют

пары, перекрещиваются и меняются частями. Это явление назвали кроссинговером (перекрестом). Так был выяснен цитологический механизм законов Менделя. Открытия Моргана привели к окончательному доказательству и завершению в основных чертах хромосомной теории наследственности.

Каждое такое открытие по праву можно назвать величайшим. Из лаборатории Моргана в конечном счете вышла в свет та генетика первой половины XX в., которую мы теперь называем классической. Морган дал генетике объект исследований и набор их методов, воспитал многочисленных учеников, пошедших по проторенному им пути.

Действительно, новая, современная генетика, развивает, детализирует те представления, те основы, которые были заложены классической генетикой и ее основоположниками. Но устои классической генетики не сокрушило ни одно открытие, ни одно достижение не противоречит тем взглядам, которые были высказаны



генетиками-классиками. В этом и есть их величайшая заслуга перед наукой и человечеством.

Материал подготовила Е. Кореченкова

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова¹,
Т.В. Слепцова¹, Е.В. Митенко¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, декан ФПО педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-97

Статья поступила: 01.06.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности лечения тоцилизумабом у 39 пациентов с тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом, рефрактерным к стандартной иммуносупрессивной терапии. Анализ эффективности тоцилизумаба показал, что через 6 мес лечения статус неактивной болезни был зарегистрирован у 50% больных, а через 12 мес — у 57% пациентов. Нежелательные явления проявлялись инфекциями легкой и средней степени тяжести, а также изменениями со стороны лабораторных показателей: лейкопенией, нейтропенией.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, системный вариант, тоцилизумаб, лечение.

У 10–20% детей ювенильный артрит (ЮА) протекает с широким спектром внесуставных проявлений: фебрильной лихорадкой, миоперикардитом, пневмонитом, полисерозитом [1]. Несмотря на достижения современной медицины, лечение системного варианта ювенильного артрита глюкокортикоидами и иммунодепрессантами не всегда эффективно [1–3]. У 50% пациентов прогрессируют деструктивные изменения в суставах, рецидивируют экстраартикулярные проявления, неуклонно нарастает степень инвалидизации. Большинство детей, больных системным артритом, лечатся глюкокортикоидами для перорального, внутривенного и внутрисуставно-

го введения. Однако, глюкокортикоиды не контролируют течение заболевания, не предотвращают прогрессирование костно-хрящевой деструкции и инвалидизации пациентов, а их длительное применение приводит к развитию тяжелых, часто необратимых последствий, в частности низкорослости, задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности, остеопорозу и гормонозависимости [1–3].

Ведущую роль в развитии событий при системном варианте ювенильного идиопатического артрита играет интерлейкин (ИЛ) 6, который является одним из центральных провоспалительных цитокинов.

E.I. Alekseeva^{1, 2}, R.V. Denisova¹, S.I. Valieva¹, T.M. Bzarova¹, K.B. Isaeva¹, E.G. Chistyakova¹, T.V. Sleptsova¹,
E.V. Mitenko¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Tocilizumab efficacy and safety in patients with severe systemic juvenile idiopathic arthritis

This article contains results of the research of tocilizumab treatment efficacy and safety in 39 patients with severe systemic juvenile idiopathic arthritis, resistant to standard immunosuppressive treatment. Tocilizumab efficacy analysis has shown 50% of patients with inactive disease after 6 months of treatment, and 57% of patients with inactive disease after 12 months. Among adverse events were mild and moderate infections and such laboratory abnormalities as low leukocyte and neutrophils count.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, systemic arthritis, tocilizumab, treatment.

С гиперпродукцией ИЛ 6 связывают развитие таких внесуставных проявлений ювенильного артрита, как лихорадка и тромбоцитоз [4, 5]. ИЛ 6 стимулирует продукцию гепатоцитами острофазных белков воспаления (С-реактивного белка и амилоида А, гаптоглобина, фибриногена), а также конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина [6]. Одним из тяжелых внесуставных проявлений системного ювенильного артрита является анемия. Она развивается за счет стимуляции ИЛ 6 секреции гепатоцитами гепсидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа для эритропоэза [7–10]. В нормальных концентрациях ИЛ 6 усиливает синтез адренокортикотропного гормона и кортизола, а также продукцию гормона роста и прокальцитонина [10, 11]. В повышенных концентрациях ИЛ 6 наоборот блокирует выработку этих гормонов, что приводит к развитию усталости, сонливости, депрессии, когнитивных расстройств и отставанию в росте у детей с ювенильным артритом [10–12]. С активностью этого цитокина также ассоциируется развитие амилоидоза, грозного осложнения этого заболевания.

Учитывая все вышеизложенное, ингибирование активности ИЛ 6 весьма актуально для лечения именно системного варианта ювенильного ревматоидного артрита. Для этого и был создан препарат тоцилизумаб.

Тоцилизумаб (Актелма, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) — гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ 6 [13]. Препарат зарегистрирован в Европе, США, Японии для лечения ревматоидного артрита, полиартикулярного (Япония) и системного вариантов ювенильного идиопатического артрита (США, Япония). Комитет по лекарственным средствам для медицинского применения у человека (СНМР) Европейского Медицинского Агентства (ЕМА) принял положительное решение и рекомендовал одобрить применение тоцилизумаба для лечения активного системного ювенильного идиопатического артрита [14, 15].

Основанием регистрации препарата для лечения системного варианта ювенильного артрита были положительные результаты ряда клинических исследований эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом у детей с этим вариантом заболевания [16–23].

В исследование S. Yokota и соавт. были включены дети в возрасте от 2 до 19 лет; оно проходило в 8 медицинских центрах Японии и состояло из 3 фаз: 6-недельной открытой, 12-недельной двойной слепой, рандомизированной плацебоконтролируемой и 48-недельной открытой [19]. Во вторую слепую фазу рандомизировались пациенты с 30% улучшением по критериям АКР и значением сывороточной концентрации СРБ менее 5 мг/л после окончания первой открытой фазы. Больные, рандомизированные в первую группу, лечились тоцилизумабом, во вторую — плацебо. В третью открытую фазу включались дети, которые не выбыли из первой и второй фаз исследования. Во всех трех фазах препарат вводился внутривенно в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 2 недели.

Эффективность лечения оценивалась по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматоло-

гов (АКР_{педи}), которые включают следующие показатели: оценку пациентом (родителем) общего состояния здоровья ребенка, оценку врачом активности болезни по визуальной аналоговой шкале, функциональную способность по опроснику Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений) и СОЭ. Показатели АКР_{педи} 30, 50 и 70 означают как минимум 30, 50 или 70% улучшение не менее 3 из 6 критериев при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 одного показателя по сравнению с исходным значением [24].

Системные проявления болезни оценивались путем подсчета их общего числа, которые варьировали от 0 до 8. Они включали: лихорадку, сыпь, лимфаденопатию шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов, спленомегалию, гепатомегалию и серозиты.

Таким образом, в исследование было включено 56 детей с системным вариантом ювенильного артрита. Все дети ранее лечились глюкокортикоидами, большинство — иммунодепрессантами, такими как метотрексат и циклоспорин. У пациентов наблюдалась средняя степень активности болезни согласно СОЭ — 44,5 (8–125,0) мм/ч, и концентрации СРБ — 43,5 (16–190) мг/л, число системных проявлений варьировало от 0 до 3, фебрильная лихорадка отмечалась у 49 (88%) из 56 детей.

Анализ эффективности тоцилизумаба в начальной открытой фазе показал, что 30, 50 и 70% улучшение было зарегистрировано у 51 (91%), 48 (86%) и 38 (68%) из 56 детей, соответственно. Через 2 нед у 48 (86%) больных значение сывороточной концентрации СРБ было менее 5 мг/л. Однако через 6 нед терапии тоцилизумабом только у 44 (79%) пациентов имело место сочетание двух критериев: АКР_{педи} 30 и показатель концентрации СРБ в сыворотке крови менее 5 мг/л. В начальной открытой фазе число детей, у которых отмечалось более одного системного проявления, уменьшилось с 49 (88%) до 33 (59%).

В завершении двойной слепой фазы 30% улучшение и снижение сывороточной концентрации СРБ было у 16 (80%) из 20 детей, лечившихся тоцилизумабом и лишь у 4 (17%) — получавших плацебо. Улучшение по критериям АКР_{педи} 50 и 70 отмечалось у 16 (80%) и 15 (75%) из 20 детей, лечившихся тоцилизумабом, соответственно, и лишь у 4 (17%) и 3 (13%) из 23 детей группы — плацебо [19].

В завершающую открытую 48-недельную фазу было включено 50 детей, 48 (96%) из них продолжали лечиться тоцилизумабом. Через 48 нед 30, 50 и 70% улучшение по педиатрическим критериям АКР было зарегистрировано у 47 (98%), 45 (94%) и 43 (90%) детей, соответственно: значение СОЭ снизилось до 3 (0–12) мм/ч, т. е. на 93,2% (100–78,6%), сывороточной концентрации СРБ — до 0,1 (0–2) мг/л, т. е. на 99,7% (100–95,1%).

Необходимо отметить, что концентрация гемоглобина в эритроцитах повысилась со 111 (74–151) до 124 (73–179) г/л, а число тромбоцитов снизилось с 418 (168–862) до 302×10⁹/л (131–556).

На протяжении всего исследования все пациенты лечились глюкокортикоидами в стабильной дозе. В дальней-

шем она была снижена на 30 и 50% у 33 (69%) и 22 (46%) из 48 больных, соответственно.

Особого внимания заслуживает тот факт, что у пациентов, не завершивших лечение во второй фазе и включенных в третью фазу исследования, после возобновления инфузий тоцилизумаба отмечалось улучшение состояния [19]. Анализ безопасности терапии тоцилизумабом показал, что в третьей фазе исследования отмечалось 13 серьезных нежелательных явлений, таких как бронхит, гастроэнтерит, анафилактическая реакция. Наиболее частыми нетяжелыми нежелательными явлениями были назофарингит — у 33 (59%) больных, инфекции верхних отделов респираторного тракта — у 19 (34%), гастроэнтерит — у 16 (29%) и бронхит — у 14 (25%) из 56 пациентов. Повышение концентрации АЛТ отмечалось у 16 (29%), АСТ — у 12 (21%), ЛДГ — у 10 (18%) детей. Четверем пациентам по поводу бронхита и гастроэнтерита проводилась антибактериальная терапия.

Особый интерес представляет продолжение этого исследования по оценке эффективности и безопасности длительного лечения тоцилизумабом у 67 детей с системным вариантом ЮА (29 мальчиков, 38 девочек), из них у 56 из описанного ранее клинического исследования III фазы и у 11 пациентов, лечившихся тоцилизумабом в рамках клинического исследования II фазы [17]. Медиана продолжительности лечения тоцилизумабом составила 185 нед (3,5 года), максимально — 324 нед (6 лет); 53 из 67 пациентов (79%) продолжили лечение тоцилизумабом четвертый год. Частота серьезных нежелательных явлений за весь период наблюдения составила 35,5 на 100 пациентов-лет, а серьезных инфекций — 13,6 на 100 пациентов-лет. Частыми нежелательными явлениями были назофарингит, гастроэнтерит, инфекции верхних отделов респираторного тракта. В течение 3 лет наблюдения оппортунистических инфекций, онкологических и аутоиммунных заболеваний, смертельных случаев не было. Улучшение по педиатрическим критериям АКР 30, 50, 70 и 90 было зарегистрировано у 100, 98, 93 и 64% пациентов через 96 нед ($n = 58$) и у 96, 96, 88 и 73% больных — через 168 нед ($n = 51$), соответственно. Важно отметить, что все больные, включенные в исследование, лечились глюкокортикоидами. Дозу преднизолона удалось снизить на 50% через 168 нед терапии 77% больных.

Интересным представляется тот факт, что 8 детям тоцилизумаб был отменен в связи с развитием длительной ремиссии, однако у 6 из них отмечалось обострение болезни через 7–82 нед после последней инфузии препарата, что явилось основанием для возобновления терапии [17].

Таблица 1. Характеристика больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, включенных в исследование

Показатель	Значение ($n = 39$)
Девочки/мальчики	18/21
Возраст, годы	7,5 (6; 9)
Длительность заболевания, годы	4 (2,2; 6)

Наряду с изучением эффективности и безопасности тоцилизумаба изучалось его влияние на процесс костно-хрящевой деструкции суставов у детей с системным вариантом ювенильного артрита [20, 22, 25]. В исследование Y. Inaba и соавт. было включено 20 детей [25]. Всем пациентам каждые 2 нед внутривенно вводился тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг массы тела. Период наблюдения составил в среднем 41 мес (11–82). Число суставов с активным артритом в процессе лечения уменьшилось с 3,3 (0–12) до 0,3 (0–4), число лейкоцитов снизилось — с 13,8 до 6,4 тыс. кл. в мм³, показатели СОЭ — с 44 до 3 мм/ч, сывороточной концентрации С-реактивного белка — с 6,7 до 0,01 мг/дл. По данным рентгенологического исследования всех крупных суставов отмечено улучшение. Оно проявлялось уменьшением частоты выявления околосуставного остеопороза (исходно — у 84%, через 41 мес — у 30% детей), утолщением мягких тканей (с 45 до 9%, соответственно), сужением суставных щелей, субхондральных кист и костных эрозий. Только у одного пациента сохранились 4 сустава с активным артритом, и наблюдалось прогрессирование деструктивных изменений на фоне лечения тоцилизумабом.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что лечение тоцилизумабом обеспечило торможение прогрессирования деструктивных изменений в костной и хрящевой тканях суставов у детей с системным вариантом ювенильного артрита.

Учитывая данные японских исследований, а также необходимость внедрения новых генно-инженерных препаратов для лечения системного варианта ЮИА в практику российских детских ревматологов, в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности лечения тоцилизумабом у детей с тяжелым рефрактерным системным вариантом ювенильного артрита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное наблюдательное исследование были включены пациенты с системным вариантом ЮИА, лечившиеся препаратом тоцилизумаб с июня 2009 по январь 2011 г. Во всех случаях применение тоцилизумаба было одобрено локальным Этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Перед началом лечения родители детей и дети в возрасте 14 лет и старше давали письменное информированное согласие.

В проведенный анализ были включены результаты лечения 39 детей (18-ти девочек и 21-го мальчика) в возрасте 7,5 (6; 9) лет (Me (25; 75)) (табл. 1). Средняя длительность болезни до назначения тоцилизумаба составляла 4 (2,2; 6) года. Диагноз системного варианта ЮИА устанавливался на основании диагностических критериев ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [1].

У всех больных проводилось стандартное клинко-лабораторное обследование. Контроль уровня гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, концентрации мочевины,

креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови и клинического анализа мочи осуществлялся 1 раз в 2 нед. Измерение артериального давления проводилось ежедневно.

Число припухших, болезненных суставов, суставов с нарушением функции, число системных проявлений заболевания, сывороточная концентрация СРБ определялись ежемесячно.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по критериям улучшения АКР — АКР30, АКР50, АКР70, АКР90. Эти критерии включают следующие показатели: оценку пациентом (родителями) общего состояния здоровья, оценку врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), функциональную способность по опроснику CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire), число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений) и СОЭ.

Целевыми показателями эффективности проводимой терапии считались частота достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии заболевания. Неактивная фаза болезни устанавливалась в случае отсутствия активного синовита, системных проявлений заболевания, нормальных показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, а также при отсутствии активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Ремиссия устанавливалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии на фоне проводимой терапии в течение 6 последовательных месяцев.

На момент начала терапии у большинства детей суставной синдром носил полиартикулярный характер (табл. 2). У всех пациентов отмечались внесуставные проявления болезни: фебрильная лихорадка — у 95% (37), кардит — у 6% (2), лимфаденопатия — у 80% (31), пятнисто-папулезные высыпания — у 30% (12), гепатомегалия — у 50% (19) больных. Число системных проявлений на одного больного составило 2,4 (1,5; 3) (см. табл. 2, рис. 1). Высокая клиническая активность болезни сопровождалась общей воспалительной реакцией. В клиническом анализе крови у 85% (33) больных наблюдались гипохромная анемия, у 65% (25) — нейтрофильный лейкоцитоз, у 71% (28) детей — тромбоцитоз. Медиана показателя СОЭ превышала нормальные значения в 3 раза, а сывороточной концентрации СРБ — в 9 раз (см. табл. 2).

Таким образом, на момент начала терапии у всех пациентов с ювенильным артритом был активный суставной синдром, тяжелые системные проявления, высокие лабораторные показатели активности заболевания и нарастающая инвалидизация.

Предшествующая терапия

До начала лечения тоцилизумабом всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных режимах.

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания по месту жительства в территориальном медицинском учреждении 54% (21) детей был назначен преднизолон для орального приема в дозе

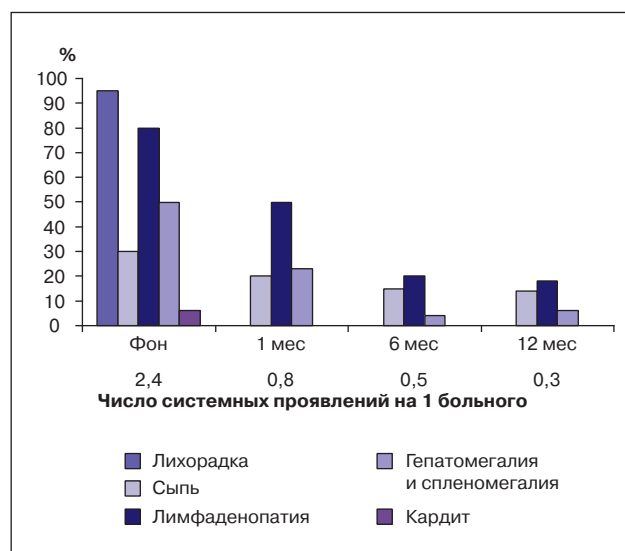
Таблица 2. Клиническая характеристика больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита на момент включения в исследование

Показатель	Значение (n = 39)
Клинический (системный) вариант ЮИА, абс.	39
Число припухших суставов	8 (2; 13)
Число суставов с активным артритом	8 (4; 14)
Число суставов с нарушением функции	9 (3; 16)
Число системных проявлений на одного больного	2,4 (1,5; 3)
СОЭ, мм/ч	30 (23; 55)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	560 (455; 655)
Гемоглобин, г/л	94 (89; 99)
СРБ, мг%	7,3 (5; 14)

Таблица 3. Характеристика фоновой терапии у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита на момент включения в исследование

Препарат	Доза	Число детей
Метотрексат, мг/м ² /нед	20 (15; 24)	39
Циклоспорин, мг/кг/сут	4 (4; 4)	29
Преднизолон, мг/сут	12,5 (8; 12)	21
НПВП	—	39

Рис. 1. Динамика системных проявлений у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом (n = 39)



от 10 до 30 мг/сут, всем детям проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг массы тела на введение; 29 (75%) — локальная терапия глюкокортикоидами кратностью от 1 до 10 раз в год, 17 (44%) — анти-ФНО-терапия, 16 (41%) — анти-В-клеточная терапия ритуксимабом. Также все дети лечились нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

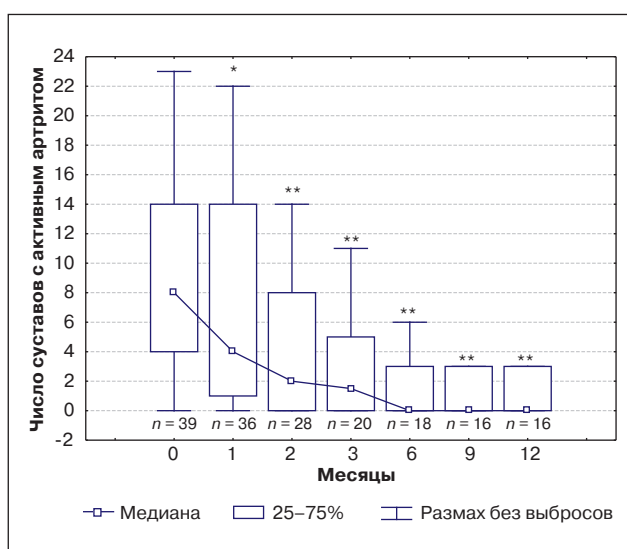
Фоновая терапия

Инфузии тоцилизумаба проводились на фоне приема иммунодепрессантов (табл. 3).

Схема введения тоцилизумаба

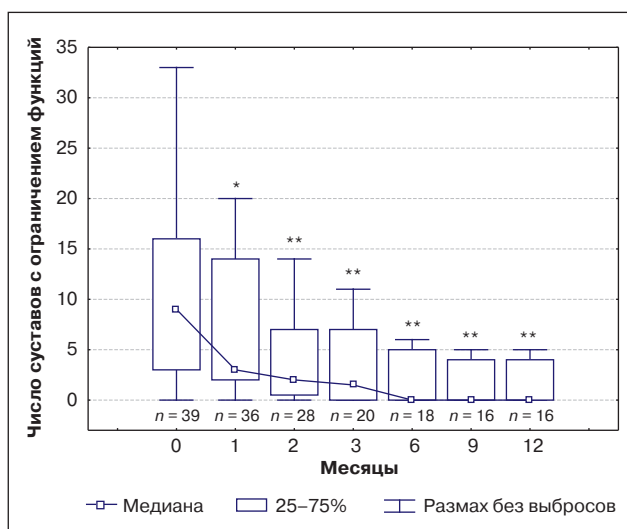
Тоцилизумаб вводился внутривенно 1 раз в 2 или 4 недели в дозе 8–10 мг/кг массы тела на инфузию: все дети в течение 1–2 мес получали препарат 1 раз в 2 нед, затем интервал увеличивали до 4 нед между введениями. Инфузии осуществлялись в течение 1 часа со скоростью 10 мл/час в течение первых 15 мин, затем скорость увеличивалась до 130 мл/час.

Рис. 2. Динамика числа суставов с активным артритом у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом



Примечание. Здесь и далее: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением.

Рис. 3. Динамика числа суставов с нарушением функций у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом



Анализ эффективности лечения проводился через 1 мес — у 36 детей, 2 мес — у 28, 3 мес — у 20, 6 мес — у 18, 9 мес и 12 мес — у 16 пациентов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы (25;75 процентиля). Изменения количественных признаков в ходе лечения оценивали с помощью теста сопряженных пар Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования показал, что лечение тоцилизумабом обеспечивало статистически достоверную и выраженную положительную динамику системных проявлений, клинических и лабораторных показателей активности заболевания.

Уже через 1 мес после начала терапии отмечено статистически значимое уменьшение числа системных проявлений ЮИА (см. рис. 1). У всех больных удалось купировать такое опасное для жизни экстраартикулярное проявление, как кардит. Значительно уменьшилась частота высыпаний на коже: у 12 (30%) и 7 (20%) детей до и на фоне терапии, соответственно. Размеры печени и селезенки нормализовались у 54% (18) пациентов. Подъемы температуры прекратились у 100% больных уже после первой инфузии тоцилизумаба (рис. 2).

Через год наблюдения за 16 больными лимфаденопатия сохранялась у 3 (18%), высыпания — у 2 (12%) детей, гепато/спленомегалия — у 1 (6%) ребенка. К 12 мес наблюдения число системных проявлений на одного больного составляло 0,3 (см. рис. 1 и 2).

Анализ динамики показателей активности суставного синдрома выявил, что уже к 4-й нед лечения статистически значимо уменьшилось число суставов с активным артритом (8 (4; 14) и 4 (1; 14) до и через 4 нед лечения, соответственно; $p < 0,01$). К 12 мес этот показатель

Рис. 4. Динамика индекса функциональной недостаточности у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом

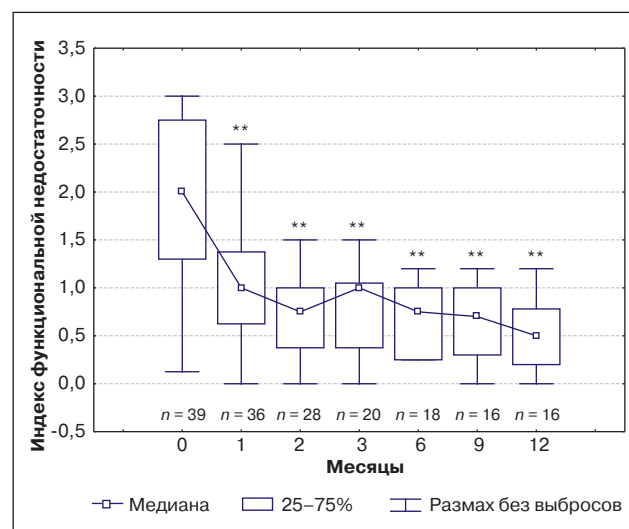


Рис. 5. Динамика уровня гемоглобина в эритроцитах у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом

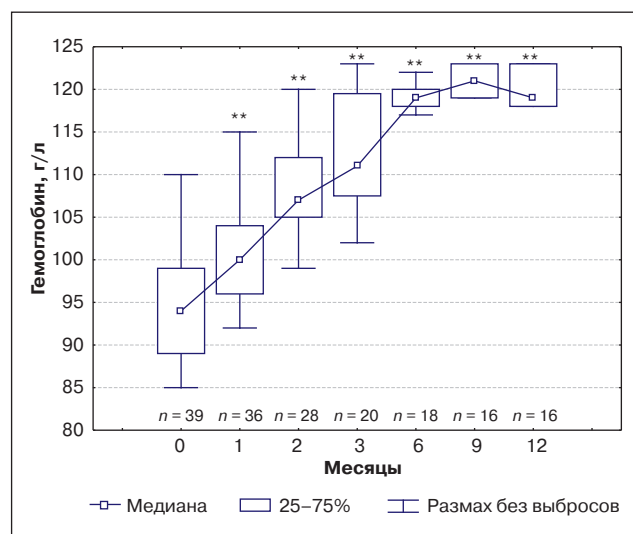


Рис. 6. Динамика числа тромбоцитов в периферической крови у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом

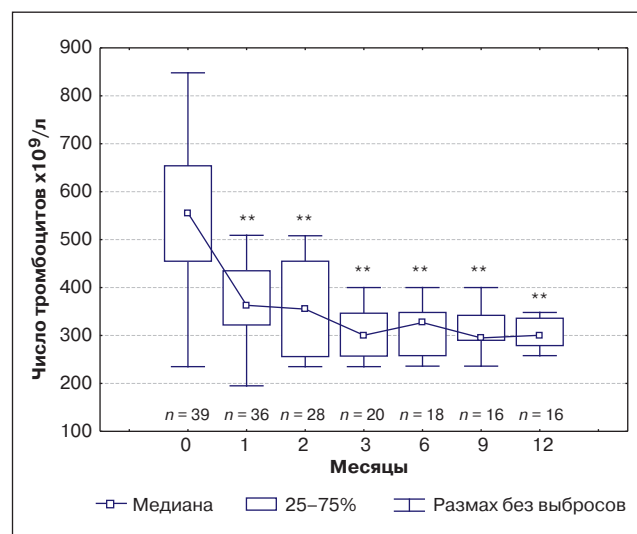


Рис. 7. Динамика показателя СОЭ у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом

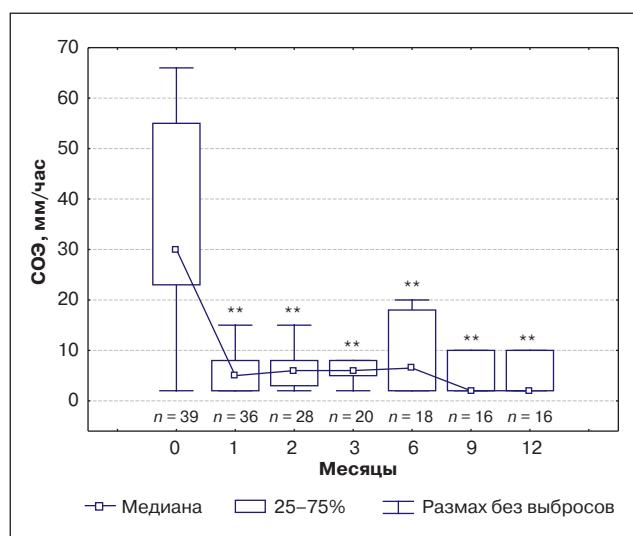
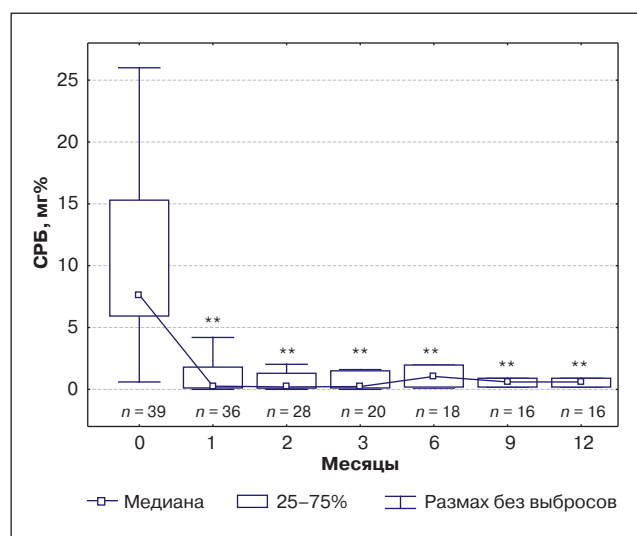


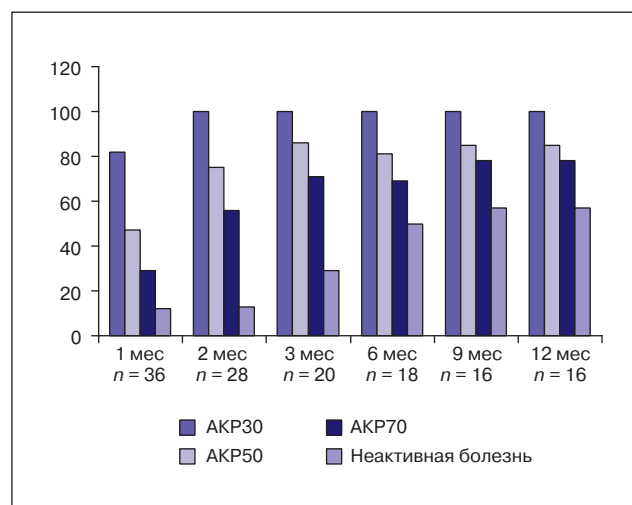
Рис. 8. Динамика показателя сывороточной концентрации СРБ у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом



был равен 0 ((0; 3), $p < 0,001$) (рис. 2). Та же тенденция отмечалась со стороны суставов с нарушением функции, число которых статистически значимо сократилось через 4 нед (рис. 3). К 12 мес наблюдения медиана числа суставов с нарушением функции уменьшилась в 9 раз ($p < 0,001$). Наряду с уменьшением числа суставов с активным артритом, а также суставов с ограничением функции, у больных, включенных в исследование, наблюдалось значительное улучшение функциональной способности пораженных суставов (рис. 4). Уже через 4 нед от начала лечения тоцилизумабом индекс функциональной недостаточности по опроснику CHAQ достоверно уменьшился с 2,0 (1,3; 2,75) до 1,0 (0,6; 1,4) через 4 нед лечения, соответственно ($p < 0,001$). Терапия тоцилизумабом так-

же повлияла на лабораторные показатели активности заболевания. На фоне лечения отмечено статистически значимое повышение уровня гемоглобина (рис. 5), снижение числа тромбоцитов, СОЭ, сывороточной концентрации СРБ и нормализация этих показателей ко второму месяцу терапии (рис. 6, 7, 8). Оценка эффективности терапии тоцилизумабом по критерию АКР_{педи} через месяц показала, что 30% улучшение было достигнуто у 82% больных, 50% — у 50%, а 70% — у 27% пациентов. Через 6 мес лечения у всех детей сохранялось улучшение по критерию АКР30, а у 69% — был зарегистрирован показатель АКР70. После 12 мес терапии тоцилизумабом у 85 и у 78% пациентов отмечено 50 и 70% улучшение, соответственно (рис. 9).

Рис. 9. Эффективность терапии тоцилизумабом по педиатрическим критериям АКР у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита



В целом, анализ эффективности тоцилизумаба показал, что через 6 мес лечения статус неактивной болезни был зарегистрирован у 50% (у 9 из 16) больных, а через 12 мес — у 57% (8 из 14) пациентов.

Оценка безопасности лечения тоцилизумабом проводилась по зарегистрированным нежелательным явлениям, лабораторным показателям, на основании результатов физикального обследования (АД, ЧСС), данных ЭКГ. Нежелательные явления оценивались у всех пациентов, включенных в исследование и получивших как минимум одну инфузию препарата.

В целом, лечение тоцилизумабом хорошо переносилось, и большинство нежелательных явлений были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения. Инфузионные реакции (т.е. возникавшие во время введения препарата и в течение 24 часов после введения) не отмечались.

Зарегистрированные нежелательные явления можно разделить на две группы: инфекционные и нарушения со стороны лабораторных показателей (табл. 4).

Таблица 4. Нежелательные явления у пациентов, лечившихся тоцилизумабом

Нежелательные явления	Пациенты, абс. (%)
Изменения лабораторных показателей	
Нейтропения	21 (53)
Тромбоцитопения	1 (3)
Повышение щелочной фосфатазы	1 (3)
Инфекционные заболевания	
Целлюлит	1 (3)
Обострение герпетической инфекции	2 (6)
Острая очаговая пневмония	1 (3)

Инфекционные нежелательные явления включали целлюлит — у 1, обострение герпетической инфекции — у 2 и острую очаговую пневмонию — у 1 ребенка. К серьезным нежелательным явлениям относились целлюлит и острая очаговая пневмония. Целлюлит развился на пятый день после первого введения тоцилизумаба. Этому ребенку также проводилось сопутствующее лечение метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела и циклоспорином в дозе 4 мг/кг массы тела. По поводу целлюлита была назначена антибактериальная терапия, которая обеспечила полное выздоровление без осложнений. Острая очаговая пневмония была зарегистрирована после третьего введения тоцилизумаба, через 9 недель после начала терапии. Ребенок также получал метотрексат в дозе 15 мг/м² поверхности тела. По поводу пневмонии проводилась антибактериальная терапия с выздоровлением пациента без осложнений.

Обострение герпетической инфекции (2 случая) расценено как несерьезное нежелательное явление.

Среди нежелательных явлений со стороны лабораторных показателей чаще всего наблюдалась нейтропения — у 53% (21) пациентов, которая развивалась в первые дни после введения тоцилизумаба. У 13 больных абсолютное число нейтрофилов снизилось < 1000 в 1 мкл, у 2 оно составило 500 в 1 мкл.

При выявлении нейтропении проводился ежедневный контроль числа нейтрофилов, которое восстанавливалось в течение недели после инфузии. При снижении числа нейтрофилов < 1,0×10⁹/л пациентам вводился колониестимулирующий фактор (филграстим) в дозе 5 мкг/кг массы тела с положительным эффектом.

Все случаи нейтропении связывались с инфузией тоцилизумаба. Ни один из них не сопровождался инфекционным осложнением и не являлся причиной прекращения лечения.

Развитие тромбоцитопении наблюдалось у одного пациента после 11 месяцев терапии — через 2 нед после очередного введения препарата число тромбоцитов снизилось до 156×10⁹/л. Сопутствующая терапия больного включала глюкокортикоиды, циклоспорин, метотрексат, нестероидные противовоспалительные препараты. Тромбоцитопения расценена как несерьезное нежелательное явление и маловероятно была связана с лечением тоцилизумабом. Число тромбоцитов нормализовалось через неделю, снижение дозы препарата или перерыв в лечении не проводились.

У одного пациента зарегистрировано однократное повышение активности щелочной фосфатазы до 6200 МЕ/л после первого введения тоцилизумаба. Этот показатель нормализовался через 8 дней без изменения режима лечения тоцилизумабом. Сопутствующая терапия у этого больного включала метотрексат и метилпреднизолон. Нежелательное явление расценено как несерьезное, связь с тоцилизумабом — маловероятная.

В ходе наблюдения клинически значимых изменений в жизненно важных функциях (диастолического и систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений), а также параметров ЭКГ не отмечено.

АКТИВНЫЙ ТЕМп жизни без РА



Каждый второй пациент достигает ремиссии к концу первого года лечения препаратом Актемра®

www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-995-PI-en.pdf

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб-рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** ревматоидный артрит средней или высокой степени активности у взрослых в виде монотерапии и в комбинации с метотрексатом и/или другими базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез); беременность и период кормления грудью. **Побочное действие:** очень часто - инфекции верхних дыхательных путей; часто - головная боль, головокружение, сыпь, зуд, язвы ротовой полости, гастрит, повышение АД, флегмона, инфекции, вызванные *Herpes simplex 1* и *zoster*, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз; редко - реакции гиперчувствительности, в т.ч. анафилактические реакции, крапивница, дивертикулит, стоматит, гипертриглицеридемия, повышение общего билирубина. **Способ применения и дозы:** внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг в течение, как минимум 1 ч, один раз в четыре недели. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света месте, не замораживать. Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата АКТЕМРА®.

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

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



Ни у одного из пациентов лечение тоцилизумабом не было прекращено из-за недостаточного терапевтического ответа.

Профиль безопасности тоцилизумаба у детей в целом не отличался от профиля безопасности, который был описан ранее у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, и являлся ожидаемым для популяции пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты. Нежелательные явления проявлялись инфекциями легкой и средней степени тяжести, а также изменениями со стороны лабораторных показателей. На фоне лечения тоцилизумабом летальных исходов не было, случаев прекращения терапии по причине развития нежелательных явлений не зарегистрировано.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile idiopathic arthritis. In Cassidy J.T., Petty R.E. eds. Textbook of pediatric rheumatology, 5th edn. — Philadelphia: WB Saunders, 2005.
2. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (5): 14–25.
3. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под общей ред. А.А. Баранова. — М., 2007. — 368 с.
4. Veldhuis G.J., Willemse P.H.B., Sleijfer D.T. et al. Toxicity and efficacy of escalating dosages of recombinant human interleukin-6 after chemotherapy in patients with breast cancer or non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. — 1995; 13:2585–2593.
5. Rothwell N.J., Busbridge N.J., Lefevre R.A. et al. Interleukin-6 is a centrally acting endogenous pyrogen in the rat // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1991; 69: 1465–1469.
6. Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., David M. et al. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes // FEBS Lett. — 1988; 232: 347–350.
7. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // J. Clin. Invest. — 2004; 113: 1271–1276.
8. Ikebuchi K., Wong G.G., Clark S.C. et al. Interleukin-6 enhancement of interleukin-3-dependent proliferation of multipotential hemopoietic progenitors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1987; 84: 9035–9039.
9. Kimura H., Ishibashi T., Uchida T. et al. Interleukin 6 is a differentiation factor for human megakaryocytes in vitro // Eur. J. Immunol. — 1990; 20: 1927–1931.
10. Tsigos C., Papankolaou D.A., Defensor R. et al. Dose-effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure // Neuroendocrinology. — 1997; 66: 54–62.
11. Heliovaara M.K., Teppo A.M., Karonen S.L. et al. Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity, and acute phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects // Diabetes Obes. Metab. — 2005; 7: 729–736.
12. Cutolo M., Straub R.H. Circadian rhythms in arthritis: hormonal effects on the immune/inflammatory reaction // Autoimmun. Rev. — 2008; 7: 223–228.
13. Nishimoto N., Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab // Handb. Exp. Pharmacol. — 2008; 181: 151–160.
14. European Medicines Agency. Ro Actemra (tocilizumab): summary of product characteristics [online]. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/smops/Positive/human_smop_000219.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d127 [accessed 2011 May 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты годового ретроспективного наблюдательного исследования показали, что тоцилизумаб высоко эффективен у больных самым тяжелым системным вариантом ювенильного артрита, рефрактерным к лечению глюкокортикоидами, метотрексатом, циклоспорином, комбинированной иммуносупрессивной терапии, а также анти-ФНО-терапии. Препарат индуцировал ремиссию суставного синдрома и экстраартикулярных проявлений и обеспечил нормализацию лабораторных показателей активности болезни без назначения преднизолона *per os*, что позволило избежать развития тяжелых, необратимых осложнений глюкокортикоидной терапии.

15. Chugai Pharmaceutical Co. Actemra, a humanized antihuman IL-6 receptor monoclonal antibody obtained approval for indications of rheumatoid arthritis, polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [media release]. Available from URL: <http://www.chugai-pharm.co.jp> [accessed 2008 Sep 24].
16. Imagawa T., Ozawa R., Miyamae T. et al. Efficacy and safety in 48-week treatment of tocilizumab in children with polyarticular course JIA with polyarticular or oligoarticular onset // Ann. Rheum. Dis. — 2007; 66 (Suppl. II): 550.
17. Yokota S., Imagawa T., Miyamae T. Safety and efficacy of up to three years of continuous tocilizumab therapy in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [SAT0536] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3):715.
18. Inaba Y., Aoki C., Ozawa R. Radiologic evaluation of large joints during tocilizumab treatment in children with systemic juvenile idiopathic arthritis [SAT0555] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3): 720.
19. Yokota S., Imagawa T., Mori M. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial // Lancet. — 2008; 371: 998–1006.
20. Yokota S., Miyamae T., Imagawa T. et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis // Arthritis Rheum. — 2005; 52: 818–825.
21. Aoki C., Inaba Y., Ozawa R. Effects of tocilizumab on radiological findings in polyarticular juvenile idiopathic arthritis [OP-0145] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3):118.
22. Quartier P., Maire D., Souabni L. Efficacy and safety of tocilizumab in systemic onset juvenile idiopathic arthritis in french centers [FRI0462] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3): 506.
23. Kaneko U., Imagawa T., Kishi T. Discrepancy between progression of joint damage and improvement of systemic inflammation in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab [SAT0548] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl.3): 719.
24. Giannini E.H., Ruperto N., Ravelli A. et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis // Arthritis Rheum. — 1997; 40: 1202–1209.
25. Yokota S., Imagawa T., Miyamae T. Safety and efficacy of up to three years of continuous tocilizumab therapy in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [SAT0536] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3): 715.

Э.Г. Бойченко¹, Э.М. Петрова¹, И.А. Гарбузова¹, Е.А. Никитина¹, Т.Н. Кулакова¹, Т.А. Макарова¹,
М.Б. Белогурова², Г.Г. Радулеску², Т.Д. Викторovich², Э.Д. Чавпецова², Л.И. Шац², Г.И. Улейская²,
И.С. Мартынкевич³, Ю.С. Огородникова³, Е.Е. Зуева⁴

¹ Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

² Городская больница № 31, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский НИИ гематологии и трансфузиологии

⁴ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в Санкт-Петербурге с использованием интенсивной химиотерапии: ретроспективная оценка эффективности двух версий протокола COALL-92

Контактная информация:

Бойченко Эльмира Госмановна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением онкологии/гематологии и интенсивной химиотерапии
Детской городской больницы № 1

Адрес: 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14, тел.: (812) 735-49-81, e-mail: boychenko-elmira@yandex.ru

Статья поступила: 20.12.2010 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

33

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ОЛЛ у детей, имеется ряд нерешенных проблем, касающихся преодоления первичной лекарственной резистентности и сведения к минимуму рецидивов заболевания, а также снижения токсичности химиотерапии без ущерба для конечных результатов лечения. Актуальной остается разработка оптимальной стратегии программной химиотерапии. **Цель исследования:** изучить эффективность двух модификаций немецкого протокола COALL-92 в лечении ОЛЛ у детей в Санкт-Петербурге. **Методы:** проведен ретроспективный анализ результатов лечения больных с первичным ОЛЛ в возрасте до 18 лет. Диагноз ОЛЛ устанавливали на основании международных критериев. Лечение проводили по протоколам PECO-92 и COALL-Санкт-Петербург-92. **Результаты:** за период с 01.01.1993 по 01.01.2007 гг. в петербургских клиниках лечение прошли 438 первичных пациентов с ОЛЛ. На момент проведения анализа вероятность бессобытийной выживаемости (pEFS) составила 60% на протоколе PECO-92 и 70% — на протоколе COALL ($p_{\log\text{-rank}} = 0,048$), вероятность безрецидивной выживаемости (pRFS) — 65 и 74% ($p_{\log\text{-rank}} = 0,002$), вероятность общей выживаемости (pOS) — 78 и 70%, соответственно ($p_{\log\text{-rank}} = 0,079$). **Заключение:** внедрение программной терапии в практику лечебных учреждений Санкт-Петербурга позволило значительно улучшить результаты лечения ОЛЛ у детей. Значимой проблемой обеих версий протокола COALL является высокий уровень постремиссионной летальности, обусловленный высокой токсичностью этапа интенсивной химиотерапии.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, интенсивная химиотерапия.

E.G. Boychenko¹, E.M. Petrova¹, I.A. Garbusova¹, Y.A. Nikitina¹, T.N. Kulakova¹, T.A. Makarova¹,
M.B. Belogurova², G.G. Radulesky², T.D. Viktorovich², E.D. Tchavpetsova², L.I. Shats², G.I. Ulejskaya²,
I.S. Martynkevich³, Y.S. Ogorodnikova³, Y.Y. Zueva⁴

¹ City Children's Hospital № 1, St.-Petersburg

² City Hospital № 31, St.-Petersburg

³ Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, St.-Petersburg

⁴ State Medical University named after I.P. Pavlov, St.-Petersburg

Treatment results of childhood acute lymphoblastic leukemia in Saint-Petersburg with intensive chemotherapy: retrospective evaluation of two versions of protocol COALL-92

Regardless the success gained in treatment of acute lymphoblastic leukaemia, several problems still remain to be solved, such as: overcoming primary drug resistance and minimizing the amount of relapses as well as decreasing of chemotherapy toxicity without detriment to the final outcome of the treatment. Development of an optimal chemotherapeutic strategy still remains a hot issue. **Objective:** to evaluate an efficacy of two modifications of German protocol COALL-92 in treatment of ALL in children in St.-Petersburg. **Methods:** the retrospective analysis of results of treatment in patients under 18 years old with ALL was performed. The diagnosis was confirmed according to international criteria. The treatment was performed via protocols PECO-92 and COALL-St.-Petersburg-92. **Results:** 438 initial patients with ALL were treated in St.-Petersburg clinics during the period from 01.01.1993 to 01.01.2007. At the time of analysis the probability of event-free survival (pEFS) was 60% in group of PECO-92 protocol and 70% — in COALL group ($p_{\log\text{-rank}} = 0,048$), probability of relapse-free survival (pRFS) was 65 and 74% ($p_{\log\text{-rank}} = 0,002$), probability of overall survival was (pOS) 78 and 70%, correspondingly ($p_{\log\text{-rank}} = 0,079$). **Conclusion:** inclusion of protocol treatment in practice of St.-Petersburg hospitals resulted in significant improvement of treatment results in children with ALL. The problem of both versions of COALL protocol is high rate of postremission mortality due to high toxicity of intensive stage if chemotherapy.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, intensive chemotherapy.

До 90-х годов XX века в республиках бывшего СССР не существовало программного лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, и результаты лечения оставались неудовлетворительными. В Санкт-Петербурге пятилетняя безрецидивная выживаемость детей с ОЛЛ колебалась в диапазоне от 3,8 до 19,6% и зависела от кратности курсов и продолжительности проводимой терапии [1].

В начале 90-х годов в России началось активное внедрение принятых в Европе методов программной химиотерапии детских онкологических заболеваний, в частности ОЛЛ как наиболее частой опухоли детского возраста. В 1992 г., благодаря побратимским отношениям Санкт-Петербурга и Гамбурга (Германия) и установленным партнерским отношениям с Университетской клиникой детской гематологии и онкологии, было принято решение о внедрении немецкого протокола COALL-92 на базе двух петербургских отделений онкологии-гематологии детского возраста.

В 1992 г. при непосредственном участии руководителя группы COALL (кооперативной исследовательской группы по проблеме ОЛЛ) проф. Гритты Янка-Шауб был разработан протокол PECO-92 (Петербург-COALL-92). Основная задача нового протокола состояла в том, чтобы при сохранении терапевтической эффективности оригинального протокола COALL свести к минимуму уровень токсических и инфекционных осложнений. В последующем (с января 1999 г.), по мере накопления клинического опыта проведения интенсивной химиотерапии и сопроводительного лечения, а также с учетом выводов, сделанных на основании комплексного анализа результатов терапии по протоколу PECO-92, лечение проводилось по протоколу COALL–Санкт-Петербург-92, более приближенному к оригиналу.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности двух модификаций немецкого протокола COALL-92 в лечении ОЛЛ у детей в Санкт-Петербурге.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Когортное исследование с ретроспективной оценкой результатов лечения.

Место проведения

В исследовании использованы данные результатов лечения детей с ОЛЛ, госпитализированных в отделение химиотерапии лейкозов Детской городской больницы № 1 и отделение детской онкологии и гематологии Городской больницы № 31 г. Санкт-Петербурга. Период анализа данных — с 01.01.1993 по 01.01.2007 гг.

Пациенты

В исследование включали всех первичных больных с ОЛЛ в возрасте до 18 лет, проживавших в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. К категории первичных были отнесены пациенты, которые не получали химиотерапии до начала специфического лечения, либо лечились преднизолоном не более 7 сут, поскольку такая терапия могла быть приравнена к циторедуктивной предварительной фазе. Диагноз ОЛЛ в этом случае был подтвержден данными цитохимического и иммунологического исследования клеток костного мозга.

Больные не включались в исследование, если был верен хотя бы один из перечисленных ниже признаков: ОЛЛ — вторая злокачественная опухоль; В-ОЛЛ (пациенты с морфологическим вариантом FAB L3 и иммунофенотипом зрелых В клеток); тяжелое сопутствующее заболевание, не позволяющее проводить химиотерапию по протоколу (болезнь Дауна, многочисленные пороки развития, порок сердца, болезни обмена веществ и др.); отклонения от протокола, не обусловленные побочными действиями лечения и/или осложнениями течения заболевания (редукция доз, замена терапевтических элементов); смерть до начала терапии по протоколу; отказ родителей от терапии по протоколу; отсутствие ремиссии на 56-й день от начала терапии индукции.

В табл. 1 представлены результаты анализа соответствия первичных пациентов вышеперечисленным требованиям.

Группы риска

С учетом прогностически значимых факторов риска пациенты были разделены на группы низкого и высокого риска. К неблагоприятным факторам, каждый из которых имел самостоятельное прогностическое значение, относились следующие: исходный уровень лейкоцитов $\geq 25,0 \times 10^9/\text{л}$,

Таблица 1. Характеристика групп первичных пациентов

Показатели	PECO	COALL
Общее число первичных пациентов с ОЛЛ	233	241
Исключены из анализа:		
Несоответствие критериям включения в исследование	–	2
Смерть до начала терапии по протоколу	–	1
Тяжелые сопутствующие заболевания	2	4
Отказ родителей от лечения	4	2
Изменения в терапии индукции	5	4
Неоправданный перевод в группу высокого риска	3	–
В-ОЛЛ	3	1
Серьезные отклонения от протокола	2	1
Перевод в другие клиники, не входящие в исследование	–	2
Общее число пациентов, включенных в исследование	214	224

Примечание. Здесь и в табл. 2, 6: ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз.

первичное вовлечение средостения и ЦНС, иммунологический вариант ОЛЛ с Т-линейной направленностью дифференцировки, наличие филадельфийской хромосомы, отсутствие костномозговой ремиссии на 28-й день от начала терапии индукции.

В протоколе COALL–Санкт-Петербург-92 было введено 3 дополнительных критерия неблагоприятного прогноза: ОЛЛ с иммунологическим вариантом очень ранней В-линейной дифференцировки (про-В- или пре-пре-В-клеточный вариант), возраст пациента 10 лет и старше, наличие транслокации t(4; 11). Пациент относился к группе высокого риска при наличии хотя бы одного из вышеперечисленных критериев. Критерии стратификации пациентов на группы риска представлены в табл. 2.

Протокол PECO-92 (PECO)

Терапевтическая программа PECO-92 (PECO) была разработана в июне-августе 1992 г. Лечение в соответствии с протоколом проводилось до 01.01.1999. С целью снижения уровня токсических осложнений в оригинальный протокол COALL-92 были внесены модификации, адаптирующие эту лечебную программу для применения в условиях российских клиник. Важными отличиями от оригинального протокола были следующие:

- замена преднизолона на дексаметазон в фазе индукции ремиссии;
- уменьшение дозы L-аспарагиназы с 45 000 до 25 000 ЕД/м² площади поверхности тела;
- отмена 6-меркаптопурина на этапе консолидации у пациентов группы высокого риска;
- отмена четвертого введения высокодозного метотрексата у больных группы высокого риска на этапе консолидации;
- уменьшение дозы цитарабина на этапе консолидации с 3 до 2 г/м²;
- укорочение реиндукции за счет исключения блоков терапии с использованием циклофосфана и цитозара;
- исключение интратекальных введений метотрексата у больных группы низкого риска в ходе поддерживающей терапии.

Общая продолжительность лечения в обеих группах риска составила 2 года и включала проведение интенсивной фазы в течение 4,5–6 мес с последующим переводом на поддерживающую терапию. Фаза интенсивной терапии состояла из 4 этапов: индукция, консолидация, этап профилактики нейрорлейкемии и реиндукция. На протяжении интенсивной фазы пациенты обеих групп риска получали по 10 интратекальных введений метотрексата. Этап профилактики нейрорлейкемии предусматривал

проведение у всех пациентов группы высокого риска краниального облучения в суммарной очаговой дозе 18 Гр. Поддерживающая терапия в обеих группах состояла из ежедневного приема 6-меркаптопурина и еженедельного приема метотрексата с обязательной коррекцией дозы в зависимости от уровня лейкоцитов.

Протокол COALL–Санкт-Петербург-92 (COALL)

Протокол COALL–Санкт-Петербург-92 (COALL) явился следующей версией протокола COALL-92. Лечение в соответствии с протоколом проводилось в период с 01.01.1999 по 01.01.2007 г. В ней, в отличие от оригинального протокола COALL-92, были сохранены некоторые элементы терапии, показавшие свою эффективность в ходе применения протокола PECO-92:

- замена преднизолона на дексаметазон в фазе индукции ремиссии;
- уменьшение дозы L-аспарагиназы с 45 000 до 25 000 ЕД/м²;
- уменьшение разовой дозы цитарабина на этапе консолидации с 3 до 2 г/м².

В дизайн протокола COALL–Санкт-Петербург-92 по сравнению с PECO-92 были добавлены следующие терапевтические элементы:

- для пациентов группы низкого риска была усилена терапия реиндукции путем добавления циклофосфамида в дозе 900 мг/м² и четырьмя последующими введениями цитарабина в дозе 90 мг/м² на фоне недельного приема 6-меркаптопурина (по 100 мг/м²); кроме того, на этапе поддерживающей терапии была усилена пресимптоматическая терапия поражения ЦНС за счет дополнительных люмбальных пункций;
- лечение детей группы высокого риска на этапе консолидации было усилено дополнительным четвертым блоком с введением метотрексата (по 1 г/м²), этопозида (по 165 мг/м²) и цитарабина (по 300 мг/м²) на фоне недельного приема 6-меркаптопурина (по 100 мг/м²); ежедневным приемом 6-меркаптопурина (по 100 мг/м²) в течение недели были усилены второе и третье введения высокодозового метотрексата. Этап реиндукции был удлинен за счет двух добавочных введений винкристина и адриабластина с L-аспарагиназой и дополнительного блока с циклофосфамидом и цитарабином;
- редуцированы показания к проведению профилактического краниального облучения, а также его доза: облучение черепа в суммарной очаговой дозе 12 Гр проводилось только детям с исходным гиперлейкемизмом ($\geq 100 \times 10^9/\text{л}$) и Т-клеточным иммунофенотипом (при любом исходном уровне лейкоцитов);

Таблица 2. Стратификация пациентов на группы риска в зависимости от протокола

Факторы риска	Низкий риск		Высокий риск	
	PECO-92	COALL-С-Пб	PECO-92	COALL-С-Пб
Инициальный лейкоцитоз	< 25 000	< 25 000	$\geq 25 000$	$\geq 25 000$
Имунофенотип	non-T-ОЛЛ	non-T-ОЛЛ	T-ОЛЛ	T-ОЛЛ и pre-pre-B-ОЛЛ
Возраст	Не учитывался	> 1 года, но < 10 лет	Не учитывался	≥ 10 лет
Поражение ЦНС	Нет	Нет	Определяется	Определяется
Вовлечение средостения	Нет	Нет	Определяется	Определяется
t(4; 11)	Не учитывался	Нет	Не учитывался	Определяется
t(9; 22)	Нет	Нет	Определяется	Определяется
Ремиссия на 28-й день от начала индукции	Да	Да	Нет	Нет

- пациенты обеих групп риска, не подвергшиеся кра-ниальному облучению, на этапе поддерживающей терапии получили по 6 люмбальных пункций (через 3, 6 и 9 мес от начала поддерживающей терапии, по 2 люмбальных пункции с промежутком 2 нед) с интратекальным введением метотрексата.

Общая длительность лечения в обеих группах риска также составила 2 года, из которых фаза интенсивной химиотерапии продолжалась 5,5–8 мес. На протяжении фазы интенсивной химиотерапии с целью профилактики нейтропении для пациентов обеих групп риска было предусмотрено 12 интратекальных введений метотрексата. Поддерживающая терапия в обеих группах риска была идентичной таковой на протоколе PECO, за исключением 6 дополнительных люмбальных пункций у необлученных больных.

Терапевтические планы протоколов PECO-92 и COALL–Санкт-Петербург-92 с характеристикой этапов интенсивной и поддерживающей терапии, а также особенностей ЦНС-направленного лечения суммированы и представлены в табл. 3–5.

Диагностика лейкозов

Диагноз ОЛЛ устанавливали до начала специфического лечения на основании международных критериев [2–4] с оценкой клинических данных, анализов периферической крови, результатов исследования костного мозга при наличии $\geq 25\%$ бластов, имеющих лимфоидную природу. Для верификации биологического варианта лейкомии использовали морфологическое, цитохимическое, иммунологическое, цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследования мононуклеаров костного мозга.

В ходе иммунофенотипирования устанавливалась линейная принадлежность лейкоэмических бластов. ОЛЛ из клеток-предшественников В-клеточного ряда был диагностирован, если более 20% бластных клеток были положительны по TdT, CD19 и HLA-DR (B-I ОЛЛ), либо по TdT, CD10, CD19 и HLA-DR (B-II ОЛЛ), либо по TdT, CD10, CD19, HLA-DR и цитоплазматическому IgM (B-III ОЛЛ). Т-клеточный ОЛЛ диагностировался, если регистрировалось более 20% бластных клеток, положительных по TdT, CD2, цитоплазматическому CD3 (CyCD3) и/или CD7.

Транслокации t(9; 22) или филадельфийскую хромосому (Ph-хромосому) и t(4; 11) выявляли при цитогенетическом исследовании, а после внедрения в 1995 г. молекулярно-генетического исследования — посредством обоих методов. Транслокацию t(12; 21) выявляли при помощи молекулярно-генетического исследования.

Определение событий

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) диагностировалось на основании исследования ликвора до начала специфического лечения при цитозе более 5 ядросодержащих клеток в 1 мкл цереброспинальной жидкости и наличии при этом лейкоэмических бластных клеток, либо при выявлении лейкоэмической инфильтрации головного мозга.

Костномозговая ремиссия считалась достигнутой при наличии в костномозговом пунктате $< 5\%$ бластных клеток, при полиморфной цитологической картине костного мозга, нормальном анализе крови и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкомии.

Ранняя смерть или смерть в индукции определялась как летальный исход в течение преднизолоновой профазы и терапии индукции, до начала консолидации.

Смертью во время ремиссии считали смерть, наступившую по разным причинам после достижения костномозговой ремиссии.

Рефрактерными к терапии считались пациенты, не достигшие ремиссии на 56 день (после 2 блоков интенсивной химиотерапии для высокого риска); пациенты, не достигшие ремиссии по окончании этапа индукции (28 день), относились к категории позднего ответа на инициальную терапию.

Изолированный костномозговой рецидив регистрировался в случае появления 20% и более бластов в костном мозге после ранее достигнутой ремиссии без признаков экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрацией **комбинированный костномозговой рецидив** диагностировался при наличии более 5% лимфобластов в костном мозге.

Изолированный экстрамедуллярный рецидив диагностировался при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкомии и отсутствии лейкоэмической инфильтрации ($< 5\%$ лимфобластов) в костном мозге. Рецидив ЦНС был диагностирован в случае, по крайней мере, 5 лейкоцитов в 1 мкл ликвора и наличии лимфобластов. Тесткулярный рецидив устанавливался клинически, однако в случае одностороннего поражения проводилась биопсия контрлатерального яичка.

Вторая опухоль — развитие второго онкологического заболевания после окончания или на фоне химиотерапии по поводу ОЛЛ.

Пациент считался **потерянным для наблюдения** при отсутствии информации о нем более года.

Критерии эффективности лечения

Первичным критерием эффективности проводимого лечения считали уровень выживаемости, для оценки которой по методу Каплана–Майера были построены кривые бессобытийной (EFS), безрецидивной (RFS) и общей (OS) выживаемости, а также число детей, находящихся в полной продолжительной ремиссии.

В качестве дополнительных критериев эффективности рассматривали уровень достижения полной ремиссии, количество летальных исходов до и после достижения полной ремиссии, число рецидивов.

Статистический анализ

Обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Анализ выживаемости проведен с помощью кривых Каплана–Майера. Для сравнения кривых выживаемости использовался непараметрический Log-rank критерий. При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовался критерий χ^2 и точное вычисление значимости различий долей по методу углового преобразования Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

За период с 01.01.1993 по 01.01.2007 гг. в оба отделения поступило 474 первичных больных с ОЛЛ. На основании проведенного анализа соответствия критериям включения в исследование было включено 438 первичных пациентов с ОЛЛ (см. табл. 1).

Инициальные клинические характеристики пациентов детально представлены в табл. 6. Статистически значимых

Таблица 3. Индукция и интенсивная фаза химиотерапии в зависимости от протокола лечения

Протокол		РЕСО-92			СОАЛ-С-Петербург		
Группа риска	Низкий		Высокий		Низкий		Высокий
Препарат	Доза/м ²	Путь; неделя	Доза/м ²	Путь; неделя	Доза/м ²	Путь; неделя	Доза/м ² Путь; неделя
		Индукция			Индукция		
Преднизолон			60 мг	РО ежедневно; (-1)			60 мг РО ежедневно; (-1)
Дексаметазон	6 мг	РО ежедневно; 1–4	6 мг	РО ежедневно; 1–4	6 мг	РО ежедневно; 1–4	6 мг РО ежедневно; 1–4
Винкристин	1,5 мг	в/в еженедельно №4; 1–4	1,5 мг	в/в еженедельно №4; 1–4	1,5 мг	в/в еженедельно №4; 1–4	1,5 мг в/в еженедельно №4; 1–4
Даунорубин	36 мг	в/в еженедельно №4; 1–4	36 мг	в/в еженедельно №4; 1–4	36 мг	в/в еженедельно №4; 1–4	36 мг в/в еженедельно №4; 1–4
Ранняя интенсификация		Консолидация			Консолидация		
Меркаптопурин	100 мг	РО ежедневно; 5, 7, 9		Не применялся	100 мг	РО ежедневно; 5, 7, 12	100 мг РО ежедневно; 7, 9, 11
HDMTX	1000 мг	в/в за 24 ч, №3; 5, 7, 9	1000 мг ²	в/в за 24 ч, №3; 5, 7, 9	1000 мг	в/в за 24 ч, №3; 5, 7, 12	1000 мг в/в за 24 ч, №4; 5, 7, 9, 11
L-аспарагиназа	25 000 ЕД	в/в №4; 5, 7, 9, 11	25 000 ЕД	в/в №5; 5, 7, 9, 11, 14	25 000 ЕД	в/в №3; 5, 9, 12	25 000 ЕД в/в №4; 5, 7, 13, 16
Цитарабин					300 мг	в/в №1; 7	300 мг в/в №2; 9, 11
VM-26					165 мг	в/в №1; 7	165 мг в/в №2; 9, 11
Циклофосфамид			1000 мг	в/в №2; 5, 7			900 мг в/в №2; 5, 7
NDAta-C	8000 мг	в/в №1; 11	8000 мг	в/в №2; 11, 14	8000 мг	в/в №1; 9	8000 мг в/в №2; 13, 16
		Пресимптоматическая терапия ЦНС			Пресимптоматическая терапия ЦНС		
Меркаптопурин	50 мг	РО ежедневно; 14–17	50 мг	РО ежедневно; 15–20	50 мг	РО ежедневно; 14–17	50 мг РО ежедневно; 19–22
Метотрекат	Возр.	э/л еженедельно; №4	Возр.	э/л еженедельно; №4	Возр.	э/л еженедельно; №4	э/л еженедельно; №4
Отсроченная интенсификация		Реиндукция			Реиндукция		
Меркаптопурин					100 мг	РО ежедневно; 20	100 мг РО ежедневно; 28, 30
L-аспарагиназа	25 000 ЕД	в/в №1; 19	25 000 ЕД	в/в №2; 22, 25	25 000 ЕД	в/в №1; 19	25 000 ЕД в/в №2; 24, 27
Доксорубин	30 мг	в/в №2; 18, 19	30 мг	в/в №4; 21, 22, 24, 25	30 мг	в/в №2; 18, 19	30 мг в/в №4; 23, 24, 26, 27
Дексаметазон	6 мг	РО ежедневно; 18	10 мг	РО ежедневно; 21, 24	10 мг	РО ежедневно; 18	10 мг РО ежедневно; 23, 26
Винкристин	1,5 мг	в/в №2; 18, 19	1,5 мг	в/в №4; 21, 22, 24, 25	1,5 мг	в/в №2; 18, 19	1,5 мг в/в №4; 23, 24, 26, 27
Цитарабин					90 мг	в/в 1 блок по 4 дня; 20	90 мг в/в 2 блока по 4 д.; 28, 30
Циклофосфамид					900 мг	в/в №1; 20	900 мг в/в №2; 28, 30

Примечание. РО — прием препарата per os, в/в — внутривенное введение препарата.

Таблица 4. Профилактика нейрорлейкемии в зависимости от протокола лечения

Протокол	РЕСО-92		COALL-C-Петербург-92	
Инtrateкальная терапия				
Этап лечения	N	Режим введения	N	Режим введения
Индукция	1	День 1, метотрексат	1	День 1, метотрексат
Интенсивная фаза	9	Метотрексат, недели: низкий риск: 5, 7, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 20 высокий риск: 5, 7, 9, 17, 18, 19, 20, 21, 24	11	Метотрексат, недели: низкий риск: 5, 7, 9, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22 высокий риск: 5, 7, 9, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 28
Поддерживающая терапия	0	–	6	По 2 введения метотрексата i.th. через 3, 6 и 9 мес от начала поддерживающей терапии
Всего	10	–	18	–
Краниальное облучение				
	18 Гр (41% больных)		12 Гр (25% больных)	

Таблица 5. Поддерживающая терапия в протоколах РЕСО-92 и COALL-C-Петербург-92

Препарат	РЕСО-92	COALL-C-Петербург-92
	Доза/м ² (путь введения, кратность)	
Меркаптопурин	60 мг (РО, ежедневно)	50 мг (РО, ежедневно)
Метотрексат	25 мг (РО, еженедельно)	20 мг (РО, еженедельно)

Таблица 6. Исходная характеристика групп пациентов

Показатели	РЕСО-92 (n = 214), абс. (%)	COALL-92 (n = 224), абс. (%)	p
Возраст:			
< 1 года	2 (0,9)	6 (2,7)	0,105
1–9 лет	167 (78,0)	160 (71,3)	0,102
≥ 10 лет	45 (21,1)	58 (26,0)	0,240
Мальчики	141 (66,0)	125 (56,0)	0,032
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л:			
< 25,0	153 (71,5)	149 (66,5)	0,260
25,0–49,9	21 (9,8)	29 (13,0)	0,290
50,0–99,9	19 (8,9)	25 (11,1)	0,450
≥ 100	21 (9,8)	21 (9,4)	0,890
Вовлечение ЦНС	6 (2,9)	10 (4,5)	0,380
Вовлечение средостения	39 (18,0)	20 (9,0)	0,005
Размеры печени, см:			
0–1	24 (11,0)	63 (28,0)	0,001
1–2	49 (23,0)	47 (21,0)	1,000
2–3	48 (22,0)	36 (16,0)	0,990
≥ 4	93 (44,0)	78 (35,0)	0,054
Размеры селезенки, см:			
0–1	90 (42,0)	118 (53,0)	0,021
1–2	18 (8,0)	23 (10,0)	0,470
2–3	21 (10,0)	25 (11,0)	0,740
≥ 4	85 (40,0)	58 (26,0)	0,002
Иммунофенотип:			
нет данных	27 (13,0)	5 (2,1)	0,001
В-линейный ОЛЛ	144 (67,0)	188 (84,0)	0,001
Т-линейный ОЛЛ	43 (20,0)	31 (13,9)	0,089
Цитогенетика:			
нет данных	146 (68,0)	7 (3,0)	0,001
обследовано	68 (32,0)	217 (97,0)	0,001
t (9; 22)	6 (8,8)	2 (0,9)	0,001
t (4; 11)	2 (2,9)	4 (1,8)	0,180
t (12; 21)	0	38 (17,5)	0,001
t (1; 19)	1 (1,5)	3 (1,4)	0,930

Примечание. ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз.

различий по возрасту, уровню лейкоцитоза, гепатомегалии и исходному вовлечению ЦНС на момент постановки диагноза между больными, получившими терапию по протоколам PECO и COALL, обнаружено не было. Вместе с тем в группе больных, лечившихся по программе PECO, было больше детей мужского пола ($p = 0,032$) с инициальным вовлечением лимфатических узлов средостения ($p = 0,005$) и спленомегалией > 4 см ($p = 0,002$).

Иммунофенотипирование мононуклеаров костного мозга выполнено у 87% пациентов в группе PECO и 98% пациентов в группе COALL. Анализ распределения больных по иммунологическому варианту бластной популяции показал, что 67% детей в группе PECO и 84% в группе COALL имели В-линейный иммунофенотип ($p < 0,001$). Одинаковым в сравниваемых группах было и число больных с Т-клеточным иммунофенотипом (20 и 13%, соответственно; $p = 0,089$). И это при более высокой доле пациентов с инициальным вовлечением лимфатических узлов средостения в группе PECO.

Корректно оценить распределение больных по цитогенетическим признакам не представлялось возможным, поскольку на раннем этапе внедрения в клиническую практику программной терапии ОЛЛ отсутствовала возможность проведения полноценного цитогенетического анализа бластного клона. В частности, цитогенетическое исследование не было проведено или оказалось не информативным у 146 (68%) пациентов группы PECO. Среди больных с известными результатами цитогенетического анализа филадельфийская хромосома была обнаружена в 8,8% случаях. На более позднем этапе цитогенетические и молекулярно-генетические методы стали частью рутинного обследования детей на момент установления диагноза. В группе COALL обследование выполнено у 217 (97%) пациентов. Филадельфийская хромосома обнаружена только у 2 больных (0,9%).

На основании критериев стратификации 89 (42%) пациентов на протоколе PECO и 114 (51%) пациентов на про-

токоле COALL были отнесены к группе высокого риска ($p = 0,051$).

Результаты лечения

Результаты лечения представлены в табл. 7. На момент проведения анализа в полной продолжительной ремиссии находился 121 (56,5%) пациент, лечившийся по протоколу PECO, и 157 (70,1%) пациентов, пролеченных по протоколу COALL ($p = 0,004$). Вероятность бессобытийной выживаемости (pEFS) составила 60% на протоколе PECO-92 и 70% — на протоколе COALL ($p_{\log\text{-rank}} = 0,048$). Статистически значимыми оказались различия между протоколами PECO и COALL в отношении безрецидивной выживаемости (pRFS 65 против 74%; $p_{\log\text{-rank}} = 0,002$). Показатель общей выживаемости в сравниваемых группах не различался (pOS 70 и 78%, соответственно; $p_{\log\text{-rank}} = 0,079$). Кривые выживаемости представлены на рис. 1 и 2.

Летальность на этапе индукционной терапии составила 3,3% при использовании протокола PECO и 1,3% — протокола COALL ($p = 0,160$). Среди причин «ранней летальности» были установлены геморрагические (в 1 случае на протоколе PECO и в 2 — на протоколе COALL) и инфекционные осложнения (в 3 случаях на протоколе PECO), энцефалопатия вследствие лейкостаза при гиперлейкоцитозе (в 1 случае на протоколе COALL), прогрессирование основного заболевания (нарастание бластного лейкоцитоза), несмотря на проводимую химиотерапию (в 3 случаях на протоколе PECO).

Часть пациентов погибла после достижения ремиссии на разных этапах терапии. Летальность в ремиссии при использовании протоколов PECO и COALL не различалась ($p = 0,450$). Основной причиной смерти в полной ремиссии являлись тяжелые инфекционные осложнения (в 5 из 5 случаев при реализации протокола PECO и в 5 из 7 — протокола COALL).

Таблица 7. Результаты лечения по протоколам PECO-92 и COALL-С-Петербург-92

		PECO-92 (n = 214), абс. (%)	COALL-92 (n = 224), абс. (%)	p
Смерть в индукции		7 (3,3)	3 (1,3)	0,160
Поздний ответ		11 (5,1)	2 (0,9)	0,005
Костномозговая ремиссия		207 (96,7)	221 (98,7)	0,160
Смерть в ремиссии		9 (4,2)	13 (5,8)	0,450
Рецидивы	Всего	68 (31,8)	44 (19,6)	0,003
	КМ	43 (20,1)	27 (12,1)	0,022
	ЦНС	6 (2,8)	3 (1,3)	0,270
	Яички	4 (1,9)	2 (0,9)	0,360
	Другие	2 (0,9)	1 (0,4)	0,520
	КМ и ЦНС	2 (0,9)	6 (2,7)	0,150
	КМ и яички	10 (4,7)	3 (1,3)	0,030
	КМ и другое	1 (0,5)	2 (0,9)	0,620
Вторичная опухоль		0	1 (0,4)	0,190
Полная ремиссия		121 (56,5)	157 (70,1)	0,004
Потерины для наблюдения		9 (4,2)	9 (4,0)	0,930

Примечание. КМ — костный мозг; pEFS — вероятность бессобытийной выживаемости; pOS — вероятность общей выживаемости.

Рис. 1. Бессобытийная выживаемость (pEFS) больных в сравниваемых группах

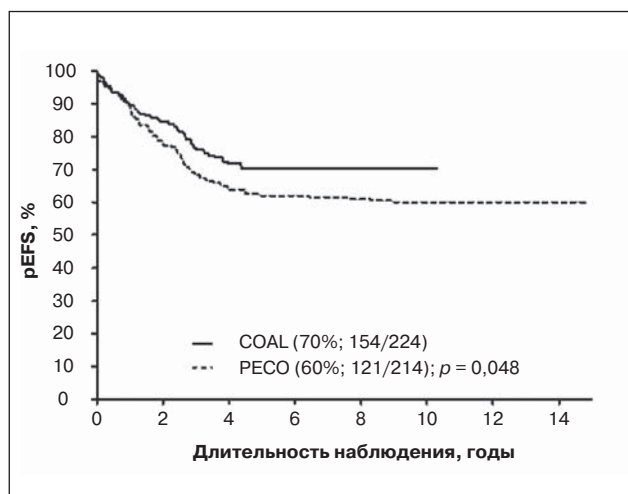


Рис. 2. Общая выживаемость (pOS) больных в сравниваемых группах

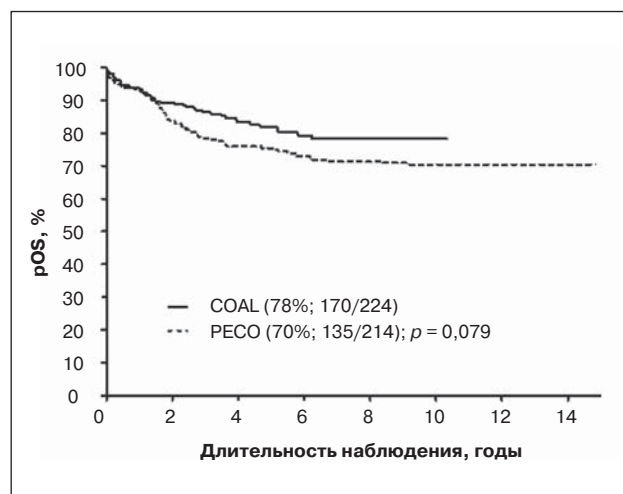


Рис. 3. Кумулятивная частота развития рецидива лейкоза у больных в сравниваемых группах

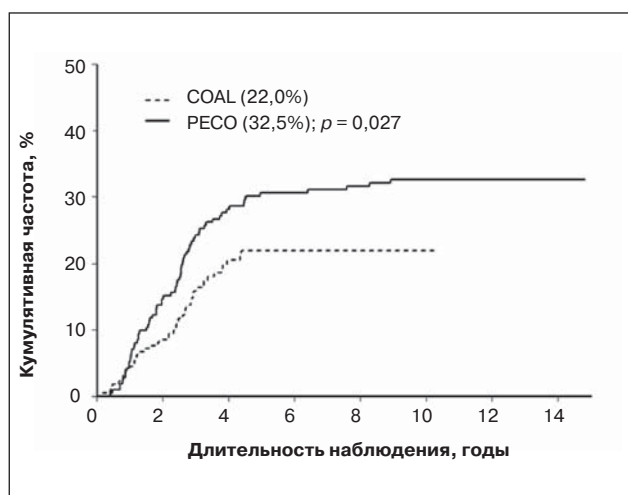
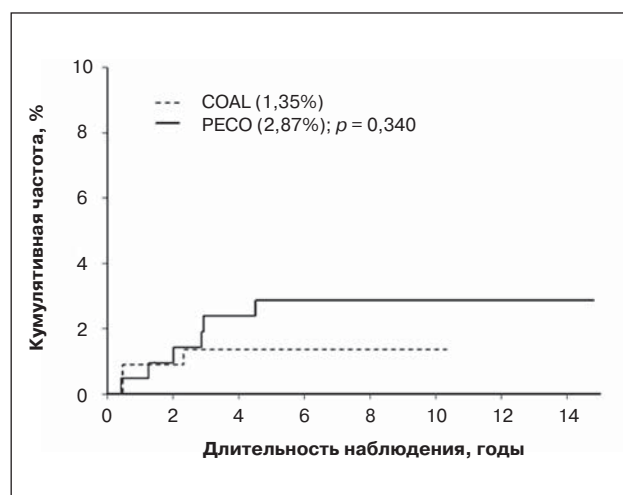


Рис. 4. Кумулятивная частота развития рецидива опухоли ЦНС у больных в сравниваемых группах



В группе PECO установлен высокий процент пациентов с отсутствием костномозговой ремиссии по завершении терапии индукции (поздний ответ). Среди пациентов группы COALL к категории позднего ответа на инициальную терапию было отнесено только 2 пациента ($p = 0,005$). Несмотря на большее число больных с поздним ответом на индукционную терапию на протоколе PECO, после этапа начальной терапии, включавшего индукцию и 2 блока консолидации, костномозговой ремиссии удалось достичь у подавляющего большинства пациентов на обоих протоколах ($p = 0,160$). Тем не менее, на более поздних этапах наблюдения у всех пациентов с поздним ответом на терапию индукции развились рецидивы заболевания.

Уровень рецидивов значимо различался при реализации протоколов PECO и COALL ($p = 0,003$). Кумулятивный риск развития рецидива составил в группе PECO 32,6%, в группе COALL — 21,9% ($p = 0,027$) (рис. 3). Отмечено статистически значимое снижение частоты рецидивов в обеих группах риска: в группе низкого риска уровень

рецидивов сократился в 2 раза (с 27,2% при лечении на основе протокола PECO до 13,6% — протокола COALL; $p = 0,008$), в группе высокого риска — в 1,5 раза (с 38,2% при реализации протокола PECO до 25,4% — протокола COALL; $p = 0,050$). При анализе распределения рецидивов по локализации показано, что кумулятивный риск развития изолированного ЦНС рецидива через 10 лет (рис. 4) достоверно не различался и составил в группе PECO 2,87%, в группе COALL — 1,35% ($p = 0,340$). Уменьшение пропорции детей, подвергшихся краниальному облучению, наряду с усилением ЦНС-направленной терапии по протоколу COALL, не отразилось на уровне рецидивов с вовлечением ЦНС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Переход к новой концепции терапии ОЛЛ у детей в Санкт-Петербурге был связан с внедрением в клиническую практику отделений онкологии-гематологии немецкого протокола COALL. В 1992 г., с учетом результатов ранее проведенных кооперативной группой COALL исследований

(COALL-82, COALL-85, COALL-89) [5–7], был разработан специальный протокол для Санкт-Петербурга — PECO-92. Основная задача нового протокола состояла в том, чтобы при сохранении терапевтической эффективности протокола COALL-92 свести к минимуму уровень токсических и инфекционных осложнений. Для этого в оригинальный протокол были внесены модификации, которые, в первую очередь, касались тех элементов химиотерапии, эффективность которых не была доказана в рандомизированных исследованиях (уменьшение разовых доз L-аспарагиназы с 45 000 до 25 000 ЕД/м² и цитарабина с 3,0 до 2,0 г/м²).

Терапевтическая стратегия протокола COALL предполагала проведение компактной фазы интенсивной химиотерапии в течение 5,5–8 мес с использованием прерывистых курсов химиопрепаратов в высоких дозах с последующим переходом на поддерживающую терапию до исполнения 2 лет от начала лечения.

Анализ результатов лечения по протоколу PECO, а также улучшение качества ранней диагностики осложнений и совершенствование сопроводительной терапии позволили в январе 1999 г. осуществить переход на протокол COALL–Санкт-Петербург-92, более приближенный к оригиналу.

При сопоставлении инициальных клинико-лабораторных характеристик пациентов, лечившихся по протоколам PECO и COALL, достоверных различий по возрасту, инициальному лейкоцитозу, гепатомегалии и исходному вовлечению ЦНС не обнаружено. Выявлены различия в отношении преобладания в группе лечившихся по протоколу PECO мальчиков, пациентов с инициальным вовлечением средостения и значимой спленомегалией. Следует подчеркнуть, что из признаков, по которым имелись значимые различия, к прогностическим факторам, на основании которых производилась стратификация пациентов на группы риска, относилось только инициальное вовлечение средостения, поскольку последнее являлось косвенным признаком Т-клеточного ОЛЛ. Тем не менее, иммунофенотипирование моноклеаров костного мозга не выявило статистически значимого различия между группами PECO- и COALL-протоколов лечения по числу пациентов с Т-клеточным иммунофенотипом. Таким образом, между анализируемыми группами пациентов различий в отношении признаков, определяющих неблагоприятный прогноз, выявлено не было.

Анализ результатов лечения по протоколу PECO-92 продемонстрировал статистически значимое улучшение показателей выживаемости по сравнению с историческим контролем [8]. Однако, наряду с этим была зарегистрирована высокая, по сравнению с публикуемыми данными (в том числе и с данными немецкой группы COALL), постиндукционная летальность. Основные причины ранней и ремиссионной летальности были связаны с реализацией токсичности высокодозной химиотерапии [9].

Второй проблемой, оказавшей существенное влияние на результаты лечения по протоколу PECO, стала чрезвычайно высокая частота рецидивов в обеих группах риска. Наиболее вероятными причинами рецидивов оказались модификации постиндукционной терапии в протоколе PECO по сравнению с оригинальным протоколом COALL-92: исключение 4-го введения высокодозного метотрексата и приема 6-меркаптопурина на этапе консолидации у пациентов группы высокого риска, укорочение реиндукции в обеих группах риска и исклю-

чение интратекальной терапии на этапе поддерживающего лечения у необлученных больных. Возможное влияние могло быть оказано длительными паузами между введениями L-аспарагиназы и непродолжительной экспозицией 6-меркаптопурином в постиндукционной терапии.

При анализе результатов лечения по протоколу COALL–С-Петербург-92 отмечено сокращение числа рецидивов в группе низкого риска в 2 раза, а в группе высокого риска — в 1,5. Достигнуто существенное снижение числа рецидивов у мальчиков, уменьшение рецидивов с изолированным вовлечением ЦНС, а также изолированных и комбинированных тестикулярных рецидивов.

Тем не менее, значимой проблемой лечения по протоколу COALL–С-Петербург-92, несмотря на совершенствование сопроводительного лечения, остался уровень постремиссионной летальности, обусловленный высокой токсичностью этапа интенсивной химиотерапии. Основные токсические осложнения были опосредованы эпителиотропностью и миелодепрессивным эффектом высокодозного метотрексата, что приводило к нарушению целостности биологических барьеров и реализации системной инфекции на фоне агранулоцитоза.

Сравнение дизайнов протоколов PECO и COALL и суммарных доз полученных химиопрепаратов продемонстрировало, что в группе высокого риска протокола COALL по сравнению с высоким риском протокола PECO имелось 3 значимых различия: увеличение суммарной дозы циклофосфида и цитозара за счет усиления реиндукции, однократное дополнительное введение высоких доз метотрексата на этапе консолидации и существенное увеличение суммарной дозы 6-меркаптопурина за счет внедрения его на этапе ранней постиндукционной терапии. Помимо этого, в терапевтические планы пациентов обеих групп риска при лечении по протоколу COALL были введены одинаковые элементы: замена L-аспарагиназы на комбинацию препаратов Цитозар + Вумон на этапе консолидации и дополнительные введения циклофосфида и Цитозара на этапе реиндукции, а также усиление ЦНС-направленной терапии за счет 6 дополнительных интратекальных введений метотрексата на этапе поддерживающей терапии у необлученных пациентов.

При сопоставлении результатов терапии по протоколам PECO-COALL можно отметить следующие особенности:

- 1) усиление реиндукции и ЦНС-направленной терапии при реализации протокола COALL–С-Петербург-92 в группе низкого риска, с одной стороны, способствовало снижению числа рецидивов, однако не привело к достоверному улучшению результатов терапии ни в отношении EFS, ни в отношении OS. При этом пациенты группы низкого риска на обоих протоколах начинали терапию 6-меркаптопурином сразу же по достижении ремиссии;
- 2) в группе высокого риска повышение интенсивности терапии консолидации-реиндукции достоверно улучшило показатели OS и EFS.

Изменения постиндукционной терапии для пациентов группы высокого риска протокола COALL по сравнению с протоколом PECO, помимо общих с пациентами группы низкого риска (усиление реиндукции и ЦНС-направленной терапии на этапе поддерживающего лечения), характеризовались ранним началом введе-

ния 6-меркаптопурина и одним дополнительным введением высокодозного метотрексата. Таким образом, можно предположить, что одним из наиболее значимых факторов, способствовавших улучшению результатов лечения по протоколу COALL–С-Петербург-92, послужило применение 6-меркаптопурина в раннем постиндукционном периоде. Подобное предположение согласуется с данными проф. Пюнтера Хенце о влиянии раннего назначения 6-меркаптопурина на отдаленные результаты лечения по протоколу ALL-BFM 83 и данным группы BFM [10].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев Н.А., Воронцов И.М. Лейкозы у детей. — Л.: Медицина, 1988. — 248 с.
2. Bennett J., Catovsky D., Daniel M. et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group // Br. J. Haematol. — 1976; 33: 451–458.
3. Bene M., Castoldi G., Knapp W. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) // Leukemia. — 1995; 9 (10): 1783–1786.
4. ISCN: An International System Human Cytogenetic Nomenclature (2005)/Editors: L. G. Shaffer, N. Tommerup. — Basel, Switzerland: Karger, 2005.
5. Harms D.O., Janka-Schaub G.E. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92 // Leukemia. — 2000; 14 (12): 2234–2239.
6. Jurgens H., Janka G., Ibrahim M. et al. Prognostic significance of exposure to intermediate-dose methotrexate in children with

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С августа 2008 г. петербургские детские клиники гематологии/онкологии вошли в состав общероссийской кооперативной группы по лечению ОЛЛ у детей и перешли к терапии в соответствии с протоколом ОЛЛ-Москва–Берлин-2008. Планируется продолжение наблюдения за группой пациентов, лечившихся по протоколу COALL, чтобы иметь возможность сравнивать эффективность лечения на разных протоколах, а также отслеживать отдаленные эффекты проведенной программной химиотерапии.

standard risk ALL: the COALL 82/85 experience // Hamatol. Bluttransfus. — 1992; 34: 338–342.

7. Janka-Schaub G.E., Harms D., Goebel U. et al. Randomized comparison of rational chemotherapy in high-risk acute lymphoblastic leukaemia of childhood — follow up after 9 years // Eur. J. Pediatr. — 1996; 155: 640–648.

8. Бойченко Э.Г. Программная полихимиотерапия острого лимфобластного лейкоза у детей (протокол PECO-92). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 23 с.

9. Лившиц М.С. Влияние постцитостатических лейко-нейтропений и обусловленных ими инфекционных осложнений на результаты лечения детского острого лимфобластного лейкоза (протокол PECO-92). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2005. — 24 с.

10. Schrappe M., Reiter A., Zimmermann M. et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995 // Leukemia. — 2000; 14: 2205–2222.

Из истории медицины



Сунь Сымяо (581–682)

Записи о чудодейственной помощи

900 лет назад в Китае вышла в свет медицинская энциклопедия «Шень-цзы цзунь лу» в 200-х томах! Труд привлекает внимание современников не только колоссальным объемом информации по описанию лекарственных растений,

孫
思
邈

но и тем, что императорская медицинская энциклопедия явилась фундаментальным трудом по традиционной китайской медицине, содержащей, по меньшей мере, 10 тысяч рецептов!

Энциклопедия «Обобщенные записи о чудодейственной помощи» — именно так с китайского переводится название «Шень-цзы цзунь лу» не единственная в своем роде. Учение о лекарствах является основополагающим в традиционной китайской медицине. Лекарства эти включают в себя ингредиенты растительного, животного и минерального происхождения.

Основоположником лечения заболеваний лекарствами традиционной китайской медицины считается легендарный правитель Китая, император Шень Нун. Человек, прозванный «Мудрецом медицины», специально рассылал людей в «разные концы Земли» в поисках лекарственных растений, камней и минералов. Легенда гласит, что Шень Нун на себе испытывал действие всех лекарств. Во время правления Шень Нуна было написано самое древнее из известных ныне медицинских произведений Китая «Шень Нун Бэнь Цао Цзин» — «Канон травоведения Священного

Земледельца». В старейшую в мире фармакопею вошло описание 365 лекарственных средств. Первоначальный вариант книги был утерян.

Сохранившиеся до наших дней издания относятся ко времени правления династии Мин (1368–1644 гг.) и Цинь (1644–1911 гг.) и являются «исправленными, дополненными и систематизированными» последующими поколениями врачей. В них обобщены сведения о токсичности, сочетании лекарств, изложены элементарные основы фармакологии.

Наиболее знаковым моментом времени правления династий Вэй (220–265 гг.) и Цзинь (265–420 гг.), когда «книги предавались огню и из тысячи не оставалось и одной», следует признать написание Тао Хун Цзинем (456–536 гг.) книги «Бэнь Цао Цзин Цзи Чжу» (Сводный комментарий к «Канону травоведения Священного земледельца»). Книга обладала высоким для своего времени образовательным уровнем. Была расширена классификация лекарств по их происхождению, направленности и естественным свойствам.

Продолжение см. на стр. 79

Л.М. Огородова¹, И.А. Деев¹, О.С. Фёдорова¹, А.Э. Сазонов¹, И.В. Петрова¹, О.В. Елисеева¹,
Е.М. Камалтынова¹, Ю.А. Петровская²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск

² Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

Распространенность гельминтной инвазии *Opisthorchis felineus* у детей в Томске и Томской области

Контактная информация:

Деев Иван Анатольевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ

Адрес: 634009, Томск, ул. Карла Маркса, д. 44, тел.: (3822) 51-49-67, e-mail: ivandeyev@yandex.ru

Статья поступила: 23.03.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

Томская область относится к территориям, эндемичным по *Opisthorchis felineus*. Однако показатели распространенности описторхоза в регионе, по данным разных исследований, сильно варьируют (от 15 до 80%). **Цель исследования:** установить распространенность инвазии *O. felineus* в детской популяции Томска и Томской области с применением ПЦР-диагностики описторхоза. **Методы:** обследовано 896 детей в возрасте от 7 до 15 лет, проживающих в разных районах Томской области. В качестве биологического материала для исследования использовали фекалии, в которых методом копроовоскопии и ПЦР-тестирования определяли наличие *O. felineus*. **Результаты:** установлено, что распространенность инвазии *O. felineus* в детской популяции Томской области составляет 27,7%, при этом в северных и северо-восточных районах региона этот показатель значительно выше (35,1%), чем в южных (20,4%; $p < 0,005$). **Заключение:** проведенное исследование показало высокую распространенность инвазии *O. felineus* среди детей в возрасте от 7 до 15 лет, проживающих на территории Томской области.

Ключевые слова: дети, *Opisthorchis felineus*, распространенность.

Описторхоз — гельминтоз, относящийся к классу трематодозов, поражающий преимущественно гепатобилиарную систему и поджелудочную железу человека. Заболевание отличается длительным хроническим течением с частыми обострениями, способствующим возникновению первично-хронического рака печени и поджелудочной железы [1].

Возбудителями описторхоза являются два вида трематод семейства *Opisthorchidae*: *Opisthorchis felineus*

и *Opisthorchis viverrini*. *O. felineus* (синонимы: двуустка кошачья, двуустка сибирская) имеет плоское тело длиной 4–13 мм и шириной 1–3,5 мм. Данный вид гельминта паразитирует во внутриспеченочных желчных протоках (половозрелая форма), желчном пузыре, протоках поджелудочной железы человека, кошки, собаки и некоторых других плотоядных животных. Промежуточным хозяином *O. felineus* является пресноводный моллюск *Bithynia leachi*. Дополнительные

L.M. Ogorodova¹, I.A. Deyev¹, O.S. Fyodorova¹, A.E. Sazonov¹, I.V. Petrova¹, O.V. Yeliseyeva¹, Ye.M. Kamaltynova¹,
Yu.A. Petrovskaya²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk

² Khanty-Mansiysk State Medical Academy

Prevalence of helminthiasis *Opisthorchis felineus* in children in Tomsk and Tomsk region

Tomsk region is the territory precinctive with infection of *Opisthorchis felineus*. The rates of prevalence of this infection in the region differ according to the data from several studies (from 15 to 80%). **Objective:** to evaluate the prevalence of helminthiasis with *O. felineus* in children in Tomsk and its region via PCR-diagnosticum of opisthorchiasis. **Methods:** 896 children 7–15 years old from different districts of Tomsk region were examined. Faeces were PCR-tested for the detection of *O. felineus*. **Results:** the prevalence of *O. felineus*-invasion in children in Tomsk region is 27.7%, in north and north-east regions the prevalence is even higher (35.1%), than in south regions (20.4%; $p < 0.005$). **Conclusion:** the study showed high prevalence of *O. felineus* invasion in children 7–15 years old living in Tomsk region.

Key words: children, *Opisthorchis felineus*, prevalence.

хозяева — рыбы семейства карповых (язь, чебак, плотва, вобла, линь, лещ и др.). Описторхоз считается природно-очаговой болезнью. Крупнейшим мировым очагом данного гельминтоза (*O. felineus*) является Обь — Иртышский бассейн (Западная Сибирь, Казахстан, Пермская область и др.) [1–4].

Источники *O. felineus* — инвазированные описторхисами люди, домашние и дикие плотоядные животные. Выделяемые ими яйца гельминтов попадают в пресные водоемы, затем заглатываются моллюсками *B. leachi*, в которых происходит развитие и размножение (бесполое) личинок описторхисов (церкариев), после чего последние попадают в воду. Личинки описторхисов активно проникают в карповых рыб (в подкожную клетчатку и мышцы), где созревают до метацеркариев. Заражение человека и млекопитающих животных происходит при употреблении в пищу сырой, либо недостаточно термически обработанной, либо слабо просоленной рыбы с метацеркариями гельминта [2–5].

Клинические проявления описторхоза можно условно разделить на две фазы. На ранней фазе регистрируется повышение температуры тела, болевые ощущения в мышцах и суставах; возможны диспепсические явления (рвота, понос и др.), гепатомегалия, спленомегалия, аллергические высыпания на коже. В общем анализе крови обнаруживается лейкоцитоз с эозинофилией, может возникнуть лейкомоидная эозинофильная реакция. Стоит отметить, что все клинические и параклинические проявления не считаются специфичными для описторхоза и могут отсутствовать у пациентов [4–6]. Поздняя фаза гельминтной инвазии (17–18-я нед с момента проникновения личинок) характеризуется наличием болевых ощущений в области эпигастрия и правого подреберья. Частые клинические проявления описторхоза в позднюю фазу гельминтной инвазии — головокружения, головные боли, диспепсические расстройства. Некоторые больные отмечают бессонницу, лабильность настроения, повышенную раздражительность [1, 6].

Официальные документы Роспотребнадзора и данные некоторых эпидемиологических исследований свидетельствуют, что распространенность описторхоза в Западной Сибири (на территории Обь-Иртышского бассейна)

в 1000 раз выше, чем в Европейской части России [2, 4, 7]. Более того, анализ распространенности инвазии *O. felineus* в эндемичных по данной патологии регионах показал, что наибольшая плотность встречаемости описторхозной инвазии характерна для территорий, расположенных по берегам рек или их притоков [2, 4, 6]. Показатель распространенности *O. felineus* может отличаться в разных исследованиях в зависимости от метода, используемого для выявления [1, 4, 8].

Чаще других с целью диагностики описторхоза применяют дуоденальное зондирование и метод копроовоскопии. Однако взятие дуоденального содержимого имеет определенные ограничения по возрасту, состоянию пациента; данный метод неприменим при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В этой связи очевидно, что метод дуоденального зондирования не может быть использован при проведении популяционного исследования на наличие *O. felineus*. Жизненный цикл гельминта и особенности распределения яиц *O. felineus* в кале не позволяют формировать отрицательное заключение при использовании копроовоскопической методики, в данном случае информативным является лишь положительный результат исследования.

Цель настоящего исследования — изучить распространенность инвазии *O. felineus* в детской популяции Томска и Томской области с применением для детекции описторхоза полимеразной цепной реакции.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одномоментное когортное исследование.

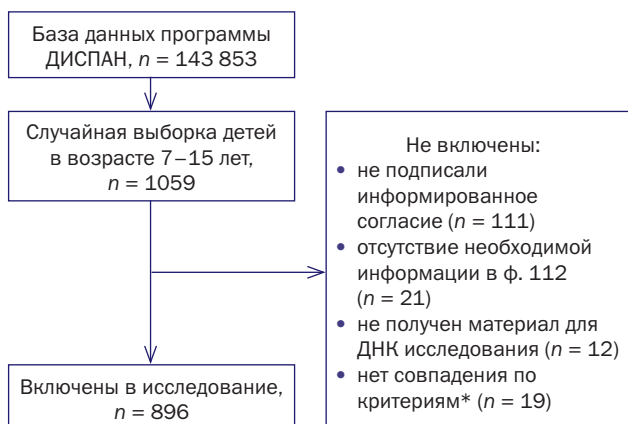
Источник данных

В соответствии с приказами областного Департамента здравоохранения (ДЗТО) № 283 от 12.06.2004 г. «О разработке и внедрении программы мониторинговой диспансеризации детского населения Томской области ДИСПАН», № 185 от 06.08.2004 г. «О регулярном предоставлении данных о состоянии здоровья детского населения Томской области по программе ДИСПАН» и № 288 от 21.07.2009 г. «О мониторинге состояния здоровья детей Томской области в рамках программного комплекса ДИСПАН» на базе Областной детской больницы (Томск) с участием сотрудников кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ создан единый электронный регистр, в котором хранятся все необходимые данные о состоянии здоровья детей, проживающих в регионе. Индивидуальная карта каждого ребенка представлена несколькими разделами, содержащими данные об основном диагнозе и сопутствующих состояниях, потребности в медицинской помощи, наличии инвалидности, условиях воспитания ребенка и т. д.

Участники исследования

База данных программного продукта ДИСПАН содержит информацию о 143853 детях Томской области, что составляет 75,7% всей детской популяции региона (общее число детей, проживающих на территории, по данным Департамента здравоохранения Томской области на 01.01.2011 г. составляло 190136 человек). Для проведения исследования распространенности инвазии *O. felineus* в детской популяции на территории Томской области из базы данных программы мониторинговой диспансеризации ДИСПАН была сформирована случайная выборка детей в возрасте от 7 до 15 лет (рис. 1). Выбор данной возрастной группы обусловлен, прежде всего, возможностью в максимально короткие сроки моби-

Рис. 1. Схема формирования выборки для проведения исследования распространенности инвазии *O. felineus* в Томской области



Примечание. * — отсутствие положительного ПЦР-теста и/или положительного результата копроовоскопии при наличии клинических симптомов описторхоза и соответствующего анамнеза.

лизовать участников исследования. Родителям детей было предложено подписать информированное согласие для участия в исследовании распространенности уровня инвазии *O. felineus*.

Расчет объема исследования

Объем выборки рассчитан по формуле, применяемой для определения репрезентативной выборки в маркетинговых исследованиях [9]. Для формирования выборки использовалась компьютерная программа — генератор случайных чисел, интегрированная в программу ДИСПАН (модуль программы). Отбор в выборку проводился по 6-значным номерам, которые присваивались детям при введении в программу ДИСПАН.

Обследование

Всем детям проведено овоскопическое исследование (копроовоскопия по Като) и ПЦР-идентификация ДНК *O. felineus* в кале [7, 8, 10]. С целью идентификации в биологическом материале (фекалиях) яиц *O. felineus* в соответствии с протоколом, разработанным сотрудниками СибГМУ (Россия) и Медицинского центра Лейденского университета (Нидерланды), проводили процедуру молекулярно-генетического тестирования. Изначально выделяли ДНК *O. felineus* из биологического материала, затем амплифицировали специфические последовательности и далее проводили детекцию продуктов амплификации. Результат считали достоверным только в случае прохождения положительных и отрицательных контролей амплификации [7, 10].

Критерии наличия инвазии *O. felineus*

Пациентами, имеющими инвазию, считали детей с положительным результатом копроовоскопического исследования (в случае отрицательного результата при первой овоскопии исследование проводилось трехкратно) и позитивным тестом идентификации ДНК *O. felineus* в кале. Кроме того, наличие инвазии определяли в случае отрицательного результата копроовоскопии, но при позитивном тесте идентификации ДНК *O. felineus* в кале, соответствующего анамнеза и клинических проявлений. В рамках данного исследования использовалось условное разделение районов Томской области на эндемичные (< 25%) и гиперэндемичные (≥ 25%) по уровню распространенности хронического описторхоза в детской популяции, основанное на результатах проведенных ранее исследований [1].

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (в %) частот. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение. Для сравнения частот качественных признаков (в таблицах сопряженности 2×2) использовался критерий χ^2 с поправкой по Йетсу или двусторонний точный критерий Фишера (при числе наблюдений < 5 в одной из ячеек таблицы сопряженности). Для сравнения количественных признаков в несвязанных выборках использовался *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

Всего в исследование было включено 896 детей (см. рис. 1). Их средний возраст составил $10,5 \pm 2,5$ лет. Распределение детей по гендерному признаку было сопоставимым (49,5 и 50,5% мальчиков и девочек, соответственно). Сравнение детей, включенных и не включенных в исследование (за исключением 111 детей, родители которых не подписали информированное согласие) по таким параметрам, как пол и возраст, не показало значимых различий (табл. 1).

Распространенность инвазии *O. felineus*

Наличие гельминтной инвазии было определено у 248 (27,7%) детей, включенных в исследование. Отмечен существенный разброс распространенности инвазии *O. felineus* в детской популяции районов Томской области (табл. 2). В частности, распространенность гельминтной инвазии в северных или северо-восточных районах области составила 35,1% (*O. felineus* обнаружен у 156 из 444 детей); в южных районах — 20,4% (у 92 из 452; $p < 0,001$).

Распределение включенных в исследование детей по гендерному признаку в зависимости от района проживания (гиперэндемичный или эндемичный) было сопоставимым (см. табл. 1). Возрастная характеристика детей, принимавших участие в исследовании, представлена в табл. 1. Средний возраст детей вне зависимости от района проживания был близким. Различий по гендерному признаку и среднему возрасту детей в зависимости от наличия или отсутствия инвазии *O. felineus* в рамках данного исследования не установлено (см. табл. 1).

Таблица 1. Распределение детей, включенных в исследование распространенности инвазии *O. felineus*, по возрасту и полу

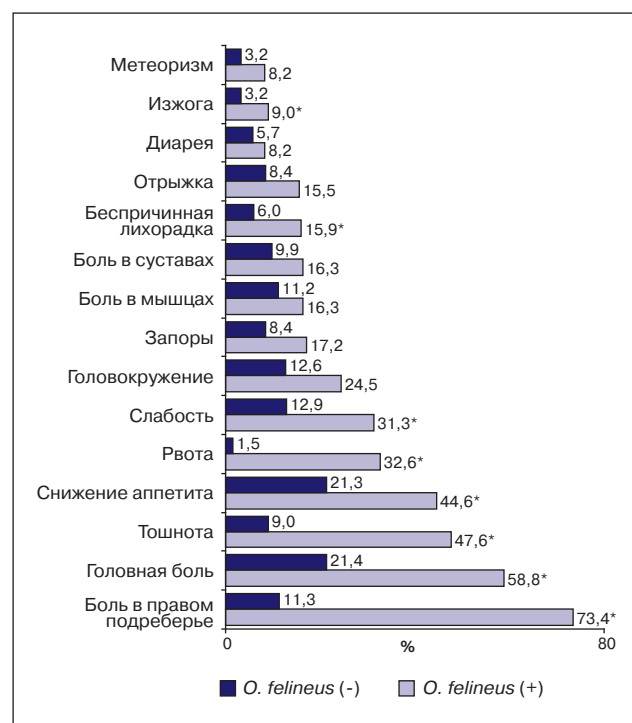
Показатель	Не включенные в исследование*	Включенные в исследование	O. felineus (-)	O. felineus (+)	
				< 25%**	≥ 25%**
Возраст, годы					
все	10,5 ± 2,2	10,5 ± 2,5	10,5 ± 2,5	10,6 ± 2,2	10,4 ± 2,1
мальчики	10,3 ± 2,1	10,3 ± 2,4	10,3 ± 2,2	10,3 ± 2,4	10,4 ± 2,3
девочки	10,6 ± 2,3	10,6 ± 2,1	10,6 ± 2,6	10,9 ± 2,7	10,4 ± 1,9
Пол, абс. (%)					
мальчики	24 (46,2)	447 (49,9)	321 (49,6)	45 (48,7)	81 (52,1)
девочки	28 (53,8)	449 (50,1)	327 (50,4)	47 (51,3)	75 (47,9)

Примечание. *O. felineus* (-)/(+) — наличие или отсутствие инвазии; * — без учета детей, родители которых не подписали информированное согласие; ** — характеристика детей в районах с низкой (< 25%) и высокой (≥ 25%) распространенностью *O. felineus*.

Таблица 2. Распространенность *O. felinus* у детей в разных районах Томской области

Район проживания	n	<i>O. felinus</i> (+), n (%)
Районы с высокой распространенностью ($\geq 25\%$) <i>O. felinus</i>		
Парабель	39	13 (32,3)
Александровское	26	8 (32,0)
Подгорное	12	3 (28,8)
Молчаново	42	12 (27,9)
Колпашево	206	62 (30,0)
Кривошеино	33	14 (42,9)
Каргасок	47	25 (53,6)
Тегульдэт	21	12 (57,1)
Бакчар	18	7 (40,0)
Районы с низкой распространенностью ($< 25\%$) <i>O. felinus</i>		
Кожевниково	16	4 (21,9)
Зырянское	34	8 (22,7)
Томск	333	69 (20,8)
г. Асино	40	8 (20,0)
Первомайское	29	3 (10,5)

Рис. 2. Наличие симптомов, характерных для описторхоза, у детей с подтвержденной инвазией *O. felinus* и без нее



Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой детей, не имеющих инвазии *O. felinus*.

Диагностическая ценность симптомов *O. felinus*

Клиническое обследование детей с целью выявления симптомов, характерных для хронического описторхоза, показало, что в случае наличия инвазии *O. felinus* наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на боль в области правого подреберья. Кроме того, дети с подтвержденной инвазией *O. felinus*, чаще, чем дети без

описторхоза, отмечали такие симптомы, как головная боль, тошнота, снижение аппетита, беспричинная рвота, слабость, головокружение, боли в мышцах и суставах (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным многочисленных исследований, в России расположен почти весь мировой ареал описторхоза, при этом основными очагами этого гельминтоза являются Обь-Иртышский бассейн, бассейны Волги и Камы [11]. По данным В.П. Сергиева и соавт., на территории Российской Федерации в 1992 г. зарегистрировано 38 426 случаев описторхоза, что составило 25,84 на 100 тыс. населения [11]. Высокая заболеваемость (от 30 до 98,6%) зарегистрирована в Республике Коми, Курганской, Свердловской, Омской, Кемеровской, Новосибирской областях, Алтайском и Красноярском краях, а также Томской (841,1) и Тюменской (645,9) областях [12]. Обращает на себя внимание тот факт, что данные о распространенности *O. felinus*, представленные в литературе, демонстрируют значительную вариабельность этого признака, что связано, прежде всего, с использованием различных подходов, используемых для изучения показателя. Более того, большинство работ представляют данные заболеваемости хроническим описторхозом, основой для которых служит изучение обращаемости пациентов в лечебные учреждения по причине хронического описторхоза.

Территория Томской области относится по классификации В.Д. Завойкина (1986) к гиперэндемичным территориям [13–15]. Исследования, выполненные в 1991–1998 гг., свидетельствуют, что наиболее высокий показатель заболеваемости описторхозом регистрируется в Александровском, Каргасокском, Колпашевском районах, расположенных в пойме Оби; высок процент зараженности и в Верхнекетском, Чаинском районах, через которые протекают крупные притоки, что коррелирует с результатами, полученными в рамках нашего исследования. По данным М.М. Михайлова (1998), первые случаи заражения наступают в раннем детстве: к трем годам инвазия регистрируется в среднем у 21,1% детей, к 14 годам — у 69,4%. Далее с возрастом у местных жителей инвазия накапливается, достигая максимума (92,8%) [15, 16]. По С.А. Безр, (1997), на некоторых территориях Обь-Иртышского бассейна пораженность населения этим гельминтом составляет до 85% [17].

В рамках настоящего исследования наличие инвазии в популяции детей в возрасте 7–15 лет, проживающих на территории Томской области, было оценено нами с применением комплексного подхода (копроовоскопия, наличие характерных клинических проявлений, положительный результат ПЦР). Использование метода ПЦР для оценки распространенности инвазии *O. felinus* ранее не описано. Распределение детей в зависимости от наличия или отсутствия гельминтной инвазии *O. felinus* по районам проживания представлено на рис. 3. Полученные нами данные демонстрируют, что зона распространенности инвазии в исследуемой детской популяции находится в северной и северо-восточной части Томской области. Проведенное исследование показало, что на территории Томской области среди детей в возрасте 7–15 лет распространенность гельминтной инвазии *O. felinus* составляет 27,7%, при этом разброс данного показателя в разных районах области составляет от 10,5 до 53,6% (см. рис. 3). Такое распределение *O. felinus*, по всей видимости, может быть обусловлено диетическими традициями в семьях, нарушением гигиенических требо-

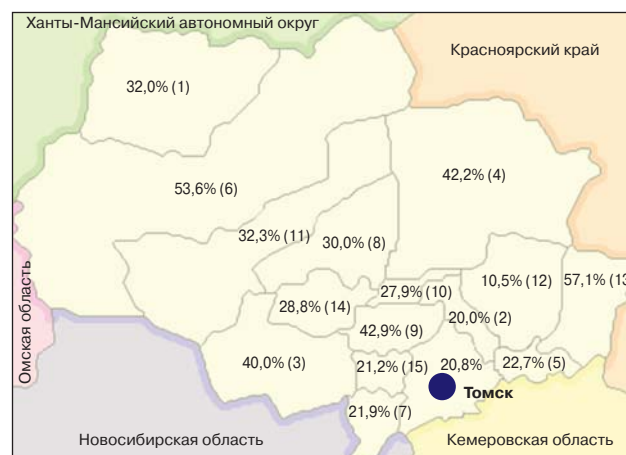
ваний по приготовлению и обработке рыбы, а также близким расположением водных бассейнов с высоким уровнем промежуточных хозяев гельминта первого и второго порядка (пресноводный моллюск и рыбы семейства карповых).

Полученные нами результаты распространенности гельминтной инвазии соответствуют данным, отражающим зараженность *O. felineus* рыб в таких реках, как Обь, Чулым, Четь, Чичка-Юл и Улу-Юл, на берегах которых расположены все гиперэндемичные районы (распространенность инвазии *O. felineus* $\geq 25\%$) [1]. Вместе с тем данные, полученные в рамках настоящего исследования, отличаются от результатов других исследований, посвященных изучению распространенности инвазии *O. felineus*. Это может быть объяснено применением различных методов верификации инвазии *O. felineus* в популяции, а также тем, что в отдельных работах описаны данные заболеваемости хроническим описторхозом (обращаемость в лечебные учреждения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование, показало, что на территории Томской области около 30% детей в возрасте от 7 до 15 лет имеют инвазию *O. felineus*. При этом существуют значимые отличия показателя распространенности гельминтоза в зависимости от региона проживания, что связано, прежде всего, с диетическими традициями населения и близостью расположения крупных притоков Оби. Клинические проявления описторхоза у детей, имеющих инвазию *O. felineus*, соответствуют классическим представлениям о симптомах данного заболевания. Учитывая результаты о распространенности инвазии *O. felineus* в Томске

Рис. 3. Распространенность инвазии *O. felineus* у детей в Томской области в зависимости от района проживания (% детей с положительной ПЦР на антиген *O. felineus*)



Примечание. Районы: Александровский (1), Асиновский (2), Бакcharский (3), Верхнекетский (4), Зырянский (5), Кargасокский (6), Кожевниковский (7), Колпашевский (8), Кривошеинский (9), Молчановский (10), Парабельский (11), Первомайский (12), Тегульдeтский (13), Чаинский (14), Шегарский (15).

и Томской области, следует отметить необходимость внедрения в клиническую практику скрининговых исследований инвазии *O. felineus* ПЦР диагностикума описторхоза, что позволит проводить мероприятия по дегельминтизации с большей эффективностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балашева И. И., Миронова З. Г. Особенности течения и терапии описторхоза у детей. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 1990. — 152 с.
2. Бочарова Т. Циркуляция возбудителя описторхоза в районе р. Чулым (бассейн р. Обь) // Ветеринария сельскохозяйственных животных. — 2009; 8: 33–38.
3. Бронштейн А. М., Малышев Н. А. Гельминтозы органов пищеварения: кишечные нематодозы, трематодозы печени и ларвальные цестодозы (эхинококкозы) // Рус. мед. журн. — 2004; 12 (4): 208–211.
4. Бычков В. Г., Крылов Г. Г., Плотников А. О. Описторхоз в Обь-Иртышском бассейне (вопросы этиологии и патогенеза) // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2007; 4: 1–6.
5. Littlewood D. T. J., Rohde K., Clough K. A. The interrelationships of all major groups of Platyhelminthes: phylogenetic evidence from morphology and molecules // Biol. J. Linn. Soc. Lond. — 1999; 66: 75–114.
6. Биби́к О. И., Додонов М. В., Начева Л. В., Старченкова Т. Е. Описторхоз в Кемеровской области // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2007; 1: 25–27.
7. Колчанов Н. А., Огородова Л. М., Федорова О. С. и др. ДНК-диагностика микст-инвазий *Opisthorchis felineus* и *Metorchis bilis* с помощью метода ПЦР // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2010; 2: 10–13.
8. Хамидуллин А. Р., Сайфутдинов Р. Г., Баширова Д. К. Паразиты человека: описторхоз и псевдамфи́стомоз // Общественное здоровье и здравоохранение. — 2005; 3–4: 57–60.
9. Голубков Е. П. Маркетинговые исследования: теория, методология и практика. — М.: Финпресс, 1998. — 416 с.

10. Огородова Л. М., Петрова И. В., Сазонов А. Э. и др. Метод генетической диагностики описторхоза // Клиническая лабораторная диагностика. — 2009; 7: 37–39.
11. Сергиев В. П., Акимова Р. Ф., Романенко Н. А. Распространенность дифиллоботриоза и описторхоза в России в 1992 г. // Здоровье населения и среда обитания. — 1993; 4: 12–19.
12. Павлюков И. А., Мефодьев В. В., Шелиханова Р. М. Паразитарные заболевания (описторхоз, дифиллоботриоз, тениаринхоз, эхино-, альвеококкоз, трихинеллез) в северо-восточном регионе Тюменской области: районирование, прогноз / Тезисы докладов областной конференции, посвященной 70-летию санитарно-эпидемиологической службы. — Тюмень, 1992. — 125 с.
13. Завойкин В. Д. Структура нозоареала описторхоза и принципы районирования эндемичных территорий / Актуальные проблемы описторхоза. — Томск, 1986. — С. 42–44.
14. Завойкин В. Д., Дарченкова Н. Н., Зеля О. П. Структура нозоареала описторхоза в Обь-Иртышском бассейне // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 1991; 6: 25–28.
15. Завойкин В. Д., Зеля О. П., Бронштейн А. М. Опыт оздоровления очагов описторхоза в Западной Сибири / Материалы 1-й научн.-практ. конф. «Здоровье населения Российской Федерации и пути его улучшения», 1994. — С. 172.
16. Михайлов М. М. Тактика широкого применения празиквантела в очагах описторхоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 24 с.
17. Беэр С. А. Паразитологический мониторинг в России (основы концепции) // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 1997; 1: 3–8.

Исследование выполнено при поддержке гранта «Механизмы регуляции активности каспазы-3 при бронхиальной астме и описторхозе у детей» (регистрационный номер: 09-04-99121-р_офи)

В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян

Ростовский государственный медицинский университет

Факторы риска развития оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией при парентеральном пути заражения

Контактная информация:

Денисенко Валентин Борисович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекционных болезней РостГМУ

Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: (863) 232-73-58, e-mail: dvalentinb@gmail.com

Статья поступила: 13.07.2010 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

Высокая заболеваемость и неблагоприятное течение оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией диктуют необходимость поиска факторов риска их развития. **Цель исследования:** выявить факторы риска локализованных и генерализованных форм оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией, заразившихся парентеральным путем. **Методы:** на первом этапе исследования у 98 детей ретроспективно изучены факторы риска присоединения локализованных оппортунистических инфекций в течение первых 12 мес после заражения ВИЧ парентеральным путем. На втором этапе проведено проспективное наблюдение в течение 120 мес, в ходе которого анализировались факторы риска развития генерализованных оппортунистических инфекций. **Результаты:** в течение 12 мес после заражения ВИЧ локализованные оппортунистические инфекции были диагностированы у 41% больных. Независимыми предикторами их развития являлись грудной возраст в момент инфицирования ВИЧ (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,0–13,2) и острая ВИЧ-инфекция (ОШ 4,4; 95% ДИ 1,3–15,1). В течение 120 мес проспективного наблюдения генерализованные оппортунистические инфекции возникли у 46% пациентов. Независимыми факторами риска генерализации являлись наличие локализованных оппортунистических инфекций в анамнезе (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,2–6,1), отставание в физическом развитии > 10% (ОШ 4,2; 95% ДИ 1,4–12,8) и уровень CD4+ лимфоцитов < 15% при первичном обследовании (ОШ 46,1; 95% ДИ 9,9–213,1). **Заключение:** продемонстрирована значимость клинических и лабораторных показателей, отражающих состояние иммунной системы и интенсивность репликации вируса, в прогнозе развития локализованных и генерализованных оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: дети, ВИЧ-инфекция, оппортунистические инфекции, факторы риска.

В настоящее время в Российской Федерации отмечается значительное увеличение числа детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [1]. Преобладающим путем передачи ВИЧ у детей в России является вертикальный (от матери к новорожденному), однако в последние годы заметно возросло число

детей старшего возраста и подростков, инфицированных парентеральным путем при употреблении наркотиков [1, 2]. У пациентов детского возраста заболевание характеризуется неблагоприятным течением, быстрым развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) и наступлением летального исхода [2–4].

V.B. Denisenko, E.N. Simovanyan

Rostov State Medical University

Risk factors of opportunistic infections in children with parenteral HIV infection

High incidence and unfavorable clinical course of opportunistic infections in children with HIV-infections lead to the study of risk factors of their development. **Objective:** to reveal risk factors of local and generalized opportunistic infections in children with parenteral HIV-infection. **Methods:** at the first stage of a study, risk factors of local opportunistic infections starting in 12 months after parenteral HIV-infection were retrospectively estimated in 98 children. At the second stage, prospective observation during 120 months with analysis of risk factors of generalized opportunistic infections was performed. **Results:** local opportunistic infections were detected in 41% of patients in 12 months after HIV-infection. Independent predictors of their development were infantile age at the moment of HIV-infection (OR 3.7; 95% CI 1.0–13.2) and acute HIV-infection (OR 4.4; 95% CI 1.3–15.1). Generalized opportunistic infections were detected in 46% of patients during 120 months of observation. Independent risk factors of generalization were the presence of local opportunistic infection in medical history (OR 2.7; 95% CI 1.2–6.1), delay of physical development > 10% (OR 4.2; 95% CI 1.4–12.8) and the level of CD4+ lymphocytes < 15% at the time of initial examination (OR 46.1; 95% CI 9.9–213.1). **Conclusion:** authors demonstrated the significance of clinical and laboratory tests of immune system and virus replication intensity for the prognosis of development of local and generalized opportunistic infections in children with HIV-infection.

Key words: children, HIV-infection, opportunistic infection, risk factors.

В результате прогрессирования иммуносупрессии, маркером которой служит снижение числа Т-хелперов (CD4+ лимфоцитов) в крови, развиваются оппортунистические инфекции (чаще у детей) и злокачественные опухоли (чаще у взрослых) [3–6]. В условиях глубоких нарушений в иммунной системе оппортунистические инфекции приобретают затяжное и хроническое течение, характеризуются формированием генерализованных форм, приводящих к гибели больного [3–5]. Это диктует необходимость прогнозирования развития оппортунистических инфекций, что позволит своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

Целью настоящего исследования явилось определение факторов риска развития локализованных и генерализованных форм оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией, заразившихся парентеральным путем.

МЕТОДЫ

Место проведения

Исследование проводилось на базе отдела диспансерного наблюдения и инфекционного отделения Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями в Ростовской области (Ростов-на-Дону).

Участники исследования

В исследование включали детей, инфицированных ВИЧ парентеральным путем в нозокомиальных очагах в 1988–1989 гг. Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливали на основании данных эпидемического анамнеза, клинической симптоматики и результатов лабораторного обследования — обнаружения анти-ВИЧ-антител методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Рекомбинант-ВИЧ» (Россия) и иммуноблота (Du Pont, США). Время инфицирования установлено по результатам эпидемиологического расследования внутрибольничных вспышек ВИЧ-инфекции [7]. От родителей пациентов было получено информированное согласие на участие ребенка в исследовании, которое начинали через 12 мес после инфицирования ВИЧ. На первом этапе проводили диагностику локализованных оппортунистических инфекций и ретроспективно оценивали значимость анамнестических показателей в качестве факторов риска их развития. На втором этапе осуществляли проспективное наблюдение за больными, которое завершали по истечении 120 мес от начала исследования или наступлении летального исхода. В последующем выжившим пациентам назначали высокоактивную антиретровирусную терапию, которая существенным образом модифицировала естественное течение заболевания [8].

Обследование

Изучение клинических и лабораторных показателей осуществляли в соответствии с алгоритмом обследования больных ВИЧ-инфекцией, разработанным Российским научно-методическим центром по профилактике и борьбе со СПИДом [5]. При первичном обследовании изучали жалобы, анамнез заболевания и жизни, проводили клинический осмотр больного, параклиническое обследование (клинический анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови), определение числа Т-хелперов (CD4+ лимфоцитов) в крови, исследовали лабораторные маркеры оппортунистических инфекций. Критерием диагностики локализованных оппортунистических инфекций считали клинические признаки поражения одного локуса в сочетании с выделением из него возбудителя и/или наличие серологических показателей активности инфекционного процесса.

В дальнейшем, на протяжении 120 мес проводили клиническое наблюдение за больными и исследование лабораторных маркеров оппортунистических инфекций с частотой один раз в 3 мес, по показаниям — чаще. У умерших больных исследовали биопсийный материал. Диагностику генерализованных оппортунистических инфекций проводили на основании клинической симптоматики поражения двух и более локусов в сочетании с выделением из них возбудителя.

Бактериологическое, вирусологическое и микологическое исследование биологических материалов проводили по стандартным методикам. В крови методом ИФА определяли антитела классов IgM и IgG к вирусам простого герпеса, цитомегаловирусам, токсоплазмам, (тест-системы «Вектор-Бест», Россия). Серологическими маркерами активности считали IgM антитела и/или достоверное увеличение титра IgG антител. Исследовали мочу и слюну на наличие клеток-цитомегалов. Для диагностики пневмоцистоза использовали микроскопию мокроты. По показаниям проводили инструментальное обследование — рентгенографию органов грудной клетки, черепа и придаточных пазух носа, компьютерную, магнитно-резонансную томографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, сердца, электрокардиографию.

Количество CD4+ лимфоцитов в крови определяли с помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием мышиных моноклональных антител («Сорбент ЛТД», Россия). Учет полученных результатов проводили на лазерном проточном цитофлуориметре «Epix-XL Coulter» (Франция). Определение степени иммуносупрессии осуществляли по критериям Центра по контролю над заболеваниями (США) [9]. Иммунодефицитное состояние (ИДС) 1-й степени диагностировали при числе CD4+ лимфоцитов > 25%, 2-й степени — от 15 до 24%, 3-й степени — < 15%.

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерной программы «R» (версия 12.11.1). Соответствие вариационных рядов количественных показателей нормальному распределению оценивали по критерию Шапиро–Уилка. В связи с тем, что вариационные ряды не соответствовали нормальному распределению, для их характеристики рассчитывали медианы (25; 75 процентиля). Определение прогностических факторов для локализованных оппортунистических инфекций проводили при ретроспективном исследовании частоты анамнестических показателей в группах детей, у которых на момент начала исследования (через 12 мес после инфицирования ВИЧ) имели место или отсутствовали эти формы инфекций. Факторы риска генерализованных оппортунистических инфекций устанавливали путем сопоставления частоты анамнестических, клинических и иммунологических показателей на момент начала исследования в группах пациентов, у которых в течение 120 мес наблюдения развились или отсутствовали эти формы оппортунистических инфекций. Достоверность различий качественных признаков оценивали по двустороннему варианту точного критерия Фишера. Анамнестические, клинические и иммунологические показатели, имевшие статистически значимые различия между группами (при $p < 0,05$), исследовали методом регрессионного анализа. Для оценки прогностической значимости предикторов локализованных оппортунистических инфекций использовали метод логистической регрессии, для генерализованных оппортунистических инфекций — метод пропор-

циональных рисков Кокса. Факторы риска тестировали в однофакторной модели. При наличии статистической значимости ($p < 0,05$) их включали в многофакторную модель. Для каждой переменной вычисляли отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Независимыми считали предикторы при $p < 0,05$ в многофакторной модели. Чувствительность и специфичность прогнозирования локализованных и генерализованных оппортунистических инфекций с использованием независимых предикторов рассчитывали по формулам [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В исследование были включены 98 детей с ВИЧ-инфекцией. Срок от момента заражения ВИЧ до установления диагноза составил 10,5 мес (9,5; 11,5). Исследование начинали через 12 мес после инфицирования ВИЧ и завершали по истечении 120 мес от начала исследования (57 больных; 58%) или наступлении летального исхода (41 человек; 42%). Медиана срока наблюдения составила 99,5 мес (82; 110).

Анализ анамнестических данных показал, что у всех детей ВИЧ-инфекция развилась на отягощенном преморбидном фоне. Имела место высокая частота патологий периода беременности и родов у матерей: гестоз у 59 (60%), угроза прерывания беременности — у 40 (41%), анемия во время беременности — у 19 (19%), хроническая внутриутробная гипоксия плода — у 17 (17%), синдром задержки развития плода — у 12 (12%), гестационный пиелонефрит — у 10 (10%), стремительные роды — у 31 (32%), слабость родовой деятельности — в 17 (17%) случаях. В постнатальном периоде у всех детей диагностированы фоновые состояния и заболевания, в том числе перинатальное поражение ЦНС у 51 (52%), отставание в физическом развитии $> 10\%$ — у 25 (25%), острые респираторные инфекции (ОРИ) с частотой эпизодов > 4 раз в год — у 56 (57%), пневмонии — у 19 (19%), острые кишечные инфекции — у 40 (41%), атопический дерматит — у 19 (19%) пациентов. На искусственное вскармливание в возрасте младше 3 мес переведены 49 (50%) детей.

При изучении анамнеза заболевания и медицинской документации установлено, что заражение ВИЧ в грудном возрасте произошло у 50 (51%) пациентов, в возрасте старше одного года жизни — у 48 (49%). Все больные были инфицированы ВИЧ во время пребывания в стационарах при проведении парентеральных вмешательств. Заражение ВИЧ у 69 (70%) детей произошло на фоне тяжелых инфекционных заболеваний (острых кишечных и респираторных инфекций, сепсиса, вирусного менингоэнцефалита), у 29 (30%) больных — на фоне неинфекционной патологии (ожогов, хирургических болезней, отравлений). После инфицирования ВИЧ у 52 (53%) детей имел место бессимптомный вариант стадии первичных проявлений 2 (2А) по классификации В. Покровского (1989, 2001) [11]. У 46 (47%) больных развилась симптоматика острой ВИЧ-инфекции без оппортунистических инфекций (вариант 2Б) или в сочетании с ними (вариант 2В). В последующем ВИЧ-инфекция перешла в латентную стадию 3, у части детей — в стадию вторичных заболеваний 4 (А или Б).

При первичном клиническом обследовании через 12 мес после инфицирования ВИЧ латентная стадия 3 диагностирована у 58 (59%) детей, стадия вторичных заболеваний 4А и 4Б — у 40 (41%) больных. У всех пациентов обнаружены ВИЧ-ассоциированные симптомы, в том числе генерализованная лимфаденопатия — у 100%, гепа-

томегалия — у 83 (85%), отставание в физическом развитии ($> 10\%$) — у 61 (62%), спленомегалия — у 36 (37%), ВИЧ-энцефалопатия — у 30 (31%), немотивированная лихорадка более 1 мес — у 7 (7%), энтеропатия — у 5 (5%), нефропатия — у 4 (4%).

При первичном иммунологическом обследовании у всех пациентов обнаружено снижение количества CD4+ лимфоцитов в крови. ИДС 1-й степени диагностировано у 48 (49%) больных, 2-й степени — у 31 (32%), 3-й степени — у 19 (19%). В течение 120 мес проспективного наблюдения у всех детей происходило прогрессирование ВИЧ-инфекции. К моменту окончания исследования стадия вторичных заболеваний 4А имела место у 13 (13%) детей, 4Б — у 40 (41%), 4В — у 4 (4%) больных. У 41 (42%) пациента развилась терминальная стадия 5, все дети погибли. Летальный исход наступил через 70 мес (40; 99) от момента инфицирования ВИЧ (диапазон от 15 до 119 мес).

Локализованные формы оппортунистических инфекций

На момент начала исследования локализованные оппортунистические инфекции диагностированы у 40 (41%) пациентов. Чаще регистрировались бактериальные инфекции — у 21 (21%) ребенка. Клиническими формами бактериальных инфекций являлись пневмония (у 11 детей), инфекции кожи и подкожной клетчатки (у 10), отит (у 9), синусит (у 6), лимфаденит (у 2) и остеомиелит (у 2). Бактериальные инфекции характеризовались затяжным течением, частыми рецидивами. У 12 (12%) детей отмечены проявления кандидозной инфекции, в том числе орофарингеальный кандидоз (у 8), ангулярный хейлит (у 2), кандидоз кожи и ее придатков (у 2). У 11 (11%) детей диагностирована инфекция простого герпеса (ИПГ), в том числе орофациальная форма ИПГ — у 8, гингивостоматит — у 6.

Анализ анамнестических данных показал, что с развитием локализованных оппортунистических инфекций через 12 мес после инфицирования ВИЧ ассоциированы такие признаки, как наличие гестоза, угрозы прерывания беременности у матери, ранний перевод ребенка на искусственное вскармливание в возрасте младше 3 мес (табл. 1). Эти больные чаще заражались ВИЧ в грудном возрасте и на фоне инфекционного заболевания. У пациентов данной группы с более высокой частотой развивалась острая ВИЧ-инфекция (варианты 2Б и 2В). Тестирование этих факторов риска в однофакторной модели логистической регрессии продемонстрировало статистическую значимость для всех показателей (табл. 2). В связи с этим они были протестированы путем многофакторного регрессионного анализа, который показал, что независимыми предикторами присоединения локализованных оппортунистических инфекций через 12 мес после заражения ВИЧ являлись грудной возраст в момент инфицирования и развитие острой ВИЧ-инфекции.

Генерализованные формы оппортунистических инфекций

Генерализованные формы оппортунистических инфекций в течение 120 мес проспективного наблюдения были зафиксированы у 45 (46%) пациентов, медиана времени возникновения — 66 мес (46; 97). Наиболее часто диагностирован бактериальный сепсис (у 17 детей), который сопровождался формированием множественных очагов в различных органах. У 5 таких больных из крови выделен один возбудитель, у 12 пациентов — ассоциация двух

Таблица 1. Ассоциация анамнестических показателей с возникновением локализованных оппортунистических инфекций у детей в течение 12 мес после инфицирования ВИЧ

Показатели	Дети без локализованных ОИ, n = 58 (%)	Дети с локализованными ОИ, n = 40 (%)	p
Патология периодов беременности и родов у матери			
Гестоз	29 (50)	30 (75)	0,020
Угроза прерывания беременности	18 (31)	22 (55)	0,022
Анемия	11 (19)	8 (20)	1,000
Гестационный пиелонефрит	6 (10)	4 (10)	1,000
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	10 (17)	7 (18)	1,000
Синдром задержки развития плода	6 (10)	6 (15)	0,540
Слабость родовой деятельности	7 (12)	10 (25)	0,110
Стремительные роды	14 (24)	17 (43)	0,076
Фоновые состояния и перенесенные заболевания у ребенка			
Отставание в физическом развитии (> 10%)	12 (21)	12 (30)	0,343
Перинатальное поражение ЦНС	27 (47)	24 (60)	0,220
Перевод на искусственное вскармливание в возрасте младше 3 мес	23 (40)	26 (65)	0,023
ОРИ с частотой более 4 раз в год	32 (55)	24 (60)	0,681
Пневмония	12 (21)	7 (18)	0,797
Острые кишечные инфекции	23 (40)	17 (43)	0,835
Атопический дерматит	10 (17)	9 (23)	0,605
Возраст в момент инфицирования ВИЧ			
Младше 1 года	19 (33)	31 (78)	0,001
Старше 1 года	39 (67)	9 (23)	0,001
Заболевание в момент инфицирования ВИЧ			
Инфекционное	36 (62)	33 (83)	0,042
Неинфекционное	22 (38)	7 (18)	0,042
Стадия первичных проявлений 2			
Бессимптомная (2А)	43 (74)	9 (23)	0,001
Манифестная (2Б, 2В)	15 (26)	31 (78)	0,001

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: ОИ — оппортунистические инфекции; ОРИ — острые респираторные инфекции.

Таблица 2. Независимые предикторы развития локализованных оппортунистических инфекций у детей в течение 12 мес после инфицирования ВИЧ

Факторы риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Грудной возраст в момент инфицирования ВИЧ	6,8 (2,4–21,6)	0,001	3,7 (1,0–13,2)	0,043
Острая ВИЧ-инфекция	10,0 (1,7–15,4)	0,003	4,4 (1,3–15,1)	0,018
Гестоз	6,0 (1,4–14,5)	0,011	2,2 (0,6–8,8)	0,248
Инфекционное заболевание в момент инфицирования ВИЧ	2,9 (1,3–6,9)	0,02	1,1 (0,3–4,4)	0,942
Перевод на искусственное вскармливание в возрасте младше 3 мес	2,8 (1,0–7,5)	0,035	2,0 (0,6–6,0)	0,230
Угроза прерывания беременности	2,7 (1,0–6,8)	0,048	1,2 (0,4–3,8)	0,876

и более. Среди возбудителей инфекции преобладали эпидермальный и золотистый стафилококки (8 и 7 человек, соответственно), реже встречались сальмонеллы (у 4), протей (у 4), стрептококки (у 3), эшерихии (у 3) и цитробактеры (у 3). Более редкими генерализованными бактериальными оппортунистическими инфекциями являлись внелегочный туберкулез (у 1 больного), протекавший с поражением лимфоузлов, печени, оболочек и вещества головного мозга, почек, костей; а также атипичный микобактериоз (у 1 пациента), проявлениями которого являлись пневмония, гепатит, нефрит и кардит.

К наиболее частым генерализованным оппортунистическим инфекциям вирусной этиологии относилась цитомегаловирусная инфекция, которая развивалась у 11 детей и сопровождалась формированием полиорганной патологии (энцефалита, пневмонии, гепатита, эзофагита, энтероколита, кардита, нефрита, эпинефрита, хориоретинита, сиалоаденита). У 5 больных диагностирована генерализованная форма ИПГ с поражением кожи, слизистых оболочек, конъюнктивы, склеры, головного мозга, легких; у 1 пациента — генерализованная форма инфекции, вызванная вирусом *Varicella zoster*, при которой отмеча-

лось вовлечение в патологический процесс кожи, слизистых оболочек, головного мозга, легких и печени.

Самой частой генерализованной грибковой инфекцией являлся инвазивный кандидоз (у 6 больных), при котором имело место поражение кожи, ротовой полости, пищевода, кишечника, легких, печени, желчного пузыря и головного мозга. У 2 пациентов выявлена генерализованная форма криптококкоза с развитием менингоэнцефалита, пневмонии и энтероколита; у 1 ребенка — генерализованная форма пневмоцистоза с поражением легких, печени и желчного пузыря.

Из числа протозойных инвазий у 4 детей развилась генерализованная форма токсоплазмоза, протекавшая с менингоэнцефалитом, пневмонией, гепатитом, энтероколитом, нефритом, тимитом, спленитом, лимфаденитом. Сопоставление анамнестических показателей выявило более высокую частоту острой ВИЧ-инфекции в группе больных, у которых в течение 120 мес развились генерализованные оппортунистические инфекции (табл. 3). При первичном клинико-иммунологическом обследовании этих детей чаще встречались гепато- и спленомегалия, отставание в физическом развитии (> 10% возрастной

Таблица 3. Ассоциация анамнестических показателей с развитием генерализованных оппортунистических инфекций в течение 120 мес у детей с ВИЧ-инфекцией

Показатели	Дети без генерализованных ОИ, n = 53 (%)	Дети с генерализованными ОИ, n = 45 (%)	p
Патология периодов беременности и родов у матери			
Гестоз	31 (59)	28 (62)	0,836
Угроза прерывания беременности	24 (45)	16 (36)	0,410
Анемия	10 (19)	9 (20)	1,000
Гестационный пиелонефрит	5 (9)	5 (11)	1,000
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	9 (17)	8 (18)	1,000
Синдром задержки развития плода	6 (11)	6 (13)	0,768
Слабость родовой деятельности	8 (15)	9 (20)	0,597
Стремительные роды	13 (25)	18 (40)	0,128
Фоновые состояния и перенесенные заболевания у ребенка			
Отставание в физическом развитии (> 10%)	15 (28)	13 (29)	1,000
Перинатальное поражение ЦНС	29 (55)	23 (51)	0,839
Перевод на искусственное вскармливание в возрасте младше 3 мес	23 (43)	27 (60)	0,110
ОРИ с частотой более 4 раз в год	28 (53)	28 (62)	0,414
Пневмония	10 (19)	9 (20)	1,000
Острые кишечные инфекции	20 (38)	20 (44)	0,580
Атопический дерматит	10 (19)	9 (20)	1,000
Возраст в момент инфицирования ВИЧ			
Младше 1 года	24 (45)	26 (58)	0,231
Старше 1 года	29 (55)	19 (42)	0,231
Заболевание в момент инфицирования ВИЧ			
Инфекционное	35 (66)	34 (76)	0,376
Неинфекционное	18 (34)	11 (24)	0,376
Стадия первичных проявлений 2			
Бессимптомная (2А)	34 (64)	18 (40)	0,025
Манифестная (2Б, 2В)	19 (36)	27 (60)	0,025

Таблица 4. Ассоциация клинической симптоматики и показателей иммунного статуса, зафиксированных при первичном обследовании ВИЧ-инфицированных детей, с развитием генерализованных оппортунистических инфекций в течение 120 мес

Показатели	Дети без генерализованных ОИ, n = 53 (%)	Дети с генерализованными ОИ, n = 45 (%)	p
Клинические симптомы			
ВИЧ-ассоциированные симптомы	53 (100)	45 (100)	1,000
Генерализованная лимфаденопатия	53 (100)	45 (100)	1,000
Гепатомегалия	41 (77)	42 (93)	0,046
Спленомегалия	14 (23)	22 (49)	0,034
Отставание в физическом развитии (> 10%)	23 (43)	38 (84)	0,001
ВИЧ-энцефалопатия	7 (13)	23 (51)	0,001
Немотивированная лихорадка более 1 мес	2 (4)	5 (11)	0,242
Энтеропатия	1 (2)	4 (9)	0,180
Нефропатия	1 (2)	3 (7)	0,330
Локализованные ОИ	16 (30)	24 (53)	0,024
Бактериальные инфекции	8 (15)	14 (31)	0,088
Инфекция простого герпеса	5 (9)	6 (13)	0,749
Кандидоз	5 (9)	7 (16)	0,375
Состояние иммунного статуса			
Иммунодефицит 1–2-й степени	49 (93)	30 (67)	0,001
Иммунодефицит 3-й степени	4 (8)	15 (33)	0,001

53

Таблица 5. Независимые предикторы развития генерализованных оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией в течение 120 мес

Факторы риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Иммунодефицит 3-й степени	64,6 (21,6–193,1)	0,001	46,1 (9,6–213,1)	0,001
Отставание в физическом развитии (> 10%)	4,2 (1,8–10,1)	0,001	4,2 (1,4–12,8)	0,010
Локализованные ОИ	5,7 (3,1–10,7)	0,001	2,7 (1,2–6,1)	0,021
ВИЧ-энцефалопатия	9,6 (4,8–19,1)	0,001	1,7 (0,7–4,2)	0,254
Спленомегалия	3,5 (1,9–6,5)	0,001	0,9 (0,4–2,6)	0,634
Гепатомегалия	3,6 (1,4–9,1)	0,001	0,7 (0,2–2,6)	0,778
Острая ВИЧ-инфекция	1,9 (1,0–3,6)	0,042	0,9 (0,4–1,9)	0,819

нормы), ВИЧ-энцефалопатия, локализованные оппортунистические инфекции и ИДС 3-й степени (табл. 4). При тестировании в рамках однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса все показатели были статистически значимо ассоциированы с анализируемым исходом. Их анализ в рамках многофакторной модели показал что независимыми предикторами развития генерализованных оппортунистических инфекций в течение 120 мес являлись отставание в физическом развитии (> 10%), наличие локализованных оппортунистических инфекций и количество CD4+ лимфоцитов < 15% (табл. 5). Все больные с генерализованными оппортунистическими инфекциями умерли в течение 7 мес (6; 12,5) от момента генерализации. Независимыми предикторами летального

исхода в течение 120 мес также являлись отставание в физическом развитии > 10% (ОШ 3,6; 95% ДИ 1,2–10,9), локализованные оппортунистические инфекции (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1–4,2) и ИДС 3-й степени (ОШ 11,3; 95% ДИ 4,4–29,1) на момент начала исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у значительного числа обследованных детей с ВИЧ-инфекцией уже в течение первого года после инфицирования развились локализованные, а затем (в последующие 120 мес) — генерализованные формы оппортунистических инфекций. Среди причин заболеваний преобладали бактериальные инфекции, реже —

оппортунистические инфекции вирусной, грибковой и протозойной этиологии. Независимыми предикторами присоединения локализованных оппортунистических инфекций в течение первых 12 мес после заражения ВИЧ являлись грудной возраст в момент инфицирования и развитие острой ВИЧ-инфекции. Значимость возрастного фактора можно объяснить незрелостью иммунной системы грудного ребенка и большим количеством клеток-мишеней для вируса из-за высокого содержания лимфоцитов в крови [3, 4]. Симптоматика острой ВИЧ-инфекции (острого ретровирусного синдрома) отражает интенсивную репликацию ВИЧ уже на ранних этапах развития заболевания [5, 6]. В результате происходит инфицирование значительного числа клеток-мишеней (прежде всего Т-хелперов), быстрое прогрессирование иммуносупрессии и присоединение локализованных оппортунистических инфекций. Для показателя «грудной возраст в момент инфицирования ВИЧ» чувствительность в качестве прогностического критерия развития локализованных оппортунистических инфекций составила 78%, специфичность — 67%, для острой ВИЧ-инфекции — 78 и 74%, соответственно.

Проспективное исследование в течение 120 мес показало, что независимыми предикторами формирования генерализованных форм оппортунистических инфекций служили отставание в физическом развитии > 10%, локализованные оппортунистические инфекции и количество CD4+ лимфоцитов < 15% при первичном обследовании. Известно, что Т-хелперы играют ведущую роль в регуляции иммунного ответа и, с другой стороны, являются основной клеткой-мишенью для ВИЧ [5, 6]. Поэтому при значительном снижении числа CD4+ лимфоцитов происходит нарушение противоинфекционного иммунологического контроля, в результате чего локализованные оппортунистические инфекции приобретают генерализованное течение. Что касается отставания в физическом развитии, то к его причинам у детей с ВИЧ-инфекцией относят недостаточное поступление, усиленные потери и повышенные потребности в питательных веществах,

различные метаболические и эндокринные нарушения [3]. Наиболее частой причиной катаболической направленности обменных процессов является репликация вируса в моноцитах/макрофагах, что ведет к гиперпродукции провоспалительных цитокинов [12]. Фактор некроза опухолей α стимулирует липолиз в жировой ткани, а интерлейкин 1 усиливает катаболизм белка в клетках [4]. Кроме того, инфицирование ВИЧ моноцитов/макрофагов приводит к нарушению инициации иммунного ответа, что является возможной причиной развития генерализованных оппортунистических инфекций [4, 6, 12]. Полученные нами данные совпадают с результатами исследования С. Chantry и соавт., выявивших влияние питания ребенка на прогноз ВИЧ-инфекции независимо от уровня вирусемии, возраста и количества CD4+ лимфоцитов [13]. Чувствительность для показателя «отставание в физическом развитии» > 10% в качестве критерия прогнозирования генерализованных оппортунистических инфекций в течение 120 мес составила 62%, специфичность — 81%, для локализованной оппортунистической инфекции — 60 и 65%, соответственно, для ИДС 3-й степени — 79 и 62%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Через 12 мес после заражения ВИЧ парентеральным путем у 41% детей развились локализованные, а в течение последующих 120 мес у 46% — генерализованные оппортунистические инфекции. Сроки присоединения и характер течения оппортунистических инфекций определялись возрастом ребенка, скоростью репликации ВИЧ и состоянием иммунного статуса. Независимыми предикторами присоединения локализованных оппортунистических инфекций являлись грудной возраст в момент заражения ВИЧ и острая ВИЧ-инфекция; для развития генерализованных оппортунистических инфекций — отставание в физическом развитии > 10%, локализованные оппортунистические инфекции и количество CD4+ лимфоцитов < 15%, выявленные при первичном обследовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Садовникова В. Н. Особенности заболеваемости ВИЧ-инфекцией у детей и меры по профилактике перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции // Педиатрия. — 2010; 1: 14–20.
2. Баликин В. Ф., Белина Л. А., Климова О. А. и др. Течение ВИЧ-инфекции у детей и подростков / Материалы V Российского конгресса детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». — М., 2006. — С. 28.
3. Рахманова А. Г., Воронин Е. Е., Фомин Ю. А. ВИЧ-инфекция у детей. — СПб.: Питер, 2003. — 448 с.
4. Textbook of pediatric HIV care / ed. by S. Zeichner, J. Read. — Cambridge, 2005. — 784 p.
5. Покровский В. В., Ермак Т. Н., Беляева В. В., Юрин О. Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. — 496 с.
6. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009–2010. — М.: Р. Валент, 2010. — 490 с.
7. Саухат С. Р., Покровский В. В., Воронцов Д. В. и др. Влияние случаев ВИЧ-инфекции, связанных с нозокомиальными очагами, на дальнейшее развитие эпидемического процесса // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2004; 4: 16–20.
8. Симованьян Э. Н., Денисенко В. Б. Эффективность применения комбинированной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией // Педиатрическая фармакология. — 2010; 7 (2): 41–45.
9. Center of disease control and prevention. 1994 revised classification system for HIV infection in children less than 13 years of age // MMWR. — 1994; 43: 1–10.
10. Кельмансон И. А. Принципы доказательной педиатрии. — СПб.: Фолиант, 2004. — 240 с.
11. Покровский В. И., Покровский В. В., Юрин О. Г. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2001; 1: 7–10.
12. Вирус иммунодефицита человека — медицина / под ред. Н. А. Белякова, А. Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.
13. Chantry C. J., Byrd R. S., Englund J. A. et al. Growth, survival and viral load in symptomatic childhood human immunodeficiency virus infection // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2003; 22 (12): 1033–1039.

И.П. Артюхов¹, Н.А. Ильенкова¹, А.В. Шульмин¹, Л.В. Степанова²¹ Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого² Городская детская больница № 4, Красноярск

Влияние регулярного наблюдения врачом-аллергологом детей с бронхиальной астмой на клинично-функциональные параметры болезни и потребление ресурсов здравоохранения

Контактная информация:

Ильенкова Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: (391) 220-29-70, e-mail: ilenkova1@mail.ru

Статья поступила: 24.11.2010 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

55

В реальной практике лечения больных с бронхиальной астмой (БА) нередко отмечается нерациональное использование ресурсов здравоохранения на unplanned визиты к врачу в связи с ухудшением состояния, стационарное лечение обострений и вызовы «Скорой медицинской помощи». **Цель исследования:** изучить эффективность регулярного наблюдения врачом-аллергологом детей с БА. **Методы:** анализировалась динамика клинично-функциональных показателей и частоты обращений за экстренной медицинской помощью у 115 детей с БА при наблюдении врачом-аллергологом каждые 3 мес в течение одного года. **Результаты:** уже через 3 мес регулярного наблюдения пациентов врачом-аллергологом отмечено увеличение числа детей без дневных и ночных симптомов БА; сокращение числа больных, которым для купирования обострений требовалось ежедневное применение β_2 -агонистов короткого действия; увеличение числа детей без ограничений физической активности. Через 6 мес наблюдения зафиксировано повышение доли пациентов с нормальными показателями пиковой скорости выдоха. По сравнению с результатами наблюдения у врачей первичного звена здравоохранения ежеквартальные плановые осмотры врачом-аллергологом привели к сокращению доли пациентов с обострением заболевания, средней длительности приступного периода, количества госпитализаций с обострением астмы, длительности пребывания в стационаре и частоты вызовов «Скорой медицинской помощи». **Заключение:** регулярное наблюдение врачом-аллергологом с плановыми осмотрами 1 раз в 3 мес обеспечивает стабилизацию клинично-функциональных показателей у пациентов с БА и значительно снижает потребление ресурсов здравоохранения на неотложную медицинскую помощь.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, врач-аллерголог, клинично-функциональные показатели, ресурсы здравоохранения.

I.P. Artyukhov¹, N.A. Ilyenkova¹, A.V. Shulmin¹, L.V. Stepanova²¹ V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University² City Children's Hospital № 4, Krasnoyarsk

Regular observation of children with bronchial asthma by allergologist and its influence on clinical and functional parameters of the disease and consumption of healthcare resources

In real practice, treatment of patients with bronchial asthma (BA) is accompanied by unreasonable increase of healthcare resources consumption because of unplanned visits to the doctor due to health worsening, hospital treatment of exacerbations and emergency calls. **Objective:** to evaluate an effectiveness of children's with bronchial asthma observations by allergologist. **Methods:** the dynamics of clinical and functional signs and frequency of emergency claims was analyzed in 115 children with BA who were observed by allergologist once in 3 months during one year. **Results:** in 3 months of regular observation by allergologist the number of children with day and night symptoms of BA and patients with daily rescue use of short-acting β_2 -agonists decreased, there were fewer children with limitations of physical activity. The number of patients with normal FEV1 increased in 6 months. Regular observation with allergologist resulted in reduction of number of patients with exacerbations and hospitalizations, shortening of acute period of BA and hospital stay, decreasing of emergency claims rate compared to those who were observed by GPs. **Conclusion:** regular observation by allergologist once in 3 months results in stabilization of clinical and functional state in patients with BA and decreases the consumption of emergency care resources.

Key words: children, bronchial asthma, allergologist, clinical and functional state, healthcare resources.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое заболевание, прогноз которого во многом определяется адекватным лечением и рациональной организацией медицинской помощи пациентам. В основе развития БА лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, тесно связанное с бронхиальной реактивностью и сохраняющееся даже в период ремиссии заболевания [1–3]. Тяжесть БА определяется частотой дневных и ночных симптомов бронхиальной обструкции, потребностью в β_2 -агонистах короткого действия, ограниченностью физической активности и величиной пиковой скорости выдоха [3]. Изменение этих характеристик в результате лечения пациентов является отражением эффективности проводимых мероприятий [3, 4].

В реальной лечебной практике больные БА наблюдаются преимущественно врачами первичной медико-социальной помощи (участковым педиатром, врачом общей практики или семейным врачом), а осмотры узких специалистов (пульмонологи, аллергологи) носят лишь консультативный характер [1, 3, 5]. Независимо от специализации врачи должны использовать в своей практике унифицированные подходы к диагностике и лечению БА, основанные на современных научных представлениях [3–5]. Однако ранее проведенные исследования указывают на гиподиагностику БА на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи, недооценку тяжести и уровня контроля заболевания. Все это приводит к нерациональной терапии пациентов и, как следствие, к прогрессированию патологического процесса [1, 6, 7]. Кроме того, неадекватное лечение и нерациональная организация медицинской помощи пациентам с БА обуславливает дополнительные затраты, связанные с неплановыми визитами пациентов к врачу в связи с ухудшением состояния, стационарным лечением обострений БА и вызовами «Скорой медицинской помощи» (СМП) [2, 7, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической и экономической эффективности регулярного наблюдения врачом-аллергологом детей с БА.

МЕТОДЫ

Место проведения

Исследование проведено на базе Городской детской больницы № 4 г. Красноярск в период с 01.09.07 по 31.08.08 гг.

Участники исследования

В исследование включались все дети с БА, обратившиеся в плановом порядке за медицинской помощью к врачу-аллергологу. Критериями включения были возраст от 1 до 18 лет и давность заболевания не менее 1 года.

Клинико-функциональные параметры эффективности лечения

Мониторирование состояния детей, диагностика осложнений, коррекция текущего лечения согласно принципам ступенчатой терапии БА проводились при каждом визите [3, 4]. При стабильном состоянии пациента интервал между плановыми визитами не превышал 3 мес.

В качестве клинико-функциональных критериев эффективности лечения БА рассматривали следующие показатели [3, 4]:

- частоту дневных симптомов БА (приступообразный кашель, затрудненное дыхание/удушье) по градациям: не было обострений БА, менее 1 раза в нед, менее 1 раза в день (более 1 раза в нед, но не ежедневно), более 1 раза в нед (более 1 раза в нед, но не более 1 раз в день), ежедневно (ежедневно, несколько раз в день);
- частоту ночных обострений БА: отсутствуют, редкие (не чаще 2 раз в мес), регулярные (более 1 раза в нед), ежедневные или несколько раз в сутки;
- частоту применения β_2 -агонистов короткого действия для купирования обострений БА: ежедневно, обострения купируются после однократного применения β_2 -агонистов, обострения купировались самостоятельно, нет обострений;
- переносимость физической нагрузки: не ограничена, частично ограничена, существенно ограничена;
- показатели пиковой скорости выдоха, которые измерялись на каждом контрольном визите пациентов с помощью пикфлоуметра: ≥ 80 , 60–79 и $< 60\%$ наилучшего значения ПСВ у пациента [3, 4].

Все критерии анализировались во время 5 визитов с контрольными точками: исходно — 3–6–9–12 мес и сравнивались с исходными значениями.

Оценка степени тяжести БА проводилась согласно положениям Национальной программы «Стратегия лечения и профилактика бронхиальной астмы у детей» (2008) [3].

Анализ потребления ресурсов здравоохранения

При анализе потребления ресурсов здравоохранения учитывали результаты наблюдения детей с БА участковыми педиатрами с 01.09.06 по 31.08.07 гг. (т.е. до начала регулярного наблюдения аллергологом). Полученные данные сравнивали с потреблением ресурсов здравоохранения на этапе регулярного наблюдения аллергологом, зафиксированные в настоящем проспективном исследовании. Объем затраченных ресурсов устанавливали на основании полученных при выкопировке данных медицинской документации (история развития ребенка — ф. 112). Учитывались частота плановых осмотров пациентов специалистами (аллергологом и педиатрами), число обращений за амбулаторной помощью пациентов в связи с приступами БА, длительность обострений БА (дни), частота и длительность (дни) стационарного лечения обострений БА, частота вызовов СМП.

Статистический анализ

Обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). В связи с непараметрическим распределением значений количественных признаков их описание было выполнено с помощью медианы (25; 75 процентилей). Качественные признаки представлены в виде частот (в %). Изменение количественных и качественных признаков в ходе исследования анализировали с помощью критериев Вилкоксона и МакНемара, соответственно. Статистически значимыми считали изменения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В исследование включено 115 детей с БА, из них мальчиков — 73 (63%), девочек — 42 (37%). Медиана возраста пациентов составила 10,0 (7,5; 12,5) лет. С легкой интермиттирующей БА было 30 (26%) детей, с легкой персистирующей БА — 31 (27%), со среднетяжелой БА — 30 (26%), с тяжелой БА — 24 (21%).

Динамика клинико-функциональных параметров БА

Анализ результатов регулярного наблюдения врачом-аллергологом показал увеличение доли пациентов, которые не имели дневных симптомов БА, на 36% уже через 3 мес наблюдения ($p < 0,001$) и на 62% от исходного уровня — через 12 мес ($p < 0,001$). Число больных с частотой дневных симптомов БА < 1 раза в нед через 3 мес сократилось на 16% ($p < 0,05$), через 12 мес — на 27% ($p < 0,001$); с частотой дневных симптомов БА < 1 раза в день — на 7 и 16%, соответственно (в обоих случаях $p < 0,001$); с частотой дневных симптомов БА более 1 раза в нед — на 7 и 12%, соответственно (в обоих случаях $p < 0,001$). Ежедневно дневные симптомы БА регистрировались только вначале исследования у 6% больных (табл. 1).

Оценка частоты ночных обострений БА показала увеличение доли пациентов, которые не имели ночных обострений БА на 13% от исходного значения через 3 мес ($p < 0,05$), и на 25% — через 12 мес наблюдения ($p < 0,01$); снижение числа больных с редкими ночными симптомами БА — на 7 и 14%, соответственно ($p < 0,01/0,001$); с регулярными ночными симптомами БА — на 6 и 11%, соответственно ($p < 0,01/0,001$) (табл. 2).

Анализ частоты применения β_2 -агонистов короткого действия для купирования обострений БА позволил устано-

вить снижение числа пациентов, которым требовалось ежедневное применение указанных препаратов, на 27% через 3 мес ($p < 0,05$) и на 40% — через 12 мес наблюдения ($p < 0,001$); увеличение доли пациентов, у которых обострения БА купировались после однократного применения β_2 -агонистов, — на 7% через 9 и 12 мес ($p < 0,001$); сокращение числа пациентов с обострениями, которые купировались самостоятельно, — на 9% через 3 мес ($p < 0,001$) и на 12% — через 9 мес ($p < 0,001$); увеличение доли детей с БА, которые не имели обострений БА, — на 36% через 3 мес ($p < 0,001$) и на 62% от исходного значения через 12 мес наблюдения ($p < 0,001$) (табл. 3). При оценке переносимости физической нагрузки у детей с БА установлено увеличение количества пациентов с неограниченной физической нагрузкой на 22% через 3 мес ($p < 0,05$) и на 53% — через 9 мес ($p < 0,001$); снижение доли больных детей с частичным ограничением выполнения физических нагрузок — на 20 и 50%, соответственно ($p < 0,05/0,001$) (табл. 4).

Анализ показателей ПСВ (% должного) у пациентов установил увеличение доли пациентов с показателями ПСВ $\geq 80\%$ на 26% — через 6 мес ($p < 0,001$) и на 30% — через 9 мес наблюдения ($p < 0,001$); сокращение числа больных с показателями ПСВ 60–79% на 25% — через 6 мес ($p < 0,001$) и на 29% — через 9 мес наблюдения ($p < 0,001$; табл. 5).

Изменение потребления ресурсов здравоохранения

Переход на регулярное наблюдение врачом-аллергологом вместе с увеличением числа плановых визитов на 56% и частоты осмотров — на 4 (1; 5 осмотров на пациента в год) сопровождался сокращением числа пациентов, обратившихся за медицинской помощью в поликлинику в связи с обострением БА, — на 35% ($p < 0,05$), сниже-

Таблица 1. Частота дневных симптомов БА у детей при регулярном наблюдении врачом-аллергологом

Симптомы	Визиты, абс. (%)				
	1	2	3	4	5
Не было	14 (12)	55 (48)**	63 (55)**	73 (64)**	85 (74)**
< 1 раза в нед	55 (48)	37 (32)*	34 (30)*	28 (24)*	24 (21)*
< 1 раза в день	20 (17)	12 (10)**	8 (7)**	8 (7)**	1 (1)**
> 1 раза в нед	19 (17)	11 (10)**	10 (8)**	6 (5)**	5 (4)**
Ежедневно	7 (6)	0	0	0	0

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: визит 1 — начало исследования, 2 — через 3 мес, 3 — через 6 мес, 4 — через 9 мес, 5 — через 12 мес; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением.

Таблица 2. Частота ночных симптомов БА у детей при регулярном наблюдении врачом-аллергологом

Симптомы	Визиты, абс. (%)				
	1	2	3	4	5
Не было	71 (62)	86 (75)*	94 (81)**	96 (83)**	100 (87)**
Редкие	29 (25)	21 (18)*	19 (17)**	17 (15)**	13 (11)**
Регулярные	15 (13)	8 (7)**	2 (2)**	2 (2)**	2 (2)**
Ежедневно	0	0	0	0	0



Таблица 3. Частота применения β_2 -агонистов короткого действия для купирования обострений БА при регулярном наблюдении врачом-аллергологом

Показатели	Визиты, абс. (%)				
	1	2	3	4	5
Ежедневно	74 (64)	43 (37)*	34 (29)**	36 (31)**	28 (24)**
Обострения купировались после однократного приема	10 (9)	10 (9)	11 (10)	2 (2)**	2 (2)**
Обострения купировались самостоятельно	17 (15)	7 (6)**	7 (6)**	4 (3)**	0
Не было обострений	14 (12)	55 (48)**	63 (55)**	73 (64)**	85 (74)**

Таблица 4. Изменение переносимости физической нагрузки у детей с БА при регулярном наблюдении врачом-аллергологом

Характеристика	Визиты, абс. (%)				
	1	2	3	4	5
Не ограничена	35 (30)	60 (52)*	85 (74)**	96 (83)**	96 (83)**
Частично ограничена	65 (57)	42 (37)*	17 (15)*	8 (7)**	8 (7)**
Существенно ограничена	15 (13)	13 (11)	13 (11)	11 (10)	11 (10)

58

Таблица 5. Динамика показателей пиковой скорости выдоха у детей с БА на фоне регулярного наблюдения врачом-аллергологом

Показатели (% должного)	Визиты, абс. (%)				
	1	2	3	4	5
≥ 80	65 (57)	74 (64)	96 (83)**	100 (87)**	100 (87)**
60–79	48 (42)	39 (34)*	19 (17)*	15 (13)**	15 (13)**
< 60	2 (2)	2 (2)	0	0	0

нием частоты обращений — на 2 (1; 2 на пациента в год; $p < 0,05$) и средней длительности приступного периода БА у пациентов — на 12 (6; 24) дней ($p < 0,001$). Кроме того, на фоне регулярного контроля наблюдалось снижение доли больных детей, госпитализированных в связи с обострением БА, — на 37% ($p < 0,001$), сокращение средней длительности стационарного лечения — на 2 (2; 9) дня ($p < 0,05$); снижение частоты вызовов скорой медицинской помощи — на 54% ($p < 0,001$; табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Успешная реализация терапевтических программ у пациентов с БА возможна лишь при динамическом наблюдении за больными [1, 3, 4]. Принятие и внедрение в клиническую практику международных и отечественных согласительных документов [3, 4] позволили унифицировать для врачей различных специальностей подходы к диагностике и лечению БА, основанные на современных научных фактах. Однако до начала исследования большая часть пациентов, наблюдаемая врачами первичного звена, имели обострения БА — 101 (98%). Большинство из них нуждались в ежедневном приеме β_2 -агонистов короткого действия для купирования обострений — 74 (73 или 64% от общего числа

пациентов); у 80 (70%) пациентов, включенных в исследование, отмечалась низкая переносимость физических нагрузок, лишь у 65 (57%) больных функциональные показатели легких регистрировались выше 80% нормы. Организация регулярного наблюдения аллергологом за пациентами с БА позволила достоверно увеличить долю детей без дневных и ночных обострений БА, сократить потребность в ежедневном приеме β_2 -агонистов короткого действия для купирования обострений, увеличить число детей с неограниченной физической нагрузкой уже через 3 мес исследования; а также увеличить долю детей с нормальными показателями ПСВ ($\geq 80\%$ нормы) через 6 мес. Положительное влияние регулярного наблюдения аллергологом детей с БА на клиничко-функциональные показатели болезни, очевидно, связано с высоким уровнем подготовки врачей специализированной службы, нежели врачей первичного звена [1, 6]. Кроме того, плановые осмотры пациентов аллергологом не реже 1 раза в 3 мес позволяли качественно оценивать эффективность проводимого лечения и своевременно вносить в него соответствующие коррективы.

Стабилизация клиничко-функциональных показателей у пациентов на фоне регулярного наблюдения аллер-



Таблица 6. Потребление ресурсов здравоохранения на лечение детей с БА ($n = 115$)

Медицинские услуги (ресурсы здравоохранения)	Ведение пациентов участковыми педиатрами		Регулярное наблюдение пациентов аллергологом	
	Число детей, которым оказывалась медицинская услуга, абс. (%)	Объем оказанной медицинской помощи	Число детей, которым оказывалась медицинская услуга, абс. (%)	Объем оказанной медицинской помощи
Плановые осмотры аллергологом	50 (44)	1,0 (1,0; 1,0)	115 (100)**	5,0**
Плановые осмотры педиатрами	72 (63)	1,0 (1,0; 1,0)	0	0
Лечение обострений БА в поликлинике	76 (66)	3,0 (1,5; 4,0)	36 (31)*	1,0 (1,0; 2,0)*
Длительность обострений БА, дни	–	18 (10; 31)	–	6 (4; 6)**
Госпитализации в связи с обострением БА	65 (57)	1,0 (1,0; 2,0)	23 (20)**	1,0 (1,0; 1,0)
Длительность госпитализаций в связи обострением БА, дни	–	20,0 (15,0; 29,0)	–	18,0 (12,0; 18,0)*
Вызовы скорой медицинской помощи	71 (62)	2,0 (1,0; 3,0)	9 (8)**	1,0 (1,0; 1,0)

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с показателем, зафиксированном на предыдущем этапе лечения пациентов.

гологом позволила достоверно снизить расходование ресурсов здравоохранения на экстренную медицинскую помощь. В частности, отмечено снижение числа больных детей, нуждавшихся в медицинской помощи в связи с приступом БА, частоты обращений в поликлинику и длительности приступного периода (в 3 раза), сокращения доли больных детей, которые были госпитализированы в связи с обострением БА, и длительности стационарного лечения. Отмечено также почти двукратное снижение частоты вызовов скорой медицинской помощи. Анализ эффективности организации медицинской помощи, проведенный в данном исследовании, является неполным, поскольку при анализе экономической эффективности не представлены данные материальных затрат в денежном эквиваленте на лечение пациентов, в том числе медикаментозную терапию. Кроме того, в данной работе не отражена социальная значимость

внедрения регулярного наблюдения аллергологом пациентов с БА: например, число сохраненных жизней, увеличение лиц экономически активного возраста за счет снижения заболеваемости, инвалидности, смертности, уровень качества жизни пациентов, удовлетворенность пациентов медицинской помощью и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют существенное значение регулярного наблюдения врачом-аллергологом детей с БА (осмотры и коррекция текущей терапии) каждые 3 мес. Необходимость такой стратегии обоснована стабилизацией клинко-функциональных показателей болезни у пациентов и значительным сокращением потребления ресурсов здравоохранения на неотложную медицинскую помощь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нижевенко М.В., Иноземцева Г.А., Швыдченко Н.Ю. и др. Анализ амбулаторного наблюдения детей, больных бронхиальной астмой в Ростове-на-Дону // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. — 2003; 3: 162.
2. Ленская Л.Г., Огородова Л.М., Малаховская М.В. и др. Анализ прямых медицинских затрат на лечение бронхиальной астмы в Томской области // Пульмонология. — 2004; 4: 37–43.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 3-е изд., исправ. и доп. — М.: Союз педиатров России, 2008. — 108 с.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2007. — 104 с.

5. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Приказ № 678 от 25 сентября 2006 г. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным астмой // Здравоохранение. — 2006; 3: 113–117.
6. Мещеряков В.В., Маренко А.Г., Маренко Е.Ю. Уровень знаний педиатров и качество диагностики бронхиальной астмы у детей в условиях поликлиники // Пульмонология. — 2007; 4: 41–45.
7. Чучалин А.Г., Смоленов И.В., Огородова Л.М. и др. Фармакоэпидемиология детской астмы: результаты многоцентрового российского ретроспективного исследования (ФЕДА-2000) // Пульмонология (Прил.). — 2001; 3–34.
8. Демко И.В., Толкушин А.Г., Козлов С.Н. Фармакоэкономический анализ использования поддерживающего противоастматического лечения // Пульмонология. — 2008; 4: 67–72.

А.Ю. Мушкин¹, Е.В. Галкина², Е.Ю. Малярова¹, И.В. Кондратенко², К.Н. Коваленко¹, В.В. Ватутина¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Российская детская клиническая больница, Москва

Деструктивные поражения костей при микобактериальных процессах у детей с первичными иммунодефицитами (клинико-диагностические и тактические особенности)

Контактная информация:

Мушкин Александр Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела внегочного туберкулеза и отделения детской фтизиоортопедии СПбНИИФ

Адрес: 194223, Санкт-Петербург, 2-й Муринский пр-т, д. 12, кор. 3, тел.: (812) 552-09-40, e-mail: aymushkin@mail.ru

Статья поступила: 25.01.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

60

Первичные иммунодефицитные состояния представляют собой генетически обусловленные дефекты иммунной системы, при которых развиваются генерализованные инфекции, в том числе вызванные микобактериями туберкулезного комплекса. Поражение скелета у таких больных протекает различно в зависимости от варианта иммунодефицита. В статье представлены результаты клинического наблюдения, консервативного и хирургического лечения 12 детей с микобактериальными поражениями скелета на фоне различных вариантов первичных иммунодефицитов — тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, хронической гранулематозной болезни и недостаточности интерферона γ и интерлейкина 12.

Ключевые слова: дети, первичный иммунодефицит, микобактериальная инфекция, костные поражения, хирургическое лечение.

Первичные иммунодефициты представляют особую группу заболеваний, обусловленных генетическими дефектами иммунной системы. Большинство клинических проявлений первичного иммунодефицита сопряжено с частыми инфекциями бронхолегочной системы и ЛОР-органов, кожи и слизистых, поражениями центральной нервной системы (энцефаломиелит, менингит), а также тяжелыми поражениями скелета, протекающими в виде остеомиелита, артрита, спондилита, что соответствует картине сепсиса [1]. Причиной сепсиса могут быть и микобактерии туберкулезного комплекса, относящиеся как к патогенному человеческому штамму

(*Mycobacterium tuberculosis humanus*), так и менее вирулентному — бычьему (*M. bovis*), в том числе вакцинальному (*M. bovis* BCG). Считается, что диссеминированная инфекция, возникшая вследствие вакцинации БЦЖ, с высокой долей вероятности предполагает наличие у больного иммунологического дефекта [2–4].

Пациенты с большинством «классических» форм первичного иммунодефицита одинаково предрасположены как к микобактериальным, так и большинству вирусных, бактериальных и грибковых инфекций. Наиболее часто микобактериозы встречаются при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН, SCID) и хро-

A.Yu. Mushkin¹, Ye.V. Galkina², Ye.Yu. Malyarova¹, I.V. Kondratenko², K.N. Kovalenko¹, V.V. Vatutina¹

¹ St.-Petersburg Scientific Institute of Phthysiopulmonology

² Russian Children's Clinical Hospital, Moscow

Destructive lesions of bones as a result of mycobacterial process in children with initial immunodeficiencies (clinical, diagnostical and tactic peculiarities)

Initial immunodeficiencies are genetically conditioned defects of immune system; they are the basis for generalized infections including those induced by mycobacteria of tuberculosis complex. The lesions of skeleton in those patients are of different types depending on the kind of immunodeficiency. The article presents the results of clinical observation, conservative and surgical treatment of 12 children with mycobacterial lesions of skeleton on the ground different initial immunodeficiencies — severe combined immune deficiency, chronic granulomatosis and insufficiency of interferon γ and interleukin 12.

Key words: children, initial immunodeficiency, mycobacterial infection, bone lesions, surgical treatment.

нической гранулематозной болезни (ХГБ, CGD), также повышен риск заболевания при X-сцепленном гипер-IgM (HIGM1) и Ниймеген (NBS) синдромах [5].

ТКИН характеризуется отсутствием или снижением числа и/или функции Т лимфоцитов и выраженными нарушениями других компонентов адаптивного иммунитета, проявляющимися лимфоцитопенией, гипогаммаглобулинемией и снижением пролиферативной активности лимфоцитов. Вместе с тем близкое к норме число лимфоцитов может наблюдаться при их трансплацентарной передаче от матери. Описаны случаи генерализованной БЦЖ инфекции, явившейся одной из причин летальных исходов после вакцинации больных ТКИН [6–8].

У детей с ХГБ нарушается бактерицидная активность фагоцитов вследствие нарушения синтеза NADPH-оксидазы. В 80% случаев заболевание носит X-сцепленный характер (болеют только мальчики), а в 20% — аутосомно-рецессивный (болеют и мальчики, и девочки). Одно из наиболее ранних и характерных проявлений ХГБ — выраженная местная реакция и лимфаденит в ответ на противотуберкулезную вакцинацию [9, 10].

Особый вариант первичного иммунодефицита — врожденные нарушения специфического противотуберкулезного иммунитета, обусловленные генетическими дефектами синтеза интерферона (ИФН) γ , интерлейкина (ИЛ) 12 и экспрессии их рецепторов (IFN γ R, IL12R), так называемая «менделевская предрасположенность» к микобактериозам или первичный иммунодефицит с недостаточностью ИФН γ и ИЛ 12. В анамнезе у таких больных отсутствуют типичные для других форм первичного иммунодефицита острые и хронические инфекции, вызванные другими патогенными агентами.

Считается, что клинические проявления микобактериозов у больных первичным иммунодефицитом коррелируют с типом гранулематозного поражения. Большинство пациентов, у которых формируется плохо дифференцированная, мультибациллярная гранулема без эпителиоидных или гигантских клеток (гранулема лепроматозного типа), погибают от тяжелого течения инфекции, в то время как больные с хорошо дифференцированной гранулемой с эпителиоидными или гигантскими клетками (гранулема туберкулоидного типа) имеют более благоприятный прогноз [11].

Лечение костных поражений у больных генерализованными микобактериозами, развившимися на фоне первичного иммунодефицита, представляет собой крайне сложную мультидисциплинарную проблему, решение

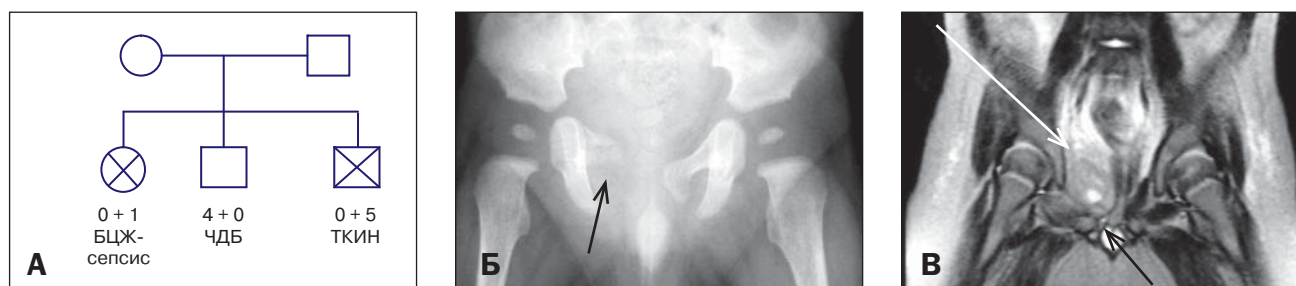
которой невозможно без привлечения специалистов разного профиля. В отечественной медицинской литературе этот вопрос отражен в единичных, подготовленных нами ранее публикациях [12, 13].

Цель настоящего исследования — изучение особенностей течения костных микобактериальных поражений у больных с разными формами первичного иммунодефицита, принципов их терапевтического и возможностей хирургического методов лечения.

Проведено наблюдение 12 детей с первичным иммунодефицитом, течение заболевания у которых осложнилось обширными микобактериальными разрушениями костей, что требовало принятия решения о применении хирургического лечения, его объеме и собственно проведении. В одном случае иммунодефицит был идентифицирован как ТКИН, в 6 — как ХГБ, у 5 — обусловлен недостаточностью ИФН γ /ИЛ 12. При диагностике ТКИН основное значение имели данные семейного анамнеза (рис. 1А), особенности клинических проявлений заболевания (осложненное течение поствакцинального процесса, ранние полиорганные поражения кишечника, легких, плевры, кости), низкие показатели иммуноглобулинов А, М и G и клеточного иммунитета. В случаях ХГБ помимо типичной клинической симптоматики (гнойные лимфадениты, местные осложнения БЦЖ-вакцинации) диагноз подтверждали низкие значения тестов спонтанной (от 0,5 до 11,1 mV/мин [при норме — от 10 до 30 mV/мин]) и индуцированной (от 0,6 до 42,9 mV/мин [при норме — от 100 до 300 mV/мин]) зимозаном люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов*. При недостаточности ИФН γ и ИЛ 12 диагноз устанавливали по совокупности, прежде всего, клинико-анамнестических данных, а также значений уровня ИФН γ в сыворотке и экспрессии его рецептора CD119. Концентрацию ИФН γ определяли в супернатантах мононуклеарных клеток и клеток цельной крови, стандартизированной по гематокриту (HCT = 30%). Определение доли CD3+ клеток, внутриклеточно экспрессирующих ИФН γ , проводили путем индукции его синтеза с помощью форбол-12-миристат-13-ацетата (SIGMA, США) и иономицина в присутствии брэфелдина А (SIGMA, США) в течение 18 ч при температуре 37°C в 5% CO₂. Результаты сравнивались с интервалами нормальных значений основных показателей системы ИФН γ , полученных при обследовании контрольной группы здоровых добровольцев.

Нормальные или повышенные значения ИФН γ в сыворотке больных с бактериологически и гистологически подтвержденным микобактериальным процессом

Рис. 1. Фрагменты родословной (А), рентгенограммы (Б) и МРТ (В) таза больного с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью



Примечание. ТКИН — тяжелая комбинированная иммунная недостаточность; ЧДБ — часто и длительно болеющий ребенок. Стрелками отмечено поражение лонной кости с внутритазовым абсцессом.

* Исследование функциональной активности нейтрофилов, уровня ИФН γ и экспрессии его рецептора CD119 проводилось в лаборатории клинической иммунологии Государственного научного центра «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства РФ.

косвенно свидетельствовали о недостаточности его рецептора (IFN γ R), так как нормальные показатели экспрессии CD119 не исключали недостаточности его лиганд-связывающей (IFN γ R1) или сигнальной цепей (IFN γ R2). Более точная лабораторная верификация диагноза в Российской Федерации оказалась невозможна ввиду недостаточности лабораторной базы.

Клинические особенности костных микобактериальных поражений у больных с первичным иммунодефицитом

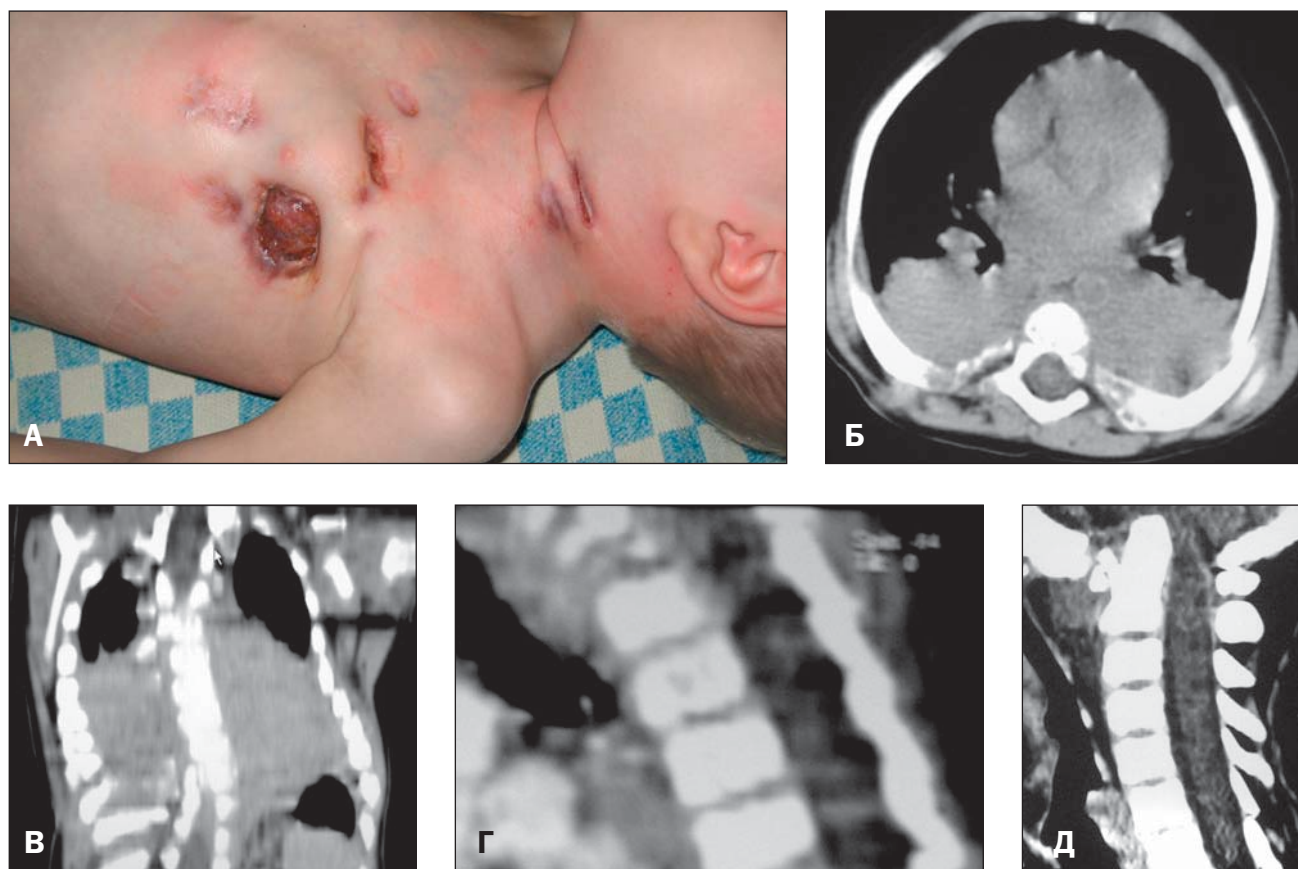
У ребенка с ТКИН, имевшего отягощенную по иммунодефициту наследственность (см. рис. 1), вакцино-ассоциированная инфекция развилась на первом месяце жизни и манифестировалась энтероколитом, гипотрофией и пневмонией. Поражение скелета проявилось в возрасте 3 мес деструкцией лонной кости с внутритазовым абсцессом, что послужило показанием к консультации остеолога. Общая тяжесть состояния ребенка на фоне полиорганных поражений не позволила выполнить радикальное хирургическое лечение. По этой причине были проведены массивная антибактериальная, инфузионная и иммунозаместительная терапия, гемотрансфузии. В результате была достигнута стабилизация состояния ребенка, что позволило поставить вопрос о трансплантации костного мозга, что и было запланировано. Однако острая интеркуррентная инфекция привела к существенной декомпенсации жизненно важных функций и летальному исходу в возрасте 5 мес. Среди больных с ХГБ (рис. 2) первые клинические признаки иммунодефицита во всех 6 случаях в первые месяцы

жизни проявились кишечной инфекцией, распространенными лимфаденитами (периферических, внутригрудных и брюшных лимфатических узлов), пневмонией, гнойничковыми заболеваниями кожи. В двух наблюдениях отмечены семейные случаи заболевания. Костные поражения в 4 случаях представлены обширной деструкцией ребер и их секвестрацией, протекавшей с образованием подкожных гранул и свищей/язв. У 5 детей выявлены распространенные разрушения позвонков, в одном случае локализовавшиеся в краниовертебральной зоне, в трех — на уровне шейно-грудного перехода и еще в одном — в нижнегрудном отделе позвоночника. У 2 пациентов костные поражения также были представлены ограниченной деструкцией бедренных костей и мягких тканей бедра.

Уточнение характера костных поражений у больных ХГБ позволило выявить следующие особенности:

- тяжесть состояния детей определялась, как правило, совокупностью полиорганных поражений при ведущей роли легочной инфильтрации и дыхательной недостаточности. Костные разрушения хотя и развивались одномоментно, множественно, но не преобладали в клинической картине;
- бактериологически из патологического материала разных очагов лишь в 2 случаях выделены микобактерии, в то время как по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР), процесс идентифицировали как смешанный микобактериальный (*M. tuberculosis humanus* + *M. bovis*);
- во всех случаях гистологическое исследование констатировало наличие атипичного гранулематозного воспаления;

Рис. 2. Клинические и лучевые особенности костных поражений у детей с хронической гранулематозной болезнью



Примечание. А — торакальные свищи/язвы, множественные послеоперационные рубцы; Б, В — двусторонние деструкции позвоночных концов ребер с плевро-пульмональными изменениями; Г — деструкции шейно-грудных позвонков с превертебральным абсцессом; Д — деструкция С1 позвонка с базиллярной импрессией.

- у всех пациентов с обширными мягкоткаными гранулемами и свищами процесс характеризовался вторичным бактериально-микотическим инфицированием.

У пациентов с менделеевской предрасположенностью к микобактериозам (недостаточность ИФН γ /ИЛ 12; рис. 3) костные процессы характеризовались мультифокальным поражением длинных и коротких трубчатых костей и тел позвонков. Во всех случаях у детей в первые месяцы жизни отмечался транзиторный кишечный синдром, в то время как костные поражения у 3 пациентов развились во втором полугодии первого или на втором году жизни, а у одного — в возрасте 9 лет после ревакцинации БЦЖ. Особенности костных поражений у детей включали:

- поражения от 3 до 10 отделов скелета, развившиеся одновременно или в динамике (с равной частотой — по 2 наблюдения);
- у всех детей хотя бы из одного костного очага выделены микобактерии, идентифицированные как вакцинный штамм, что однозначно подтверждает БЦЖ-сепсис;
- во всех случаях костные поражения превалировали в клинической картине заболевания;
- ни у одного больного, даже при наличии свищей, не наблюдалось вторичного инфицирования;
- спондилит, выявленный у 3 пациентов, характеризовался многоуровневым поражением позвонков, протекая на каждом уровне в виде моносегментарного поражения одного позвонка.

Необходимо отметить, что у 10 из 12 детей (у 5 — с ХГБ и у 5 — с недостаточностью ИФН γ /ИЛ 12) врожденная компрометация иммунной системы была заподозрена только после того, как у них развились костные поражения, и дети попали в поле зрения детских фтизио-остеологов. При этом на этапах диагностики пациенты неоднократно госпитализировались в отделения детских стационаров различного профиля — гастроэнтероло-

гические, общие соматические, пульмонологические и хирургические.

Консервативная терапия больных первичными иммунодефицитами

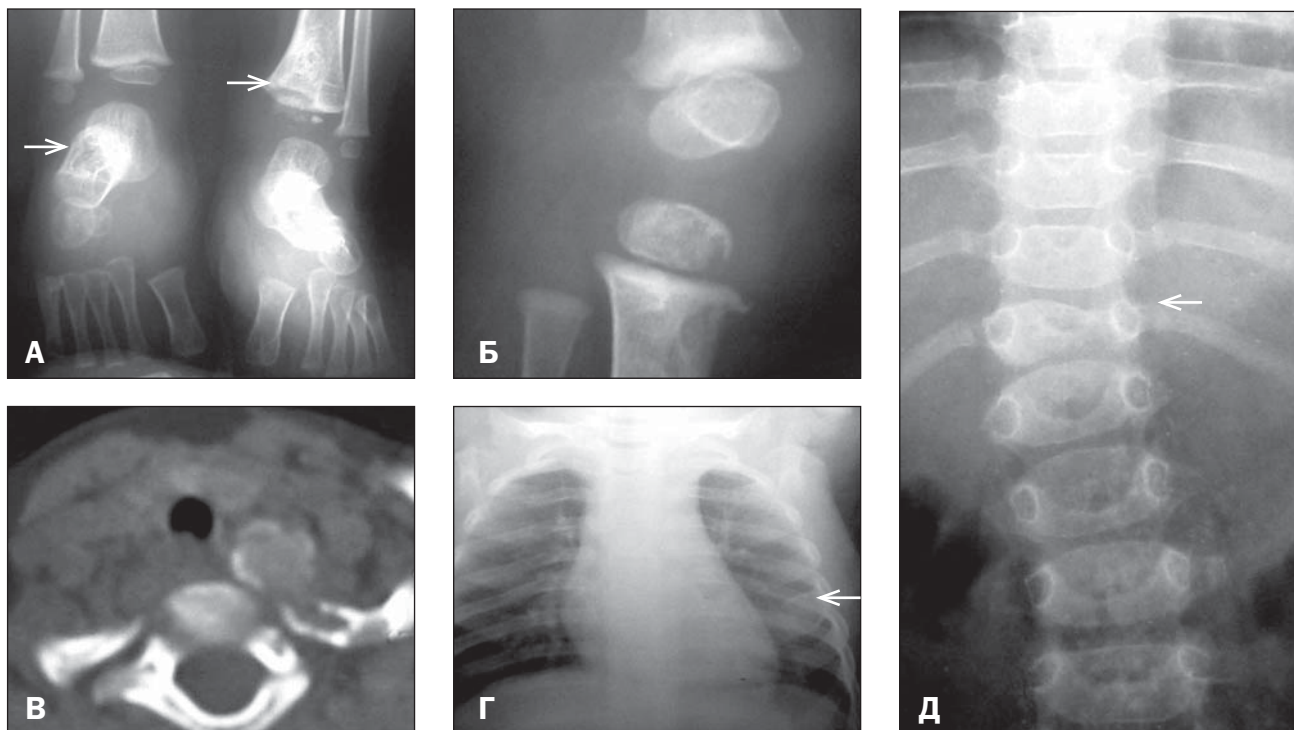
В отличие от стандартных режимов химиотерапии туберкулеза специфическую терапию микобактериальной инфекции у больных с первичным иммунодефицитом проводили противотуберкулезными препаратами в максимальных возрастных дозировках с назначением от 2 до 6 препаратов, индивидуально, с учетом тяжести проявлений и эффективности ранее проводимой терапии. Как правило, специфическая химиотерапия продолжалась непрерывно — от нескольких месяцев до нескольких лет.

У больных ХГБ, ввиду тяжелых неспецифических и микотических инфекций, комплексное лечение всегда проводили с включением постоянной интенсивной антибактериальной, противогрибковой и иммунозаместительной терапии. В остром периоде инфекции дополнительно осуществляли трансфузии гранулоцитарной массы в дозе 15–20 мг/кг массы тела через день. При выраженной специфической лимфопролиферации назначали преднизолон в дозе 2 мг/кг в сутки коротким курсом продолжительностью до 2 нед.

При первичном иммунодефиците с недостаточностью ИФН γ /ИЛ 12 патогенетически обоснованным является назначение препаратов рекомбинантного человеческого интерферона гамма — Инфлаген (Литва), Ингарон (Россия), Иммукин (Германия), с введением препарата через день на протяжении нескольких месяцев.

Эффективность терапии оценивали по уменьшению размера очага поражения, отсутствию прогрессирования и диссеминации процесса, возможности снижения интенсивности специфической терапии. Применяемые схемы терапии согласуются с предлагаемыми экспертами ВОЗ, а также протоколами лечения микобактериозов американского и британского торакальных обществ [14].

Рис. 3. Лучевые признаки костных поражений у ребенка с недостаточностью ИФН γ /ИЛ 12 (всего — 11 костных локализаций процесса)



Примечание. А — поражения правой пяточной и дистального эпиметафиза левой большеберцовой костей, Б — проксимальный эпиметафиз большеберцовой кости, В — первое ребро слева с обызвествленным абсцессом; Г — пятое ребро слева; Д — позвонок Th12.

Хирургическое лечение костных поражений

Особенностью хирургического лечения костных поражений у детей, больных ХГБ, является невозможность в ряде случаев технически выполнить радикальную операцию. Это связано с тяжестью состояния ребенка, полиорганным характером поражения и распространенностью процесса, прежде всего при прорастании гранулемы не только в параоссальные мягкие ткани, но и в подлежащие органы — плевру и легкие [15]. В итоге, выполнить радикальные операции по принятым в хирургии принципам костно-суставного туберкулеза удалось лишь у двух детей. В обоих случаях операция проведена при затихании генерализованного процесса после комплексного консервативного лечения при стабилизации состояния и отграничении местного костного процесса в объеме резекции кости и удалении остаточного ограниченного абсцесса. Еще в одном случае, при хроническом разрушении позвонка С1, проведение инструментального окципитоспондилодеза позволило ликвидировать нестабильность краниовертебральной зоны и уже развившиеся из-за этого неврологические нарушения. У этого же ребенка также выполнено удаление изолированного абсцесса мягких тканей бедра, не связанного с костной патологией.

При прогрессировании гранулемы, развитии наружных торакоплевропульмональных свищей/язв с вторичным инфицированием, не позволявшим провести радикальную операцию (рис. 3А), проводили удаление гранулемы (чаще — частичное), секвестрэктомию, иссечение свища/язвы. Вмешательство носило в большей мере социализирующий характер, уменьшая выраженность патологических синдромов и облегчая уход за ребенком. При недостаточности ИФН γ и ИЛ 12 выполнение радикальных операций не только возможно, но и абсолютно показано, должно проводиться по мере выявления костных очагов и, при наличии показаний, завершаться пластическим замещением операционных дефектов.

Результаты комплексного лечения

Из 6 детей с ХГБ в настоящее время нами наблюдаются 3 пациента. Состояние у одного из них расценивается как стойкая ремиссия (длительность наблюдения без обострений — около 4 лет). Еще у 2 детей (в одном случае — с поражениями краниовертебральной зоны,

лимфатических узлов и мягких тканей бедра, во втором — нижнегрудного отдела позвоночника и ребер) длительность клинической ремиссии составляет 3 и 2 года, соответственно. Три ребенка умерли на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности.

Стойкое излечение и отсутствие рецидивов заболевания на протяжении 4 лет в результате комплексного лечения, включавшего радикальные операции на 11 костных очагах, достигнуто у 1 ребенка с недостаточностью ИФН γ и ИЛ 12. Еще 4 ребенка постоянно наблюдаются нами и оперируются ввиду периодических рецидивов и обострений процесса. Один из них на протяжении 10 лет перенес 18 операций в связи с обострениями костных процессов и появлением новых очагов деструкции.

Заключение

Деструктивные костные поражения у детей с врожденными дефектами иммунной системы представляют сложную междисциплинарную клинко-диагностическую, терапевтическую, хирургическую и социальную проблему. Редкость заболевания, разнообразие клинических проявлений, неопределенный прогноз требуют выработки алгоритма диагностики, основным звеном которой является верификация варианта первичного иммунодефицита и назначение соответствующего комплексного лечения. При ХГБ хирургическое вмешательство на костных очагах в основном направлено на уменьшение выраженности интоксикационного синдрома, ликвидацию обширных свищей/язв и облегчение ухода за ребенком. При иммунодефиците с развитием микобактериозов радикально-восстановительные операции могут проводиться многократно, по мере возникновения новых очагов деструкции, обеспечивая достаточно хорошую социальную адаптацию ребенка. Принципиальными компонентами лечения микобактериальных поражений у больных первичным иммунодефицитом являются индивидуальные режимы химиотерапии с назначением противотуберкулезных препаратов в высоких дозировках (в ряде случаев — пожизненно), дифференцированная (в зависимости от варианта иммунодефицита) обязательная иммунозаместительная терапия, а для больных хронической гранулематозной болезнью — длительная и массивная неспецифическая антибактериальная и антимикотическая терапия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Primary Immunodeficiency diseases: report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies // Clin. Exp. Immunol. — 1999; 118: 1–23.
2. Hugosson C., Harfi H. et al. Disseminated BCG-osteomyelitis in congenital immunodeficiency // Pediatr. Radiol. — 1991; 21: 384–385.
3. Abramowsky C., Gonzalez B., Sorensen R. U. et al. Disseminated Calmette-Guerin infections in patients with primary immunodeficiencies // Am. J. Clin. Pathol. — 1993; 100: 52–56.
4. Romanus V., Fasth A., Tordai P. et al. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden // Acta Paediatr. — 1993; 82: 1043–1052.
5. Reichenbach J., Rosenzweig S., Holland S., Casanova J.-L. Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. — 2001; 1: 503–511.
6. Fisch P., Millner M., Muller S. M., Wahn U. Expansion of gamma delta T cells in an infant with severe combined immunodeficiency syndrome after disseminated BCG infection and bone marrow transplantation // J. Allergy Clin. Immunol. — 1999; 103: 1218–1219.
7. Hyderman R. S., Morgan G., Levinsky R. J. et al. Successful bone marrow transplantation and treatment of BCG infection in two patients with severe combined immunodeficiency // Eur. J. Pediatr. — 1991; 150: 477–480.
8. Minegishi M., Tsuchiya S., Imaizumi M. et al. Successful transplantation of soy bean agglutinin-fractionated, histoincompatible,

maternal marrow in a patient with severe combined immunodeficiency and BCG infection // Eur. J. Pediatr. — 1985; 143: 291–294.

9. Gonzalez B., Moreno S., Burdach R. et al. Clinical presentations of Calmette-Guerin infections in patients with immunodeficiency syndromes // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1989; 8: 201–206.

10. Гомес Пагола Лиана. Первичные иммунодефицитные состояния с преимущественной недостаточностью клеточного иммунитета: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1992. — С. 191–193, 264.

11. Casanova J.-L. Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man // Swiss Med. Wkly. — 2001; 131: 445–454.

12. Малярова Е. Ю., Галкина Е. В., Мушкин А. Ю. и др. Генерализованные микобактериальные процессы с поражением скелета при первичных иммунодефицитах / Сб. материалов науч.-практ. конф. ПАМН и ЦНИИТ. — М., 2009. — С. 191–195.

13. Малярова Е. Ю., Мушкин А. Ю., Коваленко К. Н., Кондратенко И. В. Лечение множественных костных поражений у ребенка с генерализованной BCG-инфекцией // Проблемы туберкулеза. — 2005; 11: 34–36.

14. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society 2000. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice // Thorax. — 2000; 55 (11): 887–901.

15. Moskaluk C. A., Pogrebnik H. W., Pass H. I. et al. Surgical pathology of the lung in chronic granulomatous disease // Am. J. Clin. Pathol. — 1994; 102 (5): 684–691.

Т.Е. Тюлькова¹, А.С. Корначев²

¹ Тюменская государственная медицинская академия

² Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии

Прогнозирование перехода латентной туберкулезной инфекции в клинически манифестную форму у детей с выраженным туберкулиновым проб или гиперергической реакцией на туберкулин

Контактная информация:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры туберкулеза ТюмГМА

Адрес: 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54, тел.: (3452) 20-21-97, e-mail: tulkova2006@rambler.ru

Статья поступила: 28.12.2010 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

Изменение чувствительности к туберкулину свидетельствует об инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) и высоком риске развития клинически выраженного туберкулеза. Вместе с тем, для включения пациентов в группу диспансерного наблюдения фтизиатрами необходима интегральная оценка состояния противоинфекционного иммунитета с применением объективных критериев. **Цель исследования:** изучить прогностическую ценность факторов риска развития клинически выраженного туберкулеза у детей с измененной туберкулиновой чувствительностью. **Методы:** в исследование включали детей с выраженным туберкулиновым проб или гиперергической реакцией на туберкулин (размер папулы ≥ 17 мм). Риск развития туберкулеза определяли на основании данных многофакторного моделирования. Превентивная химиотерапия (изониазид или его комбинация с пиразинамидом) проведена всем пациентам высокого риска (1-й группа, $n = 29$), родители всех детей с низким риском развития туберкулеза (2-я группа, $n = 20$) от приема противотуберкулезных препаратов отказались. **Результаты:** изменение туберкулиновой чувствительности (размера папулы) в результате диспансеризации (через 12 мес) у детей в сравниваемых группах было одинаковым — разница средних для детей высокого риска составила 3,2 мм (95% ДИ 0,7–5,7), для детей низкого риска — 2,4 мм (95% ДИ 0,1–4,7). При постановке на учет рентгенологические изменения в легких (усиление сосудистого рисунка, гипоплазия легочной артерии, утолщение плевры, кальцинаты) были обнаружены у 6 (21%) пациентов группы высокого риска. При повторном обследовании (через 12 мес) кальцинаты во внутригрудных лимфоузлах были обнаружены еще у одного пациента этой группы. **Заключение:** прогностические критерии риска развития туберкулеза при инфицировании МБТ являются объективным свидетельством необходимости проведения превентивной терапии. При их отсутствии следует продолжить наблюдение детей в общей лечебной сети.

Ключевые слова: дети, туберкулез, иммунная система, диагностика, химиотерапия.

65

T.Ye. Tyulkova¹, A.S. Kornachyov²

¹ Tyumen State Medical Academy

² Tyumen Scientific Center of Regional Infectious Pathology

Prediction of transition of latent tuberculosis in clinically significant form in children with turn of tuberculin tests or hyper reaction to tuberculin

Change of tolerance to the tuberculin is the predictor of the infection with *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) and high risk of clinically significant tuberculosis. Besides, phthisiatrists need integral objective criteria for the estimation of anti-infectious immunity. **Objective:** to evaluate prognostic value of risk factors of clinically significant tuberculosis development in children with changed tolerance to tuberculin. **Methods:** the study included children with turn of tuberculin test or hyper reaction to the tuberculin (the size of papule must be ≥ 17 mm). The risk of tuberculosis development was estimated by multifactorial modeling. All patients from high risk group ($n = 29$) received preventive chemotherapy (isoniazid or its combination with pyrazinamide), parents of all children with low risk of tuberculosis ($n = 20$) refused anti-tuberculosis treatment. **Results:** changes of tolerance to tuberculin and the size of papule were equal in both groups: mean difference for children with high risk is 3.2 mm (95% CI 0.7–5.7), for children with low risk — 2.4 mm (95% CI 0.1–4.7). At the time of first examination, X-ray changes in lungs (intensification of vascular reflection, hypoplasia of pulmonary artery, thickening of pleura, presence of calcified focuses) were detected in 6 (21%) patients from high risk group. Repeated examination was performed in 12 months. Calcified focuses in intrathoracic lymphonodules were revealed in another one child from this group. **Conclusion:** prognostic criteria of tuberculosis show objective need of preventive treatment. In case of absence of these criteria further observation of children by general practitioners is recommended.

Key words: children, tuberculosis, immune system, diagnostics, chemotherapy.

Ранняя диагностика туберкулезной инфекции означает выявление болезни на доклиническом этапе, т.е. в ее латентном периоде. В консенсусе, опубликованном TB NET (A Tuberculosis Network European Trials Group, 2009), термин латентной туберкулезной инфекции (LBTI) рекомендовано употреблять в отношении пациентов, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) без клинических и других симптомов активности болезни. Ранее это состояние диагностировалось по совокупности данных туберкулиновых проб, рентгенодиагностики и результатов параклинического обследования [1, 2]. В связи с изменившимися условиями жизни — вакцинацией БЦЖ в периоде новорожденности, увеличением распространенности сопутствующей патологии, в том числе аллергических заболеваний, туберкулинодиагностика уступает свое место [3–5]. Определение инфицирования МБТ с помощью Диаскинтеста позволяет достоверно провести дифференциальную диагностику с поствакцинальной аллергией [6], выявить период ранней туберкулезной инфекции и назначить превентивную химиотерапию.

G. Rook и A. Zumla (2001) предлагали рассматривать персистенцию жизнеспособных МБТ на протяжении всей жизни в зараженном организме не только с позиций микроорганизма (обнаруживая возбудителя), но и макроорганизма (определяя угрозу развития заболевания при снижении противоинфекционной резистентности) [7]. Инфицирование МБТ иммунокомпрометированного организма с большей вероятностью может перейти в клинически выраженное заболевание [8, 9]. Это мнение получило подтверждение в ряде работ по созданию прогностических критериев перехода латентной туберкулезной инфекции в клинически манифестную форму заболевания [10–12].

Целью настоящего исследования явилось изучение прогностической ценности критериев ранней диагностики клинически выраженного туберкулеза у детей с измененной туберкулиновой чувствительностью (выражом туберкулиновых проб или гиперергической реакцией на туберкулин).

МЕТОДЫ

Место проведения

Исследование проведено в 2008–2009 гг. на базе Областного противотуберкулезного диспансера (Тюмень) и противотуберкулезного санатория «Верхний Бор» (Тюмень).

Участники исследования

В исследование включены дети и подростки с выражом туберкулиновых проб или гиперергической реакцией на туберкулин (размер папулы ≥ 17 мм), находившиеся в течение 12 мес в VI группе диспансерного наблюдения у фтизиатра. Выраж туберкулиновых проб регистрировался при переходе ранее отрицательных реакций в положительные и/или нарастании туберкулиновой чувствительности (размера папулы) за год ≥ 6 мм [13].

Обследование

Всем проведены клиническое, параклиническое, рентгенологическое и бактериологическое (по показаниям) обследования для исключения туберкулеза органов дыхания. Проанализированы истории развития детей (ф. 112) за последние 12 мес до взятия их в группу диспансерного учета, выделены состояния/заболевания, характеризующие преморбидный фон. К сопутствующей патологии отнесены заболевания неинфекционной и неаллергической природы (диффузное увеличение щитовидной железы,

вегетовисцеральные дисфункции, хронический гастрит, ожирение, эпилепсия), диагностированные педиатрами и узкими специалистами.

До начала этиотропной терапии проведена оценка следующих иммунологических показателей:

- экспрессии рецепторов к липополисахаридам на мембранах моноцитов (CD14+) с помощью моноклональных антител (Сорбент ЛТД, Москва) на проточном цитофлуориметре (FACScan);
- уровня общего иммуноглобулина (Ig) класса Е — иммуноферментным анализом (реактивы ООО «Хема-Медика», Россия);
- уровня кортизола — иммуноферментным анализом на полистероловых планшетах, покрытых поликлональными антителами к кортизолу;
- количества низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК — 7,5%) — методом преципитации;
- биоцидной активности фагоцитов в спонтанном тесте восстановления нитросинего тетразолия (NST СП).

Разрешение на иммунологическое исследование было получено от всех родителей.

Прогностические критерии и группы риска

С учетом результатов иммунологических тестов и применения дискриминантного анализа была получена формула иммунологического скрининга [10–12]. С ее помощью сформулированы объективные критерии риска развития клинически выраженного туберкулеза, требующего проведения превентивной химиотерапии. Применение прогностических критериев в виде формулы иммунологического скрининга позволяло дифференцировать туберкулиновую чувствительность как результат истинного инфицирования МБТ с возможным риском развития заболевания от повышенной кожной реактивности на любой раздражитель, в т.ч. у пациентов с сопутствующей патологией. Другими словами, прогностические критерии позволяли минимизировать число ложноположительных реакций. Чувствительность формулы иммунологического скрининга при выделении двух групп риска (высокого/низкого) составила 84%, специфичность — 81% [10, 11]. Результаты исследования заносили в таблицу (табл. 1). В 1-м столбце представлены показатели, которые характеризовали противоинфекционный иммунитет, в том числе противотуберкулезный. Во 2 и 3-м — коэффициенты для групп, оценивающие наличие высокого (2-й столбец) или низкого риска развития туберкулеза (3-й столбец). Прогнозируемая принадлежность пациента рассчитывалась путем перемножения коэффициентов 2 и 3-го столбцов на данные пациента (4-й столбец) с автоматическим занесением их в 5 и 6-й столбцы, соответственно. Итогом была сумма баллов в последних двух столбцах.

По максимальному значению суммы баллов в формуле иммунологического скрининга пациента определяли в группу с наличием высокого (5-й столбец) или низкого риска развития туберкулеза (6-й столбец). Расчет суммы баллов производился путем математических действий, «зашитых» в таблицу Excel. Формула для значения в 5-м столбце, характерного для лиц с высоким риском развития туберкулеза, выглядела следующим образом: $(CD14+*1,088) + (NST\ СП*0,065) + (ЦИК\ 7,5\%*0,085) + (IgE*0,007) + (кортизол*0,009) + (-54,628)$; в случае низкого риска для значения в 6-м столбце: $(CD14+*1,033) + (NST\ СП*0,100) + (ЦИК\ 7,5\%*0,051) + (IgE*0,004) + (кортизол*0,006) + (-44,105)$. При получении двух цифр в виде суммы баллов в 5 и 6-м столбцах (см. табл. 1) опре-

Таблица 1. Формула иммунологического скрининга и пример оценки риска развития туберкулеза

Показатели	Коэффициенты		Данные пациента	Прогноз пациента	
	Высокий риск	Низкий риск		Высокий риск	Низкий риск
1	2	3	4	5	6
CD14+, %	1,088	1,033	95,2	103,577	98,349
NST СП, %	-0,065	-0,100	48	-3,117	-4,810
ЦИК 7,5%, усл. ед. опт. пл.	0,085	0,051	145	12,264	7,347
Ig E, ME/мл	0,007	0,004	9	0,066	0,038
Кортизол, нмоль/л	0,009	0,006	353	3,318	2,281
Константа	-54,628	-44,105		-54,628	-44,105
Сумма баллов				61,473	59,100

деляли их как классифицирующие переменные. Далее рассчитывали разность этих переменных, вычитая из 1-й цифры 2-ю. Положительное значение разности указывает на высокий риск развития туберкулеза, отрицательное значение — на низкий риск.

Медицинское вмешательство

При высоком риске развития туберкулеза (1-я группа) пациенту рекомендовалось наблюдение фтизиатром с проведением 3-месячной превентивной химиотерапии. Назначали изониазид (5–7 мг/кг) или комбинацию изониазида (5–7 мг/кг) и пиразинамида (20 мг/кг) [13]. При низком риске (2-я группа) детям рекомендовалось наблюдение педиатром в поликлинике по месту жительства. Родители всех детей группы низкого риска на основании рекомендаций фтизиатра и/или иммунолога от приема противотуберкулезных препаратов отказались.

Статистический анализ

Статистическая обработка материалов исследования выполнена с помощью пакета программ SPSS 14.0 (SPSS Inc, США). В работе использовались два вида данных: дискретные (типа да/нет) и интервальные (количественные показатели). Различия интервальных переменных в независимых выборках анализировали с помощью двухвыборочного *t*-критерия Стьюдента с поправкой на неравенство дисперсий по Levene. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Величину различий оценивали путем расчета разности средних и определения 95% доверительного интервала (ДИ). Если ДИ этой разности не содержал внутри себя 0, то гипотеза о равенстве средних отвергалась. Сравнение дискретных признаков выполнено с помощью таблиц сопряженности с применением критерия Пирсона χ^2 или точного критерия Фишера (двустороннего) при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 < 5$. Для определения вероятности наступления события рассчитывали отношение шансов (ОШ) и соответствующий 95% ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 49 детей с виражом туберкулиновых проб или гиперергической реакцией на туберкулин. Из их числа, по данным прогностических критериев (см. табл. 1), высокий риск развития туберкулеза определен у 29 детей (1-я группа), низкий — у 20 (2-я группа). Дети указанных групп были сопоставимы по возрасту (средний возраст составил $12,7 \pm 2,3$ и $12,8 \pm 1,6$ лет,

соответственно; $p = 0,892$) и полу — девочек в 1-й группе было 14 (48%), во 2-й — 8 (40%; $p = 0,926$).

Средние значения прогностических признаков у детей в сравниваемых группах представлены в табл. 2. Статистически значимые различия кроме разности классифицирующих переменных, положенных в основу формирования групп риска, были обнаружены при сравнении концентрации мелкомолекулярных иммунных комплексов (7,5% ЦИК) и сывороточного уровня общего IgE.

Средние размеры папулы после проведения туберкулиновых проб, результаты которых послужили основанием для взятия детей на учет фтизиатром, в 1-й группе составили $15,2 \pm 4,3$ мм, что было сопоставимо с аналогичным показателем у пациентов 2-й группы — $14,4 \pm 4,7$ мм ($p = 0,445$). При снятии с учета (через 12 мес) средний размер папул у детей 1-й и 2-й групп также не различался ($12,0 \pm 4,3$ и $12,0 \pm 2,4$ мм, соответственно; $p = 0,970$). По сравнению с исходным показателем уменьшение размеров папулы через 12 мес отмечено как в 1-й группе — разница средних 3,2 мм (95% ДИ 0,7–5,7; $p = 0,014$), так и во 2-й — до 2,4 мм (95% ДИ 0,1–4,7; $p = 0,041$).

При сравнении пациентов в изучаемых группах по клинико-анамнестическим и эпидемиологическим признакам, различий зафиксировано не было (табл. 3). Контакт с больным туберкулезом был зафиксирован у одинакового числа детей в сравниваемых группах. Среди детей 1-й группы регистрировались контакты семейные, родственные и с больным соседом (по 3 случая каждого). Во 2-й группе контакт отмечался только с соседями, то есть не являлся таким же тесным и постоянным, как семейный и/или родственный.

Особого внимания заслуживал факт обнаружения рентгенологических изменений при постановке на учет у 6 из 29 пациентов (21%) 1-й группы. У 3 детей из 6 выявлено усиление сосудистого рисунка, в единичных случаях — гипоплазия легочной артерии, утолщение плевры, кальцинаты. У пациентов 2-й группы каких-либо изменений по результатам рентгенологического обследования обнаружено не было.

При повторном обследовании через 12 мес диспансерного наблюдения в 1-й группе обнаружен еще один пациент, у которого появились кальцинаты во внутригрудных лимфоузлах. Учитывая гиперергическую реакцию на туберкулин, семейный контакт и данные рентгенологического обследования, у ребенка диагностирован туберкулез внутригрудных лимфоузлов, фаза кальцинации. У детей во 2-й группе развитие туберкулеза зафиксировано не было.

Таблица 2. Прогностические признаки у детей в сравниваемых группах

Прогностические критерии	1-я группа	2-я группа	Разность средних (95% ДИ)	p
Разность классифицирующих переменных*	2,90 ± 2,25	-1,18 ± 0,87	4,08 (3,15–5,01)	0,001
7,5% ЦИК, усл. ед. опт. пл.	196 ± 68	99 ± 27	97 (69–125)	0,001
IgE, МЕ/мл	196 ± 199	106 ± 83	91 (7–175)	0,05
Кортизол, нмоль/л	535 ± 228	450 ± 163	85 (-34–205)	0,157
CD14, %	77 ± 9	74 ± 7	3 (-1–8)	0,171
NST СП, %	10,6 ± 9,6	8,0 ± 6,9	2,6 (-2,4–7,6)	0,305

Примечание. * — расчетный показатель, характеризующий риск развития туберкулеза.

Таблица 3. Прогностическое значение патологических состояний/заболеваний в оценке риска развития туберкулеза у детей с измененной туберкулиновой чувствительностью

Патологические состояния/заболевания	Частота обнаружения, абс. (%)		ОШ (95% ДИ)*
	1-я группа	2-я группа	
Инфекции кожи и подкожной клетчатки	6 (20)	8 (40)	0,39 (0,11–1,39)
Грибковое поражение кожи и слизистых	1 (3)	1 (5)	0,68 (0,04–11,53)
Стоматит	3 (10)	2 (10)	1,04 (0,16–6,86)
Рецидивирующий бронхит	0	1 (5)	–
Пневмонии	0	1 (5)	–
Поражение мочевыделительной системы	1 (3)	1 (5)	0,68 (0,04–11,53)
Дисбиоз кишечника	4 (14)	2 (10)	1,44 (0,24–8,73)
Респираторные заболевания без осложнений	9 (31)	7 (35)	0,84 (0,25–2,80)
Респираторные заболевания с осложнениями (отит, синусит)	5 (17)	3 (15)	1,18 (0,25–5,62)
Атопический дерматит	3 (10)	4 (20)	0,46 (0,09–2,34)
Бронхиальная астма	1 (3)	2 (10)	0,32 (0,03–3,81)
Ревматоидный артрит	0	1 (5)	–
Сопутствующая патология	19 (65)	9 (45)	2,32 (0,72–7,46)
Контакт с больным туберкулезом	9 (31)	8 (40)	0,68 (0,21–2,22)

Примечание. * — состояние/заболевание в 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов обеих групп риска туберкулиновая чувствительность в начале и конце диспансерного наблюдения не различалась. Это не позволило определить вероятность манифестации клинически выраженного туберкулеза по данным скрининговой туберкулинодиагностики, которая является основой для формирования групп риска по развитию туберкулеза [13]. Результаты туберкулиновых проб рекомендуется использовать и при оценке эффективности превентивной химиотерапии [13]. В нашем исследовании за период 12-месячной диспансеризации динамика туберкулиновых проб отмечалась у детей в обеих группах, несмотря на то, что во 2-й группе родители отказались от назначения противотуберкулезных препаратов. В этой связи можно предположить, что невозможно оценивать объем реабилитационных мероприятий и их эффективность, ориентируясь только на туберкулиновую реакцию. Определить латентный период туберкулезной инфекции, а не ложноположительные пробы вследствие дру-

гих причин, у лиц с виражом туберкулиновых проб или гиперергической реакцией на туберкулин не представлялось возможным и с учетом преморбидного фона [5, 6]. Спектр инфекционной и аллергической, а также другой сопутствующей патологии не различался в сформированных нами группах, то есть отягощенный преморбидный фон не являлся «маской» или предтечей туберкулезной инфекции.

Развитие туберкулезной инфекции у детей и подростков невозможно без контакта с больным туберкулезом [2]. Для развития инфекции необходим возбудитель в достаточном количестве с достаточной вирулентностью. У большого числа детей, взятых под наблюдение фтизиатром по данным туберкулинодиагностики, контакт не установлен. В таких случаях возможны случайные встречи, но для развития инфекции при этом требовались бы дополнительные условия — массивность выделения возбудителя больным или другие причины, приводящие к снижению противотуберкулезной защиты [14]. Косвенным показателем инфекционной нагрузки за счет МБТ, учитывая

вираж туберкулиновых проб или гиперергию, явилась концентрация кортизола. Уровень его не имел статистических различий между группами. По данным прогностических критериев следовало, что доза МБТ и/или вирулентность настолько малы, что иммунная система была способна контролировать инфекцию, предупреждая развитие заболевания.

Среди иммунологических данных, положенных в основу формирования прогностических критериев, различия групп детей с высоким и низким риском касались уровня мелкомолекулярных иммунных комплексов, состоящих из комплекса антиген-антитело. При условии, что уровень антигена не отличался среди пациентов 1-й и 2-й групп, следовало, что различия формировались за счет второго компонента этого комплекса — антитела. Другим показателем активности гуморального звена явилась концентрация общего IgE, которая была выше у детей 1-й группы. При туберкулезе активность гуморального звена не является ведущей и может способствовать распространению инфекции [9]. Наоборот, эффективный противотуберкулезный иммунитет (противотуберкулезный) обеспечивает «первая линия обороны» — фагоцитарное звено [8], отражением активности которого являлись уровень рецепторов CD14+ на моноцитах и результаты NST СП. Однако различий в величине указанных показателей у детей в сравниваемых группах обнаружены не были.

Принимая во внимание полученные данные, можно предположить, что латентная туберкулезная инфекция — это состояние, характеризующееся не только отсутствием клинко-рентгенологических проявлений болезни, но также и наличием лабораторных признаков иммунодефицитного состояния. Именно эти признаки явились объективными критериями риска развития туберкулеза и, как результат, включения ребенка в группу диспансерного наблюдения и назначения превентивной химиотерапии. Выявление только одного больного туберкулезом в фазе кальцинации внутригрудных узлов на этапе снятия с учета представлялось хорошим результатом

диспансеризации [13]. У этого пациента при взятии на учет изменения в легких были настолько малы, что не обнаруживались доступными методами лучевой диагностики на данном этапе, тогда как прогностические критерии зафиксировали изменения в иммунном статусе, определив принадлежность этого пациента к группе высокого риска. В подобных случаях следует также проводить у пациентов компьютерное обследование органов грудной клетки. Это позволит диагностировать локальные формы туберкулеза уже на ранних этапах развития болезни и объективно подходить к проведению превентивной химиотерапии. Вместе с тем, расширение показаний для проведения компьютерной томографии увеличивало бы радиационную нагрузку на население, что нецелесообразно. Оптимально сузить показания для уточняющего компьютерного обследования, основываясь на результатах иммунологического обследования и выявлении объективных критериев риска развития туберкулеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время очевидна потребность в объективных критериях оценки риска развития туберкулезной инфекции у детей с виражом туберкулиновых проб или гиперергической реакцией на туберкулин. Реакцию Манту следует расценивать как косвенный показатель, оценивающий состояние иммунной защиты организма. В качестве дополнения (а также как альтернатива при аллергической реакции на туберкулин или диагностикум, используемый при проведении Диаскинтеста) может быть рекомендовано иммунологическое обследование ребенка с определением риска развития туберкулеза. При определении высокого риска с учетом иммунологических критериев можно убедительно рекомендовать детям и подросткам прием противотуберкулезных препаратов и компьютерное обследование органов грудной клетки. При низком риске развития туберкулеза следует продолжить наблюдение детей и подростков в общей лечебной сети.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neurenberger E., Bishal W.R., Grosse J.H. Latent tuberculosis infection. *Seminars in Resp. and Critic* // *Care Med.* — 2004; 25 (3): 317–336.
2. Sitona M. The latent tuberculosis infection among household contacts of newly diagnosed patients with sputum-positive pulmonary tuberculosis // *Europ. Resp. J.* — 2003; 22 (Suppl. 45): 937.
3. Manuel O., Humar D. QuantiFERON-TB-Gold assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection // *Thorax.* — 2008; 63 (11): 1439–1446.
4. Meier T., Eulenbruch H.P., Wrighton-Smith P. et al. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2005; 24: 529–536.
5. Лебедева Л.В., Грачева С.Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза у детей // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* — 2007; 1: 5–9.
6. Аксенова В.А., Клевню Н.И., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н. Диаскинтест при оценке активности туберкулеза у детей и подростков // *Туберкулез и болезни легких.* — 2009; 10: 13–16.
7. Rook G.A., Zumla A. Advances in the immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2001; 7: 116–123.
8. Кноринг Б.Е., Фрейдлин И.С., Симбирцев А.С. и др. Характер специфического иммунного ответа и продукция цитокинов моно-

нуклеарами крови больных разными формами туберкулеза легких // *Медицинская иммунология.* — 2001; 3 (1): 61–68.

9. Lagrange P.H., Wargnier A., Herrmann S.J. The immune responses in tuberculosis: Role for pathogenesis, diagnosis and prevention // *Pediat. Pulmonol.* — 1999; 8: 136–139.

10. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев Ю.П. и др. Прогностические критерии перехода латентного туберкулеза в клинически выраженный // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* — 2008; 7: 29–35.

11. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Голубев Д.Н. и др. Иммунологический скрининг и алгоритм выбора групп риска детей и подростков с измененной туберкулиновой чувствительностью для проведения специфической химиопрофилактики туберкулеза/Методические рекомендации. — Екатеринбург, 2010. — 27 с.

12. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев Ю.П. и др. Патент на изобретение № 2399055 «Способ диагностики туберкулезной инфекции» (заявка № 2008112771/15 (013813) от 31.03.2008 г.; опубликовано 10.09.2010; Бюл. № 25).

13. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 109 от 21.03.03 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». — М., 2003.

14. Фирсова В.А. Туберкулез у подростков. — М., 2010. — 224 с.

Л.В. Слогоцкая¹, Я.А. Кочетков¹, О.Ю. Сенчихина²

¹ Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом

² Противотуберкулезный диспансер № 18, Москва

Эффективность нового кожного теста (Диаскинтест) при выявлении инфицированных и заболевших подростков среди контактировавших с больными туберкулезом

Контактная информация:

Слогоцкая Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая научно-клиническим отделом Московского центра борьбы с туберкулезом

Адрес: 107014, Москва, ул. Строммынка, д. 10, тел.: (499) 268-67-94, e-mail: lyu186@yandex.ru

Статья поступила: 18.05.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

70

Кожная туберкулиновая проба Манту широко применяется для выявления латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). Однако из-за низкой специфичности пробы (высокой частоты ложноположительных реакций, которые объясняются перекрестной сенсibilизацией с вакцинным штаммом *Mycobacterium bovis* BCG) возникают трудности в интерпретации ее результатов. Новый метод диагностики ЛТИ и активного туберкулеза — Диаскинтест содержит белки CFP 10 и ESAT 6, которые отсутствуют в геноме *M. bovis* BCG и в большинстве нетуберкулезных микобактерий. В статье представлены результаты изучения диагностической ценности Диаскинтеста (0,2 мкг/0,1 мл) и пробы Манту (с 2 ТЕ ППД-Л) у подростков из контакта с больными туберкулезом бактериовыделителями. В двух колледжах было обследовано 143 подростка, всем проведен Диаскинтест, 131 — проба Манту, всем — рентгенологическое исследование, включая компьютерную томографию. Диаскинтест продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность в диагностике туберкулеза среди близких контактов с больными бактериовыделителями. Положительная реакция Манту обнаружена у 77,9% (102/131) обследованных, положительный Диаскинтест — у 5,6% (8/143). Применение Диаскинтеста позволило диагностировать 5 случаев туберкулеза и 3 — ЛТИ.

Ключевые слова: подростки, туберкулез, реакция Манту, Диаскинтест, диагностика.

Известно, что лица, близко контактирующие с больными туберкулезом бактериовыделителями, чаще остальных подвержены заболеванию [1–3]. Своевременное выявление туберкулеза — первоочередная задача, направ-

ленная на снижение заболеваемости. Отслеживанием контактов, проведением исследований для раннего выявления туберкулеза или инфицирования в основном занимаются в странах с низкой заболеваемостью

L.V. Slogotskaya¹, Ya.A. Kochetkov¹, O.Yu. Senchikhina²

¹ Moscow City Scientific-Practical Center of Tuberculosis Control

² Anti-Tuberculosis Clinic № 18, Moscow

Effectiveness of new skin test (Diaskintest) in revelation of infected adolescents who had a contact with patients with tuberculosis

Skin tuberculin Mantoux test is widely used for the revelation of latent tuberculosis infection (LTI). Low specificity of the test (high rate of false-positive reactions due to the cross-sensitizing to vaccine strain *Mycobacterium bovis* BCG) results in difficulties in its interpretation. New method of LTI and active tuberculosis diagnostics is Diaskintest; it contains proteins CFP 10 and ESAT 6 which are absent in genome of *M. bovis* BCG and in most non-tuberculosis mycobacteria. The article presents results of a study of diagnostic value of Diaskintest (0.2 mkg/0.1 ml) and Mantoux test (with 2 TU PPD-L) in adolescents who had contacted with patients with tuberculosis. 143 adolescents from 2 colleges were examined, Diaskintest was performed in all of them, Mantoux test — in 131 patients, X-ray imaging including computer tomography — in all patients. Diaskintest demonstrated high sensitivity and specificity in diagnostics of tuberculosis in adolescents who had a contact with infected persons. 77.9% had positive Mantoux test (102/131), 5.6% — positive Diaskintest (8/143). Diaskintest revealed 5 cases of tuberculosis and 3 cases of LTI.

Key words: adolescents, tuberculosis, Mantoux test, Diaskintest, diagnostics.

туберкулезом. Одно из направлений программ по контролю над туберкулезом в этих регионах — выявление и оценка состояния лиц, контактировавших с больными легочной формой туберкулеза с акцентом на домашние бытовые контакты (далее по тексту — отслеживание контактных лиц) [4]. Благодаря этому возможна профилактика активных форм заболевания путем лечения латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), проявляющейся только положительными иммунологическими тестами. Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (US Centers for Disease Control and Prevention), именно обследование контактных лиц сыграло важную роль в снижении (~44%) заболеваемости туберкулезом в США в период 1993–2004 гг. [4].

В странах с высокой заболеваемостью все силы здравоохранения брошены на лечение активных форм туберкулеза. Кроме того, отслеживание контактных лиц для выявления ЛТИ ограничено вследствие того, что диагностические критерии заболевания в странах с низким уровнем дохода населения не стандартизованы, и лечение, как правило, не проводится [3]. В существующих международных рекомендациях в странах с высокой заболеваемостью профилактика изониазидом рекомендована только для детей в возрасте до 5 лет, которые контактировали с больными [3, 5].

В систематическом обзоре литературы, опубликованной на английском языке в 1953–2004 гг., авторы оценили целесообразность обследования лиц, имевших бытовой домашний контакт с больными туберкулезом [6]. В целом среди всех обследованных контактных лиц туберкулез выявлен в 4,5% случаев, ЛТИ — в 51,4%. Данные результаты свидетельствуют о том, что отслеживание контактных лиц заслуживает серьезного внимания к ранней диагностике и уменьшению распространения туберкулеза в регионах с высокой заболеваемостью. Несомненно, что близкие лица входят в группу риска заражения туберкулезом [7], но большинство вторичных случаев болезни в регионах с высокой заболеваемостью обнаруживаются за пределами исследований таких контактов [8]. Во всех исследованиях проводили пробу Манту, чаще диагноз ЛТИ ставился лицам с диаметром папулы более 10 мм.

В России контактные с больными туберкулезом лица подлежат наблюдению в IV группе диспансерного учета противотуберкулезного диспансера; дети и подростки должны получать химиопрофилактику при отрицательных реакциях Манту и превентивную терапию — в случае инфицирования [9]. Несмотря на то, что подавляющее число детей (по данным отчета) подвергались химиотерапии, показатель заболеваемости туберкулезом детей и подростков в 2008 г. составил 330,3 и 546,0 на 100 тыс. находившихся в контакте, что превышает общие показатели заболеваемости, соответственно, в 21 и 16 раз. Данные по заболеваемости туберкулезом подростков из бытового контакта с бактериовыделителями составили 888,3 (общий показатель — 34,3 на 100 тыс. подросткового населения) [10].

В Москве в 2009 г. показатель заболеваемости детей и подростков на 100 тыс. лиц, находившихся в контакте с бактериовыделителями, составил 209,0, что почти в 10 раз выше общих показателей заболеваемости данного контингента (7,4 и 20,3, соответственно, на 100 тыс. детского и подросткового населения). Среди заболевших туберкулезом детей в 44,3% установлен контакт с больными взрослыми из близкого окружения [11], что

свидетельствует о неудовлетворительном состоянии диагностики и превентивного лечения.

Более 100 лет кожная туберкулиновая проба Манту считается методом выявления ЛТИ. Однако из-за низкой специфичности пробы — высокой частоты ложноположительных реакций, которые объясняются перекрестной сенсибилизацией с вакцинным штаммом БЦЖ (*Mycobacterium bovis* BCG), возникают трудности в ее интерпретации. Реакции на туберкулин не отличаются у впервые инфицированных и лиц, перенесших в прошлом туберкулезную инфекцию или заболевание локальными формами, поскольку положительная реакция Манту сохраняется долгие годы [12–14]. В результате гипердиагностики туберкулезной инфекции имеет место необоснованное назначение превентивной противотуберкулезной терапии неинфицированным детям. С другой стороны, при недооценке положительных реакций, которые принимают за поствакцинальную аллергию, у многих детей и подростков туберкулез выявляется поздно — либо в запущенном состоянии, либо в стадии уже начавшейся кальцинации [15–17]. Недавно инфицированные лица с виражом туберкулиновой реакции подвержены повышенному риску развития заболевания. При отсутствии лечения у 2–5% лиц развивается заболевание, причем у 80% всех заболевших — в течение 1–2 лет после инфицирования, после чего риск быстро снижается [18–20]. По данным М.В. Шиловой (2009), в России из каждых 1000 впервые инфицированных детей и подростков (с виражом туберкулиновых реакций) заболевают туберкулезом 12 детей и 100 подростков [10].

Согласно данным, полученным за прошедшее столетие, наиболее уязвимыми для заболевания туберкулезом являются лица раннего детского возраста и подростки. Исследования, проведенные в начале XX века, показали высокую заболеваемость смертельно опасными формами туберкулеза детей первых двух лет жизни [21–23]. По данным Ш. Пирке, на основании английских исследований 1922 г. кривая смертности от туберкулеза поднимается по месяцам до конца первого года жизни, затем падает до восьмого года и вновь поднимается до 20 лет [21]. В Москве в 1926–1927 гг. смертность от туберкулеза детей первых лет жизни составила 272 на 100 тыс. детского населения и соответствовала почти 100% инфицированности детей этого возраста. Дети, которые перенесли болезнь, приобретали определенный иммунитет и оставались туберкулин-положительными многие годы. Начиная с 5-летнего возраста, смертность снижалась, достигая минимума к 10–14 годам, но в подростковом возрасте она вновь возрастала [24]. Аналогичные тенденции возрастной заболеваемости приводятся и в современных источниках [20, 25, 26].

Разработка теста, который мог бы предсказать развитие заболевания у 5–10% лиц с латентной туберкулезной инфекцией, позволит изменить текущую ситуацию и установить приоритеты лечения в инфицированной популяции. Это приведет к лучшему использованию ресурсов здравоохранения и позволит разорвать цепь передачи инфекции. Более 10 лет назад был расшифрован геном микобактерий туберкулеза, появилась возможность выявить отличия между вакцинным штаммом *M. bovis* BCG и вирулентными штаммами *Mycobacterium tuberculosis*. Было обнаружено, что в RDI (*region of difference*) генома *M. tuberculosis* находятся гены, кодирующие секрецию белков CFP 10 и ESAT 6, которые отсутствуют в гено-

ме *M. bovis* BCG и большинстве нетуберкулезных микобактерий [27–29]. Открытие антигенов, специфичных для *M. tuberculosis*, привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на детекции увеличения продукции интерферона (ИНФ) γ в ответ на стимуляцию этими антигенами. Тесты IGRA (Interferon-gamma release assay) показали почти 100% специфичность, но относительно низкую чувствительность (~80%) [30–32].

Одно небольшое исследование ясно продемонстрировало, что величина специфического ответа на ESAT 6 увеличением синтеза ИНФ γ у здоровых людей, контактировавших с больными туберкулезом, коррелировала с возникновением болезни спустя один год [33]. Сопоставимыми оказались данные большого исследования на 1052 здоровых домашних контактах из Гамбии, в котором величина специфического ИНФ γ ответа на ESAT 6 коррелировала с массивностью бактериовыделения у контактируемого источника [34]. Важно, что никакой корреляции не было найдено для туберкулиновой пробы Манту.

R. Diel и соавт. в Германии изучили 601 случай семейного контакта с больными туберкулезом лиц, из которых 278 (46,3%) были вакцинированы [34]. Проба Манту была положительной в 243 (40,0%) случаях, тогда как тест IGRA — в 66 (11,0%). Назначение изониазида в качестве превентивного лечения позволило снизить число и величину положительных реакций на тест IGRA у 41 пациента. В течение двух лет у 6 человек с положительной реакцией на тест IGRA развился активный туберкулез; никто из лиц с отрицательными реакциями не заболел. Авторы исследования отметили, что специфичность теста IGRA варьирует от 98 до 100% (т.е. у лиц с отрицательными реакциями туберкулез не развивался). У иммунокомпетентных взрослых чувствительность теста также высокая — возможность развития туберкулеза при положительной реакции в течение двух лет оценивается в 97,8–99,8%, по разным коммерческим версиям теста IGRA (T-SPOT и QuantiFERON-TB Gold In Tube) [35]. Отмечено, что противотуберкулезное лечение лиц с предполагаемой ЛТИ (как правило, назначение изониазида в течение 9–12 мес) существенно снижает риск развития у них активного процесса [25, 36, 37]. Поскольку изониазид действует только на активно делящиеся микобактерии [38], и в течение 6–12 мес эффективна химиотерапия, то вероятно, что некоторая часть бактерий у пациентов с латентной туберкулезной инфекцией находится в стадии деления [39]. Изониазид предотвращает реинфекцию микобактериями, вышедшими из латентного состояния, что приводит к снижению численности возбудителя, хотя и требует не менее 6 мес лечения [40, 41]. В некоторых работах отечественных авторов показано, что химиопрофилактика, проведенная у детей и подростков с туберкулиновыми реакциями (гиперергическими, нарастанием чувствительности, виражом), снижает вероятность развития локальных форм туберкулеза в 3–7 раз [12, 42]. В России в основном применяются краткосрочные курсы превентивного лечения — до 3 мес [9].

Однако, несмотря на достоинства тестов IGRA, существуют такие недостатки, как высокая стоимость, наличие оборудованной лаборатории и соблюдение требований по забору крови для сохранения жизнеспособности лимфоцитов, продуцирующих ИНФ γ . Стоимость определения ИНФ γ — 30–40\$, но это компенсируется уменьшением стоимости лечения, так как меньшему числу больных приходится проводить химиотерапию. В США Центр контро-

ля и предупреждения заболеваний рекомендует замену кожной туберкулиновой пробы на тесты оценки продукции ИНФ γ . Британские же ученые считают, что этот тест следует применять при положительном результате кожных туберкулиновых проб. Они отмечают, что такое двухэтапное исследование больше подходит по критерию «цена-эффективность». Аналогичного подхода придерживаются и в Германии [35, 43, 44].

Решением проблемы могли бы стать кожные тесты со специфическими антигенами, которые используют в лабораторных тестах CFP 10 и ESAT 6. В России разработан препарат Диаскинтест, который представляет собой комплекс рекомбинантных белков CFP10-ESAT6, продуцируемых *Escherichia coli* BL21 (DE3)/pCFP-ESAT [45]. Препарат предназначен для внутрикожного применения. Применение Диаскинтеста регламентировано приказом Минздравсоцразвития РФ № 855 [46], в соответствии с которым препарат применяют в противотуберкулезных учреждениях или, при отсутствии таковых, по назначению врача-фтизиатра и его методическом обеспечении.

Безопасность, специфичность и чувствительность Диаскинтеста впервые была изучена в клинических исследованиях специалистами Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом (МНПЦБТ). Проведено сравнение результативности применения Диаскинтеста с кожным туберкулиновым тестом (КТТ) Манту с 2 ТЕ PPD-L [47, 48]. Целью этих исследований было изучение возможностей применения Диаскинтеста для диагностики заболевания или установления ЛТИ у подростков, контактировавших с больными туберкулезом бактериовыделителями.

Первоначально нами обследованы 143 подростка — студенты двух колледжей ($n = 22$, $n = 121$), близко контактировавшие в классах с больными туберкулезом бактериовыделителями. В первом колледже обучают специальности парикмахера, во втором — фельдшеров-акушеров. Поскольку будущая профессия предполагает большой социальный контакт с множеством лиц, включая грудных детей, важно было выявить среди них всех заболевших и инфицированных с высоким риском развития заболевания.

Диаскинтест (0,2 мкг/0,1 мл) проведен всем участникам исследования, проба Манту (с 2 ТЕ ППД-Л) — только 131 подростку, поскольку родители некоторых подростков отказались от тестирования (табл. 1). Техника проведения Диаскинтеста: 0,1 мл препарата вводится внутрикожно в область внутренней поверхности средней трети предплечья, аналогично технике пробы Манту. Результаты теста оценивали через 72 ч и считали отрицательными при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или наличии только «уколочной» реакции; сомнительными — при возникновении гиперемии (любого размера без инфильтрата); положительными — при появлении инфильтрата (папулы) любого размера.

Спустя 5 мес четверо подростков продолжали химиотерапию: 2 человека с ЛТИ и 2 — с активным туберкулезом, выявленных при первом обследовании. Выбыли из колледжа 2 подростка; 25 человек, достигнув 18-летнего возраста, воспользовались правом отказаться от внутрикожных проб и прошли только рентген-исследование. Таким образом, повторные тесты были проведены только у 90 студентов медицинского колледжа. Кроме того, дополнительно были обследованы еще 107 человек из этого колледжа, которые могли иметь случайный кон-

Таблица 1. Частота положительных результатов пробы Манту и Диаскинтеста и доля лиц с активным туберкулезом среди положительно реагирующих на пробы

Кожные тесты	Колледж	Положительные результаты теста, абс. (%)	Случаи активного туберкулеза, абс. (%)
Манту	I	18/20 (90)	3/18 (17)
	II	84/111 (76)	2/84 (2)
	Всего	102/131 (78)	5/102 (5)
Диаскинтест	I	4/22 (18)	3/4 (75)
	II	4/121 (3)	2/4 (50)
	Всего	8/143 (6)	5/8 (63)

Примечание. I — колледж, в котором обучают специальности парикмахера; II — фельдшеров-акушеров.

такт с заболевшими. Сразу после кожных тестов все студенты обследованы с применением рентгенографии, а лица с положительными результатами Диаскинтеста — компьютерной томографии (КТ).

Все случаи туберкулеза были подтверждены в условиях специализированного противотуберкулезного стационара с применением комплекса диагностических мероприятий: посевы диагностического материала, полное рентгенологическое исследование, включая КТ (при необходимости); необходимое лечение. Превентивную терапию лицам с положительными результатами Диаскинтеста проводили согласно методическим рекомендациям Департамента здравоохранения города Москвы — не менее 6 мес [49].

В коллективе подростков в возрасте 15–18 лет из первого колледжа была выявлена больная инфильтративным туберкулезом легких с бактериовыделением: реакция Манту — 14 мм, реакция на Диаскинтест — 23 мм. Близко контактировавшие с ней студенты ($n = 22$) обследованы с помощью Диаскинтеста, из них у 20 параллельно выполнена проба Манту (двое подростков отказались от ее проведения). В итоге, положительная реакция Манту была выявлена у 18 из 20 (90%) подростков (папулы — 8–19 мм; средний размер — $11,7 \pm 2,9$ мм), положительная реакция на Диаскинтест — только у 4 из 22 (18%) (см. табл. 1). У 3 студентов диагностированы локальные формы туберкулеза легких: у 1 — очаговый (реакция Манту — 10 мм, Диаскинтест — 17 мм), у 2 — инфильтративный (реакция Манту — 12 и 14 мм, Диаскинтест — 22 и 23 мм, соответственно). Только у одной студентки с положительным результатом Диаскинтеста (19 мм) не выявлено изменений при рентгенологическом исследовании, включая КТ.

Во втором колледже выявлена девушка с диссеминированным туберкулезом легких и бактериовыделением

(реакция Манту — 14 мм, Диаскинтест — 17 мм). С помощью Диаскинтеста обследованы 121 человек, близко с ней контактировавших, с помощью пробы Манту — только 111 (10 человек отказались от проведения пробы). В коллективе из 121 подростка (все в возрасте 17 лет) у 84 из 111 (75,7%) была зафиксирована положительная реакция Манту (5–18 мм; средний размер — $10,5 \pm 5,1$ мм), у 4 из 121 (3,3%) — положительный результат Диаскинтеста (размеры — 4, 12, 13 и 27 мм; табл. 2). У двоих из четырех с положительными результатами Диаскинтеста выявлен туберкулез: диссеминированный туберкулез легких с бактериовыделением (реакция Манту — 18 мм, Диаскинтест — 12 мм) и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (реакция Манту — 11 мм, Диаскинтест — 13 мм). У 2 подростков с положительными реакциями на Диаскинтест (4 и 27 мм) изменений при рентгенологическом исследовании не выявлено. Рентгенологически были обследованы сотрудники колледжей и учащиеся других групп, заболеваний не выявлено. Поскольку в предыдущий год туберкулиодиагностика в коллективе не проводилась, данные о наличии/отсутствии виража или нарастании туберкулиновых реакций отсутствовали.

Повторные постановки пробы 90 (из 121) студентам медицинского колледжа выявили следующую динамику: у одного подростка положительный результат Диаскинтеста (4 мм) стал отрицательным, у 4 отрицательный — стал положительным. У этих же подростков: у одного размер папулы в реакции Манту уменьшился с 17 до 11 мм, у троих — увеличился (см. табл. 2). Всем им было проведено рентгенологическое обследование, включая КТ. Туберкулез не выявлен ни у кого. Всем лицам с виражом реакций на Диаскинтест назначена превентивная химиотерапия двумя препаратами (изониазид и пиразинамид) на 6 мес в связи с высокой опасностью развития заболевания.

Таблица 2. Динамика реакций на пробу Манту и Диаскинтест у подростков спустя 5 мес

Пациенты	1-й тест Манту, мм	2-й тест Манту, мм	1-й тест ДСТ, мм	2-й тест ДСТ, мм
1.	8	12	0	10
2.	12	24	0	18
3.	7	11	0	11
4.	17	11	0	9
5.	12	13	4	0

Согласно действующему приказу № 109 [9], превентивную терапию назначили бы только 1 из 4 пациентов — с гиперергической реакцией Манту и одновременным увеличением реакции более чем на 6 мм. В предыдущем нашем исследовании было показано, что у детей из контакта с родителями-бактериовыделителями конверсия (вираж) результатов Диаскинтеста может происходить после виража туберкулиновой реакции [48]. Это связано с тем, что в организме ребенка, вакцинированного БЦЖ, защитная иммунная реакция препятствует репликации микобактерий. Очевидно, что только при массивной инфекции и недостаточной защитной реакции организма может произойти развитие заболевания. В данном наблюдении у близко контактировавших с бактериовыделителем развилось заболевание, а у отдаленных контактов — ЛТИ. Лицам с ЛТИ назначена превентивная терапия, после которой доказать степень риска развития заболевания было уже невозможно. Принимая во внимание существующие этические нормы, ни одно исследование не может быть выполнено в ином дизайне, поскольку всем лицам с высоким риском должна быть проведена превентивная терапия. После изоляции источника инфекции необходим мониторинг реакций на Диаскинтест, по крайней мере, дважды, с интервалом 6 мес. Тот факт, что ни у кого из лиц с положительным результатом Диаскинтеста при повторном исследовании не обнаружено локальных форм туберкулеза, свидетельствует о своевременном, вероятно, при первом обследовании, выявлении ЛТИ с высоким риском развития заболевания.

У 85 подростков результаты Диаскинтеста остались отрицательными. В этой группе повторная проба Манту проведена 77 детям: у 11 (14%) отмечен вираж туберкулиновых реакций. Размер папулы в среднем составил $7,6 \pm 1,4$ (от 6 до 10 мм, медиана — 7 мм); у 7 (9%) — реакция Манту осталась отрицательной. Частота положительных реакций при повторном обследовании в целом составила 91% (70 из 77). Средний размер папулы при первом и втором тесте Манту изменился незначительно (от $7,7 \pm 4,5$ до $8,4 \pm 3,8$ мм; медианы, соответственно, — 8,5 и 9,0 мм; $p = 0,18$ по критерию Вилкоксона*).

Было решено расширить количество обследованных с помощью Диаскинтеста контактов за счет более отдаленного окружения: сделаны пробы еще 107 лицам, среди них положительные реакции теста отмечены у 2 (2%). Положительные реакции Манту — у 92 (86%); среднее значение положительных реакций — $9,3 \pm 5,0$ мм, медиана — 10 мм. Ни у кого из них не выявлено локальных форм туберкулеза. Частота положительных реакций Манту среди близких и отдаленных контактов была сопоставимой ($p = 0,49$ по критерию χ^2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beyers N., Gie R., Schaaf H. et al. A prospective evaluation of children under the age of 5 years living in the same household as adults with recently diagnosed pulmonary tuberculosis // *Int. Tuberc. Lung. Dis.* — 1997; 1: 38–43.
2. Lienhardt C., Fielding K., Sillah J. et al. Risk factors for tuberculosis infection in sub-Saharan Africa: a contact study in the Gambia // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2003; 168: 488–455.
3. Rieder H. Contacts of tuberculosis patients in high-incidence countries // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* — 2003; 7 (3): 333–336.

Таким образом, в двух социальных очагах туберкулезной инфекции 78% (102 из 131) подростков имели положительную реакцию Манту и только 6% (8 из 143) — положительный результат Диаскинтеста. Из 8 человек с положительным результатом Диаскинтеста диагностированы 5 случаев (63%) заболевания туберкулезом, т.е. тест позволил выявить все локальные формы туберкулеза у контактных лиц. Кроме того, при помощи Диаскинтеста обнаружены источники заболевания. Несмотря на то, что у большинства (78%) подростков была положительная реакция Манту, ее размер у больных и здоровых детей не отличался, а заболевание выявлено только у 5% туберкулин-положительных лиц.

Диаскинтест является не только маркером заболевания, но и ЛТИ с высоким риском развития туберкулеза. При повторном проведении Диаскинтеста и реакции Манту в медицинском колледже обнаружено, что спустя 5 мес произошла конверсия результатов Диаскинтеста у 4 из 90 (4%) обследованных с помощью КТ подростков (при этом заболевание не выявлено). Очевидно, что противотуберкулезный иммунитет позволил первое время сдерживать развитие туберкулезной инфекции (отрицательная реакция на Диаскинтест при первом исследовании), но даже ее последующее развитие (положительная реакция при втором исследовании) не привело к заболеванию.

Обследование отдаленных контактов (107 человек) из этого же очага инфекции выявило всего двоих (2%) с положительными результатами Диаскинтеста (в сравнение с близкими контактами — 6%), и при этом ни у кого из них не обнаружен локальный туберкулез. Разницы же в частоте положительных реакций Манту у близких и отдаленных контактов не отмечено.

Заключение

Обследование контактов по туберкулезу среди подростков с помощью Диаскинтеста должно стать обязательным. Этот тест обладает высокой специфичностью и свидетельствует о наличии самого заболевания или инфекции с высоким риском его развития. Проба Манту не позволяет дифференцировать заболевание и инфицирование при поствакцинальной (БЦЖ) аллергии. В странах с высокой заболеваемостью туберкулезом большинство подростков инфицируются еще в детском возрасте, поэтому реакции Манту у большинства из них положительные. Проводить всем лицам с положительными реакциями Манту превентивную терапию не имеет смысла и небезопасно в связи с ее токсичностью. Лица из социальных контактов нуждаются в мониторинге результатов Диаскинтеста как минимум дважды с интервалом 6 мес после изоляции источника инфекции.

* Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью пакета программ SPSS 11.5 (SPSS Inc, США).

6. Morrison J., Pai M., Hopewell Ph. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Inf Dis.* — 2008; 8: 359–368.
7. Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle // *Tuber. Lung Dis.* — 1992; 73: 73–76.
8. Rose G. Sick individuals and sick populations // *Int. J. Epidemiol.* — 1985; 14: 32–38.
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 109 от 21.03.03 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». — М., 2003.
10. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2008 году. — М., 2009. — 143 с.
11. Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н. и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в городе Москве и организация противотуберкулезной помощи населению (2009). — М.: МНПЦБТ, 2010. — 180 с.
12. Лебедева Л.В. Значение химиопрофилактики туберкулеза у детей и подростков с высокой чувствительностью к туберкулину // *Пробл. туб.* — 1967; 4: 11–15.
13. Hsu K. Tuberculin reaction in children treated with isoniazid // *Am. J. Dis. Child.* — 1983; 137: 1090–1092.
14. Orme M. The latent tuberculosis bacillus (I'll let you know if I ever meet one) // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2001; 5: 589–593.
15. Овсянкина Е.С., Кобулашвили М.Г., Губкина М.Ф. и др. Причины хронического течения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей, особенности клинических проявлений и терапии // *Туберкулез и болезни легких.* — 2010; 1: 40–44.
16. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев Ю.П. и др. Прогностические критерии перехода латентного туберкулеза в клинически активный // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* — 2008; 7: 29–35.
17. Соркина Э.З. Первичная туберкулезная инфекция у детей. — М.: Медгиз, 1960. — 160 с.
18. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculosis infection and the risk of developing infectious tuberculosis // *Bull. Int. Union Tuberc.* — 1985; 60: 117–119.
19. Vynnycky E., Fine P.E. Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis // *Am. J. Epidemiol.* — 2000; 152 (3): 247–263.
20. Маркузон В.Д. Клиника туберкулеза легких у детей и подростков: Практическое пособие для врачей / под ред. Д.И. Шифмана. — М.: Медгиз, 1934. — 400 с.
21. Медовиков П.С. Туберкулез в детском возрасте. — Л.: Практическая медицина, 1926. — 252 с.
22. Похитонов М.П. Клиника и профилактика туберкулеза в детском возрасте. — М.: Библиотека практического врача, 1947. — 132 с.
23. Якуб Р.М. Данные о смертности от туберкулеза на 10000 населения Москвы в 1926–1927 гг. // *Вопросы туберкулеза.* — 1931; 3–4.
24. Comstock G., Livesay V., Woolpert S. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence // *Am. J. Epidemiol.* — 1974; 99: 131–138.
25. Munoz F., Starke J. Tuberculosis in children. In: Reichman L., Hershfield E., ed. *Tuberculosis: a comprehensive international approach.* — New York: Marcel Dekker, Inc., 2000. — P. 553–595.
26. Lein A., von Reyn C., Ravn P. et al. Cellular immune responses to ESAT-6 discriminate between patients with pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex and those with pulmonary disease due to *Mycobacterium tuberculosis* // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 1999; 6: 606–609.
27. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis* // *J. Bacteriol.* — 1996; 178: 1274–1282.
28. Vordermeier H., Chambers M., Cockle P. et al. Correlation of ESAT-6-specific gamma interferon production with pathology in cattle following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis // *Infect. Immun.* — 2002; 70: 3026–3032.

29. Ewer K., Deeks J., Alvarez L. et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak // *Lancet.* — 2003; 361: 1168–1173.
30. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research march // *Ann. Intern. Med.* — 2007; 146 (5): 340–354.
31. Pai M., Zwerling A., Menzies D. T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // *Ann. Intern. Med.* — 2008; 149 (3): 177–184.
32. Doherty T., Demissie A., Olobo J. et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients // *J. Clin. Microbiol.* — 2002; 40: 704–706.
33. Hill P., Fox A., Jeffries D. et al. Quantitative T cell assay reflects infectious load of *Mycobacterium tuberculosis* in an endemic case contact model // *Clin. Infect. Dis.* — 2005; 40: 273–278.
34. Diel R., Goletti D., Ferrara G. et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *M. tuberculosis* infection: A systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* — 2010; 37 (1): 88–89.
35. Ferebee S. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review // *Bibl. Tuberc.* — 1970; 26: 28–106.
36. Veening G. Long term isoniazid prophylaxis. Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults // *Bull. Int. Union. Tuberc.* — 1968; 41: 169–171.
37. Mitchison D. Basic mechanisms of chemotherapy // *Chest.* — 1979; 76 (6): 771–781.
38. Smieja M., Marchetti C., Cook D. et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons // *Cochrane Database Systematic Reviews.* — 2000; 2: 1363.
39. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection // *Infection.* — 2009; 37: 80–86.
40. Wiker H., Mustafa T., Bjune G., Harboe M. Evidence for waning of latency in a cohort study of tuberculosis // *BMC Infectious Diseases.* — 2010; 10 (37): 1–10.
41. Митинская Л.А. Туберкулез у детей. — М.: Кудесники, 2004. — 196 с.
42. Факторы, определяющие развитие туберкулеза у детей // *Туберкулез и болезни легких.* — 2009; 11: 19–22.
43. Mazurek G., Jereb J., Lobue P. et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection // *United States. MMWR Recomm.* — 2005; 54: 49–55.
44. Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* — 2006; 6: 413–422.
45. Киселёв В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // *Молекулярная медицина.* — 2008; 4: 4–6.
46. Приказ Минздравсоцразвития России № 855 от 29 октября 2009 г. «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109». — М., 2009.
47. Литвинов В.И., Слогодская Л.В., Сельцовский П.П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции // *Российский медицинский журнал.* — 2009; 1: 52–56.
48. Слогодская Л.В., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. и др. Динамика кожной пробы (диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // *Туберкулез и болезни легких.* — 2011; 2: 59–63.
49. Овсянкина Е.С., Слогодская Л.В., Губкина М.Ф. Рекомендации по применению кожной пробы с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мгк в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения (ДИАСКИНТЕСТ) для идентификации туберкулезной инфекции у детей и диспансерного наблюдения в противотуберкулезных учреждениях: Методические рекомендации. — М.: МНПЦБТ, 2010. — 29 с.

А.В. Филиппов, Е.С. Овсянкина

Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом

Клиническая структура и выявление туберкулеза у детей в условиях напряженной эпидемической ситуации в Москве

Контактная информация:

Филиппов Алексей Вениаминович, старший научный сотрудник научно-клинического отдела МНПЦБТ

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10, тел.: (499) 269-18-11, e-mail: alex.phil.2010@yandex.ru

Статья поступила: 20.05.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье анализируется динамика заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0–14 лет в Москве (1993–2010 гг.). Отмечено повышение роли противотуберкулезных учреждений в выявлении детей, больных туберкулезом, и снижение роли учреждений общей лечебной сети. Изучена структура туберкулеза у детей по клиническим формам и методам выявления. Установлено, что изменение структуры выявленного туберкулеза при относительной стабилизации заболеваемости детей происходит за счет увеличения доли вторичного туберкулеза и поздней диагностики внелегочной формы заболевания.

Ключевые слова: дети, туберкулез, заболеваемость, диагностика.

76

Рост уровня заболеваемости туберкулезом в начале-середине 90-х годов прошлого века сменился в большинстве развивающихся и ряде развитых стран его стабилизацией и даже снижением. Это — результат усилий международных и национальных организаций по борьбе с туберкулезом, в первую очередь — за счет реализации рекомендованной ВОЗ программы DOTS в странах с наибольшим бременем заболевания. Однако детский туберкулез оказался за рамками большинства программ, поскольку в детском возрасте подходы к диагностике, лечению и определению излечения существенно отличаются от таковых у взрослых [1, 2]. Детский туберкулез не имеет большого значения в поддержании передачи инфекции в популяции, однако его роль в эпидемическом процессе крайне важна: он обеспечивает сохранение резервуара инфекции в человеческой популяции, что служит залогом поддержания эпидемического процесса в будущем [2]. Учитывая малую роль

микробиологических методов исследования у детей, выявление и диагностика туберкулеза в этом возрасте стала серьезной социальной и медицинской проблемой [3]. Латентная туберкулезная инфекция в течение жизни переходит в явное заболевание у 5–10% пораженных в отсутствие превентивного лечения при инфицировании [4]. Заболевание, не выявленное в детском возрасте, иногда приобретает хроническое течение, а закончившееся самоизлечением — часто бывает причиной реактивации процесса в подростковом и молодом возрасте.

Показатель заболеваемости туберкулезом детей зачастую не отражает особенностей эпидемического процесса, поскольку критерии учета и диагностики туберкулеза, в том числе «золотой стандарт», обоснованны для диагностики взрослого туберкулеза, в детском возрасте неприменимы. Для выявления особенностей эпидемической ситуации и принятия организационных решений

A.V. Filippov, Ye.S. Ovsyankina

Moscow City Scientific Practical Center of Tuberculosis Control

Clinical structure and revelation of tuberculosis within tense epidemical situation in Moscow

The article analyzes dynamics of incidence of tuberculosis in children 0–14 years old in Moscow (1993–2000 years). The role of anti-tuberculosis healthcare services in revelation of infected children increases while the participation of general healthcare services in this process becomes low. The structure of tuberculosis in children according to clinical forms and revelation methods is studied. Changes in group structure of revealed patients with relative stabilization of children's morbidity come due to increase of secondary tuberculosis rate and late diagnostics of out-of-pulmonary disease.

Key words: children, tuberculosis, morbidity, diagnostics.

необходимо изучение структуры выявленных случаев заболевания туберкулезом у детей [1, 3].

Настоящее исследование проведено с целью описания особенностей детского туберкулеза в период напряженной эпидемической ситуации.

Были изучены данные официальной статистики, а также регистры полицевого учета 1436 детей, больных туберкулезом, из числа постоянных жителей Москвы, впервые выявленные в период с 1993 по 2010 гг. Проведен анализ структуры туберкулеза с учетом методов выявления и клинических форм. Динамику заболеваемости туберкулезом оценивали по показателю, сглаженному за трехлетия, который рассчитывали для каждого года. При оценке структуры весь период был разделен на трехлетия и сравнение проводили между совокупностями случаев, выявленных за трехлетие, в процентах.

Заболеваемость детей туберкулезом за исследуемый период возросла с 5,5 на 100 тыс. детского населения в 1993 г. до 6,7 — в 2010 г. Однако в течение всего периода отмечены выраженные колебания этого показателя, повышение или снижение которого в отдельные годы превышало 50% (рис. 1). Максимальные значения заболеваемости туберкулезом у детей отмечены в конце 90-х годов прошлого века: в 1999 г. этот показатель был максимальным — 7,9 на 100 тыс. детского населения. В последующем наметилась тенденция к незначительному снижению заболеваемости, и к концу периода произошла ее относительная стабилизация (~6,0 на 100 тыс. детского населения). Однако дальнейшего снижения заболеваемости детей туберкулезом не происходило, что свидетельствует о сохранении напряженной эпидемической обстановки по туберкулезу в столичном мегаполисе.

Структура выявленного туберкулеза у детей по клиническим формам представлена на рис. 2. Наибольшая доля — около 2/3 (67,2%) всех диагностированных случаев болезни приходится на первичный туберкулез, к которому относится туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) и туберкулезная интоксикация: у 53,1; 7,5 и 6,6% детей, соответственно. Туберкулез внелегочных локализаций (ТВЛ) был диагностирован у 22,3% детей: периферических лимфатических узлов (ТПЛУ) — 9,8%, костно-суставной (КСТ) — 5,9%, глаз — 3,3%, органов мочевыделительной системы (ТОМ) — 1,7%. Остальные локализации имели доли менее 1%; за весь период выявлено всего 8 детей с туберкулезным менингитом (0,6%). Клинические формы вторичного периода инфекции составили в совокупности только 10,7%.

Представленная структура клинических форм туберкулеза демонстрирует диапазон патологических процессов у детей, вызываемых туберкулезной инфекцией: от ограниченных процессов с мало- и/или бессимптомным течением (малые формы ТВГЛУ и очаговый туберкулез) до распространенных, тяжелых клинических форм с выраженными проявлениями и осложнениями (туберкулезный менингит и милиарный туберкулез). Очевидно, что разнообразные варианты туберкулеза обнаружены различными методами исследования. Мало- и бессимптомные формы заболевания (малые формы ТВГЛУ и ПТК, интоксикация, некоторые формы ТВЛ, очаговый туберкулез) выявляют преимущественно в процессе массовых профилактических осмотров, а при наличии факторов риска — в групповом или индивидуальном порядке. К ним относятся: массовая туберкулинодиагностика, обследование лиц с измененной чувствительностью к туберкулину (VI группа диспансерного учета),

Рис. 1. Динамика численности постоянного детского населения и заболеваемость туберкулезом, сглаженные по трехлетиям (Москва, 1993–2010 гг.)

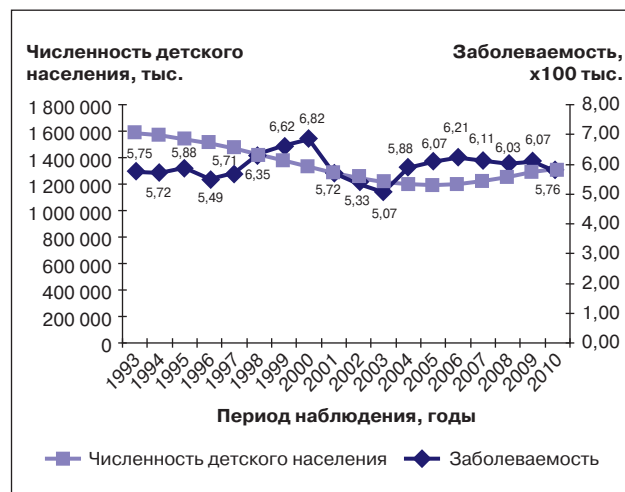
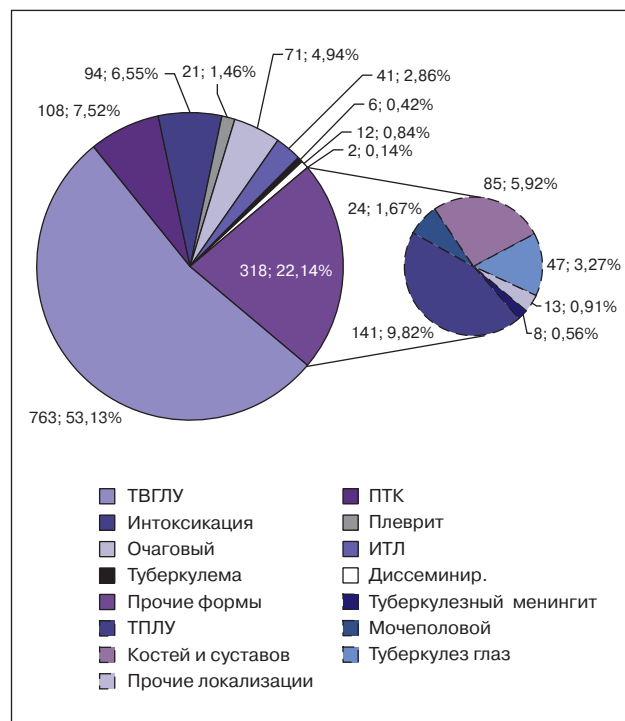


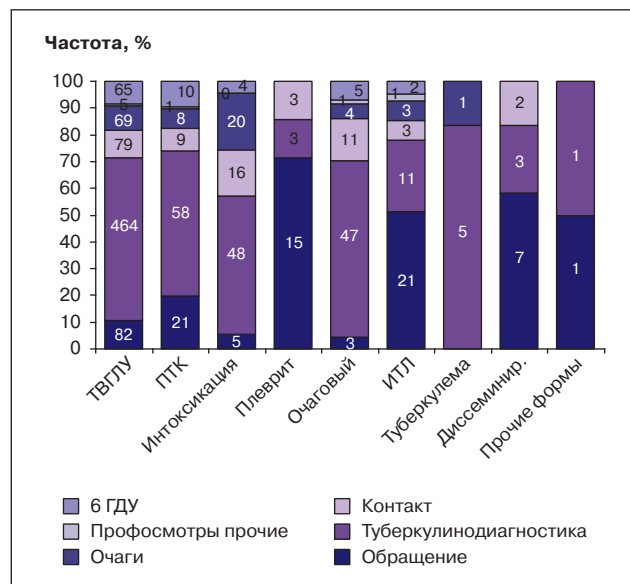
Рис. 2. Структура клинических форм выявленного туберкулеза в Москве в 1993–2010 гг.



Примечание. Здесь и на рис. 3, 4: ТВГЛУ — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов; ПТК — первичный туберкулезный комплекс; ИТЛ — инфильтративный туберкулез легких; ТПЛУ — туберкулез периферических лимфатических узлов.

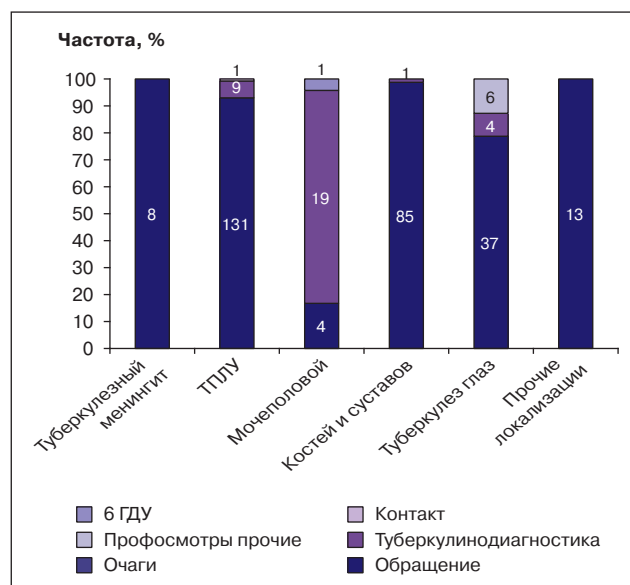
по сопутствующим заболеваниям в общей лечебной сети (ОЛС), обследование по контакту с больным туберкулезом человеком или животным (IV группа диспансерного учета). Такие выраженные клинические формы, как инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ), диссеминированный, осложненный ТВГЛУ и ПТК, большая часть ТВЛ, диагностируют при обращении за медицинской помощью в учреждения педиатрической сети.

Рис. 3. Частота случаев туберкулеза органов дыхания у детей, выявленных различными методами в 1993–2010 гг. в Москве



Примечание. Здесь и на рис. 4: ГДУ — группа диспансерного учета.

Рис. 4. Частота случаев внелегочного туберкулеза у детей, выявленных различными методами в 1993–2010 гг. в Москве



На рис. 3 и 4 представлена структура впервые выявленного туберкулеза с учетом методов обнаружения заболевания: при обращении за медицинской помощью диагностированы формы туберкулеза, при которых клиническая картина заболевания развивается наиболее остро — туберкулезный плеврит (71,4%), диссеминированный туберкулез (58,3%), ИТЛ (51,2%). На профилактических осмотрах обнаружено более 40% диссеминированного и почти половина — инфильтративного туберкулеза, что может быть обусловлено малосимптомным течением, недооценкой родителями серьезности заболевания ребенка и самолечением, а также отсутствием настороженности у врачей ОЛС, которые не включают туберкулез в дифференциально-диагностический ряд. Что касается плеврита, то его небольшая доля (1,5%) в общей струк-

туре заболевания туберкулезом, вероятно, свидетельствует о недостаточном выявлении таких случаев в ОЛС: с 1993 по 1999 гг. — 17 (81%) из 21 случаев туберкулезного поражения плевры, с 2000 по 2007 гг. — только 4 (19%); с 2008 по 2010 гг. — ни одного. Доля выявленных при обращении за медицинской помощью больных с ТВГЛУ и ПТК соответствует долям осложненного течения этих форм у детей.

Туберкулез внелегочных локализаций определяли преимущественно при обращении за медицинской помощью, включая больных туберкулезным менингитом (8 детей) и все случаи редких локализаций туберкулеза (включая туберкулезный перикардит, туберкулез кишечника, печени и селезенки, туберкулез кожи и мягких тканей, туберкулез слюнной железы). При плановых обследованиях (диспансеризация и туберкулинодиагностика) чаще других обнаруживают туберкулез глаз (21,3%) и мочевыделительной системы (83,3%). Активное выявление туберкулеза мочевой системы фтизиатрической службой объясняется целенаправленным обследованием детей с измененной чувствительностью к туберкулину и наличием симптомов поражения органов мочевого выделения. В то же время в ОЛС обследование на туберкулез при наличии симптомов хронического поражения органов мочевого выделения не считается обязательным. Кроме того, при этой локализации туберкулезного процесса возможно выявление микобактерий туберкулеза (МБТ) при бактериологическом исследовании мочи, что значительно облегчает диагностику в сравнении с другими локализациями внелегочного туберкулеза. Всего было зарегистрировано 23 ребенка, больных туберкулезом почек, из них у 20 (87%) при бактериологическом исследовании мочи выделены МБТ.

В среднем за период наблюдения при обращении за медицинской помощью выявлено 30,2% детей, больных туберкулезом, по результатам туберкулинодиагностики — 50,1%, при обследовании детей из очагов туберкулезной инфекции и состоявших в контакте с больными активным туберкулезом — 15,9%, при проведении различных профилактических мероприятий, в том числе диспансерном наблюдении детей в группах риска по туберкулезу — 3,8%.

В течение всего периода наблюдения методы обнаружения заболевания претерпели некоторые изменения. Так, отмечена тенденция к уменьшению доли пациентов, выявленных при обращении с жалобами, и увеличение — по контакту и в очагах туберкулезной инфекции, а также при обследовании групп риска (рис. 5). В целом, выявление заболевания активными методами должно соответствовать снижению показателя заболеваемости детей туберкулезом и улучшению структуры клинических форм впервые зарегистрированного туберкулеза. С 2004 г. показатель заболеваемости детей туберкулезом стабилизировался, при этом основные изменения структуры клинических форм связаны со снижением доли ТВЛ и увеличением доли клинических форм вторичного периода инфекции.

Доля туберкулеза органов дыхания с осложненным течением за весь период наблюдения практически не изменилась (в среднем 10,9%). При этом доля осложненных процессов при ТВЛ возросла с 18,9% (1993–1995 гг.) до 39,4% (2008–2010 гг.) ($\chi^2 = 4,450$; $p = 0,035$). Произошедшие изменения, по-видимому, связаны с недостаточной настороженностью медицинских работников ОЛС в отношении туберкулеза, что приводит к поздней диагностике заболевания.

К началу второго десятилетия XXI века произошла стабилизация и, даже, снижение показателя заболеваемости туберкулезом у детей. Однако считать это снижение

истинным можно лишь в том случае, если в результате проводимых мероприятий обнаружено большинство детей, больных туберкулезом. В то же время полученные данные о структуре туберкулеза свидетельствуют о неполном выявлении случаев заболевания в изученный период времени в целом. Так, в структуре клинических форм впервые выявленного туберкулеза у детей увеличилась доля вторичного туберкулеза, по-прежнему поздно диагностируется ТВЛ.

Закключение

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости внедрения новых технологий по выявлению туберкулеза в группах риска. Кроме того, необходимо непрерывное повышение уровня знаний врачей общей лечебной сети, в первую очередь — узких специалистов с целью своевременного распознавания заболевания. Улучшит ситуацию включение обследования на туберкулез в обязательный диагностический минимум (в диагностические стандарты) при хроническом течении заболеваний, требующих дифференциальной диагностики с туберкулезом у детей.

Рис. 5. Частота случаев туберкулеза у детей, выявленных на отдельных отрезках исследуемого периода разными методами



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marais B.J. Tuberculosis in children // *Pediatr Pulmonol.* — 2008; 43 (4): 322–329.
2. Newton S.M., Brent A.J., Anderson S. et al. Paediatric tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.* — 2008; 8 (8): 498–510.

3. Туберкулез в Российской Федерации 2009 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. — М., 2010. — 224 с.
4. Powell D.A., Hunt W.G. Tuberculosis in children: an update // *Adv. Pediatr.* — 2006; 53: 279–322.

Из истории медицины

Начало см. на стр. 42

В период правления династий Суй (581–618 гг.) и Тан (616–907 гг.) китайская фармакология получила значительное большее развитие. По распоряжению императора Гао Цзуна в 650–683 гг. группа врачей провела серьезную систематизацию данных из книг по фармакологии. В 659 году была обнародована и введена в действие первая официальная китайская фармакопея — «Синь Сю Бэнь Цао» («Вновь составленная книга по травоведению») или «Тан Бэнь Цао» («Травоведение династии Тан»), созданная при поддержке государства. Описывается 844 лекарства, прилагается атлас лекарств с пояснениями. Эта книга первой из китайских фармакологических трактатов попала за границы государства, — в Японию, где в последствии имела широкое распространение.

В эту эпоху появляется книга великого врача Сунь Симяо (581–682 гг.) «Бэй Цзы Цянь Цзин Яо Фан» («Готовые на случай необходимости рецепты стоимостью в тысячу золотых»). Китайский врач внес

большой вклад во многие области традиционной китайской медицины, в частности в фармакологию и учение о медицинской значимости продуктов питания. Его работа «Лечение едой» — одна из древнейших работ по диетологии.

Симяо помнят не только за его превосходные медицинские навыки, но и за его праведность, честность и благородство. В народе он уважительно прозван Королем Фармацевтики. Следует отметить, что Сунь Симяо входит в число десяти богов-покровителей медиков. О нем было сложено множество легенд, его изображения часто встречаются на народных картинах Китая и в виде скульптур в храмах.

Гораздо позже, в период Китайской Республики (1911–1949 гг.), когда большое распространение получила западная культура и появились идейные течения полного отрицания традиционной китайской культуры, даже тогда, благодаря энтузиастам того времени, китайская традиционная медицина получила дальнейшее развитие.

Со времени образования КНР в 1949 году правительство уделяет огромное значение всестороннему развитию и распространению традиционной китайской медицины и фармакологии. Окончательно сформировавшаяся альтернативная медицина стала позиционироваться правительством как национальное достояние, символ Китая, как научная дисциплина.

Традиционная китайская медицина зачастую становится объектом критики по причине отсутствия научных оснований, сомнительной эффективности, употребления токсичных препаратов и рассматривается наукой и доказательной медициной как псевдонаука. Тем не менее, сегодня в Китае образование по китайской медицине представляет законченную систему: среднее специальное, высшее, аспирантура и докторантура. Китайскими исследователями достигнуты значительные успехи в сочетании методов ТКМ и современных методик лечения, основанных на новейших достижениях медицины.

Материал подготовила Е. Кореченкова

С.В. Бельмер

Российский государственный медицинский университет, Москва

Кисломолочные бактерии в продуктах питания: теоретические основы и практическое значение (на примере *Lactobacillus rhamnosus* GG)

Контактная информация:

Бельмер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии РГМУ

Адрес: 119513, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-94-74, e-mail: belmersv@mail.ru

Статья поступила: 11.05.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

Нормальная микрофлора кишечника играет важнейшую роль в обеспечении здоровья человека. Существенное влияние на состав и функциональное состояние микрофлоры кишечника оказывают кисломолочные продукты. Многочисленными исследованиями были доказаны высокая пробиотическая активность *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103, LGG), а также безопасность ее применения у взрослых и детей. Прием LGG оказывает положительный эффект при функциональных нарушениях моторики кишечника, аллергических и воспалительных заболеваниях. Эти эффекты могут реализовываться через TLR2 рецепторы, запускающие NFkB-опосредованный сигнальный путь и регулирующие синтез цитокинов. Кроме того, LGG блокируют взаимодействие тучных клеток с IgE, а также способствуют экспрессии H4 рецепторов гистамина. LGG (ATCC 53103) входят в состав питьевых йогуртов («Тёма» для детей с 8 мес), кефира, тана, творожков и других продуктов «Био Баланс».

Ключевые слова: дети, питание, *Lactobacillus rhamnosus* GG, пробиотики, кисломолочные продукты, пищевая аллергия.

Нормальная микрофлора кишечника играет важнейшую роль в обеспечении здоровья человека. Она подавляет рост патогенных микроорганизмов, продуцируя антимикробные факторы, усиливает барьерную функцию кишечного эпителия путем воздействия на плотные контакты между эпителиоцитами, модулирует работу иммунной системы, участвует в пищева-

рительных процессах и продукции микронутриентов, включая витамины группы В и К. Кисломолочные продукты, оказывающие существенное влияние на состав и функциональное состояние кишечной микрофлоры, знакомы людям не одно тысячелетие, однако первые шаги к раскрытию механизмов их влияния на организм были предприняты немногим более 100 лет назад.

S.V. Belmer

Russian State Medical University, Moscow

Lactobacteria in food: theoretical basis and practical meaning (by example of *Lactobacillus rhamnosus* GG)

Normal intestinal microflora is necessary for human health. Sour milk products influence the composition and functional state of intestinal micro flora. Multiple studies showed high probiotic activity of *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103, LGG) and its safety in children and adults. LGG has beneficial effect on functional disorders of intestinal motor function, and in treatment of allergic and inflammatory diseases. These effects are realized through TLR2 receptors activating NFkB-mediated signal way and regulating cytokines synthesis. Besides, LGG blocks interaction of mast cells and IgE and favors to the expression of H4 histamine receptors. LGG (ATCC 53103) are included in liquid yoghurts («Tyoma» for children from 8 months old), kefir, tan, cottage cheese and other food produced by Bio Balance.

Key words: children, nutrition, *Lactobacillus rhamnosus* GG, probiotics, sour milk products, food allergy.

Закваска кисломолочных продуктов может включать широкий спектр микроорганизмов. Так, кефир представляет собой кисломолочный напиток, получаемый из цельного или обезжиренного коровьего молока путем кисломолочного и спиртового брожения с применением кефирных грибов — симбиоза нескольких видов бактерий и грибов. В зависимости от «возраста» (одно-, двух- и трехдневный) кефир различается по своим химическим и органолептическим параметрам, включая кислотность, содержание углекислоты, спирта, степень денатурации белков и др.

Простокваша — густой кисломолочный продукт (разновидность йогурта), который готовится путем сквашивания пастеризованного молока с содержанием жира не менее 3,2% на чистых культурах молочнокислых бактерий. Разновидностями простокваши, в определенной степени, являются варенец и ряженка. Ряженку готовят из топленого молока. В состав ее закваски входят термофильный стрептококк и болгарская палочка, а сквашивание длится в течение 3–6 ч.

Йогурт — продукт из молока, ферментированного *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*. В настоящее время в процессе приготовления йогуртов могут использоваться и другие кисломолочные бактерии, оказывающие синергичный эффект с двумя базовыми компонентами.

Творог — кисломолочный продукт, получаемый в результате сквашивания молока с последующим удалением сыворотки. По способу свертывания белков молока разделяют кислотный и кислотно-сычужный творог. В первом случае белок свертывается под действием молочной кислоты, образующейся в процессе молочнокислого брожения при участии микроорганизмов, входящих в состав закваски; готовят его, как правило, из обезжиренного молока. Для приготовления кислотно-сычужного творога помимо закваски используют сычужный фермент (пепсин).

В основе получения любого кисломолочного продукта лежит процесс брожения с образованием молочной кислоты (лактата) молочнокислыми бактериями. В первую очередь, речь идет о лактобациллах, хотя способностью к молочнокислому брожению обладают и другие микроорганизмы, в т.ч. бифидобактерии. Особое значение среди молочнокислых бактерий придается *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, которые широко используют в производстве кисломолочных продуктов и/или вводят в состав лекарственных препаратов.

Следует отметить, что с процессами молочнокислого брожения связано получение не только кисломолочных, но и других полезных для здоровья продуктов питания. В частности, брожение лежит в основе получения квашеной капусты. Так, Н. Lee и соавт. исследовали бактериальный состав корейского продукта кимчи, также являющегося результатом скисания капусты. Исследователи выделили 12 штаммов лактобацилл, одиннадцать из которых соответствовали *L. sakei* и один — *L. plantarum*. Среди штаммов *L. sakei* 9 продуцировали молочную кислоту из глюкозы в присутствии ацетата. Эти штаммы хорошо переносили пассаж по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), обладали способностью выра-

батывать антимикробные факторы и модифицировать холестерин, а также другими свойствами пробиотических микроорганизмов [1].

Под пробиотиками в настоящее время понимают живые непатогенные микроорганизмы, которые, попадая в адекватных количествах в ЖКТ, оказывают благотворное влияние на здоровье макроорганизма в целом [2]. Указанный эффект реализуется через положительное влияние на микрофлору кишечника, а также путем прямого взаимодействия пробиотических микроорганизмов с клетками организма-хозяина. Наиболее изученным пробиотическим микроорганизмом, широко используемым в составе продуктов питания и лекарственных препаратах, является *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103, LGG).

LGG получила свое наименование (GG) по именам авторов, впервые ее описавших в 1987 г. (Sherwood Gorbach и Barry Goldwin), изолировав микроорганизм из стула здоровых взрослых людей [3]. В ходе дальнейших исследований на 76 добровольцах, получавших LGG в виде замороженного концентрата или в составе кисломолочного продукта, S. Gorbach и B. Goldwin доказали высокую выживаемость лактобациллы в ЖКТ: через 4 дня после окончания приема пробиотика он был обнаружен в стуле у 87% испытуемых, а через 1 нед — у 33% [4]. При использовании такой формы выпуска пробиотика, как желатиновая капсула, также была отмечена высокая выживаемость LGG: спустя 3 дня микроорганизм обнаруживался в стуле в количестве $1,2 \times 10^{10}$ КОЕ [5]. Многочисленными исследованиями были доказаны не только пробиотическая активность LGG, но и безопасность ее применения у взрослых и детей различных возрастных групп [6].

Одной из сфер применения пробиотиков являются диареи различного происхождения. Эффективность применения LGG у пациентов с диареей отражена в литературе и педиатрической практике [7, 8]. Так, доказана эффективность LGG при ротавирусной инфекции [9–11] и антибиотик-ассоциированной диарее [12, 13], которая выражалась снижением частоты стула и продолжительностью заболевания. По результатам проведенного L. McFarland мета-анализа (объединены данные 817 пациентов), назначение LGG наряду с антибактериальной терапией снижало частоту случаев антибиотик-ассоциированной диареи до 8% по сравнению с 27% больных, не принимавших LGG [14].

LGG, как и многие пробиотические микроорганизмы (включая другие виды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*), продуцирует антимикробные факторы, которые подавляют активность ряда патогенных кишечных микроорганизмов, в т.ч. *Clostridium spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* и *Streptococcus spp.* При этом активность других лактобацилл не подавляется [15]. Хотя структура этих веществ до конца не расшифрована, предполагается, что она схожа с известным микроцином *E. coli* [16]. Установлено, что активность антимикробных факторов тесно связана с продукцией молочной кислоты [17]. Последнее наблюдение справедливо также для *L. paracasei* subsp. M5-L, *L. rhamnosus* J10-L, *L. casei* Q8-L.

Интерес представляет проведенное I. Hojsak и соавт. двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в которое были включены 742 ребенка, получавших LGG в составе кисломолочного продукта или плацебо. Среди детей, принимавших LGG, было выявлено достоверное снижение риска развития кишечных — отношение шансов (ОШ) 0,40 (95% доверительный интервал 0,25–0,70) и респираторных инфекций — ОШ 0,38 (0,18–0,85), рвоты — ОШ 0,5 (0,3–0,9), диареи — ОШ 0,24 (0,10–0,50), кишечных инфекций длительностью более 2 дней — ОШ 0,40 (0,25–0,70) и респираторных инфекций длительностью более 3 дней — ОШ 0,4 (0,2–0,9) [18].

LGG существенно усиливают барьерную функцию кишечника. Этот феномен продемонстрирован в экспериментальных исследованиях на животных [19]. Вместе с тем, по данным E. Isolauri и соавт., у детей с болезнью Крона умеренной степени активности назначение LGG в течение 12 нед приводило к значительному снижению проницаемости кишечной стенки, измеренной с использованием целлобиоза-маннитолового теста [20].

Пробиотические микроорганизмы в составе продуктов питания или лекарственных препаратов оказывают положительный эффект при функциональных расстройствах органов пищеварения, при которых нередко выявляются нарушения микробиоценоза различной степени выраженности. Так, мета-анализ, проведенный A. Horvath и соавт., показал эффективность применения LGG у детей с абдоминальными болями функционального характера. По сравнению с плацебо назначение LGG ассоциировалось с достоверно более высокой частотой ответа на лечение у детей с абдоминальными болями в целом при функциональных гастроинтестинальных нарушениях — ОШ 1,31 (1,08–1,59) и детей с синдромом раздраженного кишечника — ОШ 1,70 (1,27–2,27). Вместе с тем, статистически значимых различий у детей с функциональной диспепсией не выявлено [21]. В многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, проведенное R. Francavilla и соавт., был включен 141 ребенок с синдромом раздраженного кишечника или функциональными абдоминальными болями. Дети получали продукты с LGG в течение 8 нед с последующим 8-недельным наблюдением. По сравнению с плацебо лечение LGG приводило к снижению частоты ($p < 0,01$) и тяжести ($p < 0,01$) абдоминальных болей. Причем достигнутые в ходе лечения различия оставались достоверными и в конце периода наблюдения ($p < 0,02$ и $p < 0,001$, соответственно). Кроме того, у большинства детей, получавших LGG (но не плацебо), наблюдалась нормализация проницаемости кишечного барьера [22]. Можно предположить, что эффективность применения пробиотиков при функциональных нарушениях моторики кишечника обусловлена не только восстановлением вторично нарушенного состава кишечного микробиоценоза, но также восстановлением нормального питания эпителия (продукция бутирата) и прямым воздействием продуцируемых ими биологически активных веществ на соответствующие структуры кишечной стенки.

Иммуномодулирующие эффекты пробиотиков в целом и LGG в частности объясняют эффективность их применения при ряде заболеваний воспалительного и аллергического характера. Многие тонкие механизмы этого воздействия в настоящее время расшифрованы: пробиотические микроорганизмы влияют на активацию внутриклеточного медиаторного каскада, опосредованного через фактор транскрипции NF- κ B. Этот каскад включает в себя, в частности, фосфорилирование ингибитора фактора транскрипции (I κ B) с последующим его поглощением и деградацией в протеосомах, транслокацию уже активной формы NF- κ B в ядро и связывание его с определенными генами с последующей активацией продукции цитокинов. Установлено, что на этих этапах могут оказывать свое влияние как LGG, так и *E. coli* Nissle, *L. reuteri* и некоторые другие микроорганизмы [6].

В эксперименте было показано, что даже термически обработанные LGG повышают продукцию иммунокомпетентными клетками интерлейкина (ИЛ) 4, а также ИЛ 10 (наблюдался дозозависимый эффект). Кроме того, убитые LGG также дозозависимо снижают продукцию фактора некроза опухоли (ФНО) α , индуцируемую микробными липополисахаридами [23]. В исследовании H. Kwon и соавт. показано противовоспалительное действие различных видов пробиотических микроорганизмов, включая LGG, с точки зрения их стимулирующего действия на CD4+ T_{reg} клетки (экспрессирующие фактор транскрипции Foxp3) в мезентериальных лимфоузлах мышей [24]. Кроме того, замечено, что смесь пробиотиков по сравнению с одним микроорганизмом оказывает более выраженное воздействие как *in vitro*, так и *in vivo*: она эффективно подавляет развитие воспалительных заболеваний кишечника, атопического дерматита. Противовоспалительный эффект LGG, опосредованный через CD4+ T_{reg} клетки, был обнаружен и в других исследованиях [25].

Установлено, что LGG подавляют экспрессию генов, кодирующих субъединицы α и γ опосредующего аллергию высокоаффинного рецептора IgE (allergy-related high-affinity IgE receptor — FCER1) и H4-рецептор гистамина на тучных клетках, выделенных из периферической крови человека, а также провоспалительные белки, в частности ИЛ 8 и ФНО α . Экспрессия генов, кодирующих противовоспалительные цитокины (например, ИЛ 10), наоборот, стимулируется. Таким образом, атопические реакции, опосредованные тучными клетками, могут подавляться при участии LGG [26].

Мастоциты принимают участие в регуляции многих физиологических процессов человеческого организма, в т.ч. секреции, эпителиальной проницаемости, кровотока, кишечной перистальтики. Тучные клетки участвуют в регуляции функции иммунной системы [27] и играют ключевую роль в аллергических процессах. Медиаторы, выделяемые мастоцитами, стимулируют секрецию слизи и электролитов, сокращение гладкой мускулатуры, активацию нервных клеток и другие процессы [28]. Стимуляция тучных клеток происходит через активацию FCER1 рецепторов [29], запускающих различные сигнальные каскады, определяющие, в свою очередь,

bio Баланс

Ежедневное употребление Био Баланс®:

- Помогает восстановлению здоровой микрофлоры
- Нормализует работу кишечника
- Способствует уменьшению симптомов кишечного дискомфорта



Повседневная забота о здоровье!

Кисломолочные пробиотические продукты Био Баланс® разработаны с учетом традиций и новейших технологий, обогащены уникальными бактериями LGG® (ATCC 53103), эффективность и безопасность которых подтверждена многочисленными международными исследованиями.

Регулярное употребление пробиотических продуктов Био Баланс® не только способствует нормализации микрофлоры, а также нормализует работу кишечника, способствуя уменьшению симптомов дискомфорта, что подтверждено клиническими исследованиями, проведенными в 2009 году на базе Клиники лечебного питания НИИ питания РАМН.

Lactobacillus GG® и LGG® — товарный знак, используемый по лицензии «Валио ЛТД» Финляндия.



секрецию медиаторов аллергии, включая гистамин, лейкотриены и цитокины [30]. Эффект секретируемого гистамина реализуется опосредовано через рецепторы гистамина H1–H4 [31], однако продуцируемый тучными клетками гистамин и ИЛ 10 могут оказывать противовоспалительный эффекты [32]. Что касается гистамина, то противовоспалительный эффект LGG реализуется через активацию H4-рецепторов на поверхности тучных клеток. Посредством этого механизма пробиотические бактерии препятствуют дегрануляции мастоцитов, снижая интенсивность высвобождения медиаторов аллергии и воспаления. Показано, что таким способом LGG подавляют опосредованную IgE дегрануляцию тучных клеток. Кроме того, тучные клетки, стимулированные LGG и некоторыми другими пробиотическими микроорганизмами, а также их комбинациями, индуцируют экспрессию противовоспалительного ИЛ 10 [26].

В исследованиях *in vitro* показано, что пробиотические бактерии стимулируют секрецию цитокинов Th 1-го типа моноцитами, макрофагами и дендритными клетками [33]. Результаты недавно проведенного исследования A. Oksaari и соавт. подтверждают, что пробиотические штаммы сдвигают иммунный ответ с Th2 к Th1, снижая тем самым выраженность гуморальных реакций и повышая клеточные [26].

Рецептором для LGG на клеточной поверхности эпителиальных, макрофагальных и других клеток иммунной системы являются Toll-подобные рецепторы 2-го типа (TLR2), которые стимулируют сигнальный каскад через фактор транскрипции NF- κ B, что ведет к экспрессии широкого спектра цитокинов. Через эти же рецепторы LGG могут прерывать FCER1-опосредованный сигнальный путь, блокируют воспалительный и аллергический процессы [34].

Таким образом, взаимодействие LGG с клетками макроорганизма осуществляется через TLR2 рецепторы, запускающие NF κ B-опосредованный сигнальный путь, регулирующий синтез цитокинов. LGG блокируют взаимодействие тучных клеток с IgE, а также способствуют экспрессии H4-рецепторов гистамина. Перечисленные механизмы определяют противовоспалительный и противоаллергический эффекты рассматриваемых микроорганизмов.

Особый интерес представляет вопрос о перспективах применения продуктов, содержащих LGG у детей первого года жизни с целью профилактики аллергических и иных заболеваний. В исследовании M. Kalliomaki и соавт. впервые обнаружено, что частота atopического дерматита среди детей, которые в периоде новорожденности получали молочную смесь с LGG, в 2 раза ниже по сравнению с детьми, получавшими обычное питание [13]. В то же время в ряде исследований различие не было выявлено [35]. Таким образом, на сегодняшний день нет однозначных рекомендаций по назначению пробиотиков детям первого года жизни из групп риска с целью предупреждения развития аллергических заболеваний в более старшем возрасте. Тем не менее, исследования в этом направлении активно ведутся. Так, в проспектив-

ном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании M. Rose и соавт., в которое был включен 131 ребенок в возрасте от 6 до 24 нед из групп риска по развитию аллергии, было показано, что назначение LGG в течение 6 мес не предупреждает (по сравнению с плацебо) развитие atopического дерматита или бронхиальной астмы. Вместе с тем, частота сенсibilизации (по данным определения IgE в крови) в группе детей, получавших LGG, была ниже, чем в группе плацебо как через 6 ($p = 0,027$), так и 12 мес исследования ($p = 0,03$). Побочных эффектов при этом не наблюдалось [36].

Безопасность применения смесей, содержащих LGG, у здоровых доношенных новорожденных показана в работе D. Scalabrin и соавт. По их данным, смеси с добавлением LGG хорошо переносятся и обеспечивают нормальный рост и развитие ребенка [37]. Кроме того, безопасность включения LGG в питание новорожденных детей с очень низкой массой тела (в этом исследовании средняя масса тела ребенка при рождении составляла 1056 г, средний гестационный возраст — 29,5 нед) была подтверждена в крупном исследовании (743 ребенка) [38].

Таким образом, LGG является эффективным и безопасным пробиотиком, который широко используется как для производства продуктов питания, так и в составе лекарственных препаратов.

Продукты, содержащие в своем составе LGG, могут широко применяться у взрослых и детей всех возрастных групп. В частности, пробиотик *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103, LGG) входит в состав йогуртов для детей с 8 мес «Тёма» (Компания «ЮНИМИЛК», Россия) и продуктов для детей более старшего возраста — йогурты, кефир, тан, творожки «Био Баланс» (Компания «ЮНИМИЛК», Россия). В частности, в состав йогурта «Био Баланс» помимо йогуртовой закваски (*L. delbrueckii subsp. Bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*) входят и пробиотические микроорганизмы *L. rhamnosus* GG. Как указывалось выше, комбинация пробиотиков оказывается более эффективной по сравнению с использованием монокультуры. LGG была введена в продукты «Био Баланс» в 2008 г., и за прошедший период эти продукты рекомендовали себя не только с точки зрения качества и высоких вкусовых свойств, но и доказанной клинической эффективностью [39]. Ассортимент продуктов для детей раннего возраста, содержащих пробиотик *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103, LGG), компания планирует расширить во втором полугодии 2011 г. С этого периода пробиотиком будут обогащены не только йогурты, но и детские творожки и кефир марки «Тёма».

Заключение

Применение пробиотиков в составе продуктов питания имеет широкие перспективы. Несомненно, что это направление будет развиваться, и будущие исследования позволят в полной мере раскрыть механизмы положительного действия пробиотических микроорганизмов на макроорганизм человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lee H., Yoon H., Ji Y. et al. Functional properties of *Lactobacillus* strains isolated from kimchi // *Int. J. Food. Microbiol.* — 2011; 145: 155–161.
2. Мазанкова Л. Н., Шевелева С. А., Лыкова Е. А. Клиническое применение пробиотиков: систематизация препаратов и тактика назначения в детском возрасте (пособие для врачей). — М., 2005. — 27 с.
3. Conway P. L., Gorbach S. L., Goldin B. R. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells // *J. Dairy. Sci.* — 1987; 70: 1–12.
4. Goldin B. R., Gorbach S. L., Saxelin M. et al. Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract // *Dig. Dis. Sci.* — 1992; 37: 121–128.
5. Saxelin M., Pessi T., Salminen S. Fecal recovery following oral administration of *Lactobacillus* strain GG (ATCC 53103) in gelatine capsules to healthy volunteers // *Int. J. Food. Microbiol.* — 1995; 25: 199–203.
6. Petrof E. O. Probiotics and Gastrointestinal Disease: Clinical Evidence and Basic Science // *Antiinflamm Antiallergy Agents Med. Chem.* — 2009; 8: 260–269.
7. Vanderhoof J. A., Whitney D. B., Antonson D. L. et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children // *J. Pediatr.* — 1999; 135: 564–568.
8. Szajewska H., Kotowska M., Mrukowicz J. Z. et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants // *J. Pediatr.* — 2001; 138: 361–365.
9. Majamaa H., Isolauri E., Saxelin M., Vesikari T. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1995; 20: 333–338.
10. Guandalini S., Pensabene L., Zikri M. A. et al. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000; 30: 54–60.
11. Isolauri E., Juntunen M., Rautanen T. et al. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children // *Pediatrics.* — 1991; 88: 90–97.
12. Arvola T., Laiho K., Torkkeli S. et al. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study // *Pediatrics.* — 1999; 104: 64.
13. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T. et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2003; 361: 1869–1871.
14. McFarland L. V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006; 101: 812–822.
15. Ouwehand A. C. Antiallergic effects of probiotics // *J. Nutr.* — 2007; 137: 794–797.
16. Silva M., Jacobus N. V., Deneke C., Gorbach S. L. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain // *Antimicrob Agents Chemother.* — 1987; 31: 1231–1233.
17. Zhang Y., Zhang L., Du M. et al. Antimicrobial activity against *Shigella sonnei* and probiotic properties of wild *Lactobacilli* from fermented food // *Microbiol. Res.* — 2011, Apr 3 [Epub ahead of print].
18. Hojsak I., Abdovic S., Szajewska H. et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections // *Pediatrics.* — 2010; 125: 1171–1177.
19. Johnson-Henry K. C., Donato K. A., Shen-Tu G. et al. *Lactobacillus rhamnosus* strain GG prevents enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7-induced changes in epithelial barrier function // *Infect. Immun.* — 2008; 76: 1340–1348.
20. Isolauri E., Majamaa H., Arvola T. et al. *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats // *Gastroenterology.* — 1993; 105: 1643–1650.
21. Horvath A., Dziechciarz P., Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2011; 33 (12): 1302–1310.
22. Francavilla R., Miniello V., Magista A. M. et al. A randomized controlled trial of *Lactobacillus* GG in children with functional abdominal pain // *Pediatrics.* — 2010; 126: 1445–1452.
23. Bloise E., Torricelli M., Novembri R. et al. Heat-killed *Lactobacillus rhamnosus* GG modulates urocortin and cytokine release in primary trophoblast cells // *Placenta.* — 2010; 31: 867–872.
24. Kwon H. K., Lee C. G., So J. S. et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2010; 107: 2159–2164.
25. Rauch M., Lynch S. V. Probiotic manipulation of the gastrointestinal microbiota // *Gut. Microbes.* — 2010; 1 (5): 335–338.
26. Oksaharju A., Kankainen M., Kekkonen R. A. et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* downregulates FCER1 and HRH4 expression in human mast cells // *World. J. Gastroenterol.* — 2011; 17: 750–759.
27. Bischoff S. C., Kramer S. Human mast cells, bacteria, and intestinal immunity // *Immunol. Rev.* — 2007; 217: 329–337.
28. Bischoff S. C. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data // *Nat. Rev. Immunol.* — 2007; 7: 93–104.
29. Daeron M., Malbec O., Latour S. et al. Regulation of high-affinity IgE receptor-mediated mast cell activation by murine low-affinity IgG receptors // *J. Clin. Invest.* — 1995; 95: 577–585.
30. Turner H., Kinet J. P. Signalling through the high-affinity IgE receptor Fc epsilonRI // *Nature.* — 1999; 402: 24–30.
31. Zampeli E., Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders // *Br. J. Pharmacol.* — 2009; 157: 24–33.
32. Galli S. J., Grimaldeston M., Tsai M. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008; 8: 478–486.
33. Haahtela T., Korpela R., Savilahti E., Vaarala O. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation // *Clin. Exp. Allergy.* — 2008; 38: 611–618.
34. Kasakura K., Takahashi K., Aizawa T. et al. A TLR2 ligand suppresses allergic inflammatory reactions by acting directly on mast cells // *Int. Arch. Allergy. Immunol.* — 2009; 150: 359–369.
35. Kopp M. V., Salfeld P. Probiotics and prevention of allergic disease // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2009; 12: 298–303.
36. Rose M. A., Stieglitz F., Koksai A. et al. Efficacy of probiotic *Lactobacillus* GG on allergic sensitization and asthma in infants at risk // *Clin. Exp. Allergy.* — 2010; 40: 1398–1405.
37. Scalabrini D. M., Johnston W. H., Hoffman D. R. et al. Growth and tolerance of healthy term infants receiving hydrolyzed infant formulas supplemented with *Lactobacillus rhamnosus* GG: randomized, double-blind, controlled trial // *Clin. Pediatr. (Phila).* — 2009; 48: 734–744.
38. Manzoni P., Lista G., Gallo E. et al. Routine *Lactobacillus rhamnosus* GG administration in VLBW infants: a retrospective, 6-year cohort study // *Early. Hum. Dev.* — 2011; 87 (1): 35–38.
39. Пилипенко В. И., Шаховская А. К., Исаков В. А. и др. Эффективность кислоломолочных продуктов, обогащенных *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103, LGG), у пациентов, страдающих запорами // *Вопросы питания.* — 2011; 3: 12–17.

И.А. Беляева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Обеспечение грудного вскармливания — важная задача педиатра

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением для недоношенных детей НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-74-92, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 15.05.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье проанализирован ряд проблем грудного вскармливания, существующих в настоящее время. Приведены данные о составе грудного молока у различных контингентов женщин, рекомендуемых сроках начала и длительности грудного вскармливания. Рассматриваются принципы оценки эффективности и преимущества пролонгированного грудного вскармливания на основе сравнительной оценки физического и нервно-психического развития, а также заболеваемости детей при различных видах вскармливания. Представлены методики оптимизации грудного вскармливания, в том числе с помощью современных электронных молокоотсосов.

Ключевые слова: дети грудного возраста, грудное вскармливание, молокоотсосы.

86

В настоящее время получено достаточно данных, подтверждающих уникальную ценность грудного молока для вскармливания новорожденного ребенка. Оптимальное питание новорожденного — основной фактор, влияющий на их здоровье, психомоторное развитие и интеллектуальный потенциал в последующем [1]. По мнению экспертов Комитета ESPGHAN, польза от грудного вскармливания для сохранения здоровья детей выше в развивающихся, нежели в развитых странах [2, 3]. В условиях недостаточной гигиены кормление грудным молоком может быть вопросом жизни или смерти. В недавних анализах влияния недостаточности питания на здоровье детей было показано, что неполноценное грудное вскармливание стало причиной 1,4 млн детских смертей и 44 млн непоправимых расстройств здоровья у детей в возрасте младше 5 лет [4]. Грудное вскармливание также ассоциируется с выраженным влиянием на младенческую заболеваемость в индустриаль-

ных странах, например на снижение частоты кишечных инфекций и острого среднего отита [5–7].

Современная ситуация

Данные о распространенности грудного вскармливания в Европе были опубликованы ВОЗ в 2003 г. [8]. Обобщенная ситуация из 29 европейских стран крайне гетерогенна. В 14 странах грудное вскармливание с рождения начиналось у 90% детей, в 6 странах — у 60–80%. Во Франции, Ирландии и на Мальте на грудном вскармливании с рождения находилось менее 60% новорожденных. Продолжительность грудного вскармливания, составляющая 6 мес, была более 50% только в 6 странах. Претворение в жизнь практики поддержки исключительно или частично грудного вскармливания важно как для сроков начала, так и его продолжительности. Общий уровень грудного вскармливания детей 12-недельного возраста в Норвегии после введения

I.A. Belyayeva

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

Realizing of breast feeding is necessary objective of a pediatrician

The article analyzes several problems of breast feeding existing. The data on composition of breast milk in different groups of women, recommended terms of beginning and duration of breast feeding are presented. Authors discuss principles of effectiveness evaluation and advantages of prolonged breast feeding on the basis of comparative estimation of physical and psychical development and morbidity of children with different types of feeding. Methods of breast feeding optimization including modern electronic breast pump use are described.

Key words: infants, breast feeding, breast pumps.

практики поддержки кормящих грудью матерей увеличилась с 30% в 1968 г. до 80% и более в 1991 г. [9].

Состав женского молока

Биологические характеристики женского молока подробно описаны в работах многих авторов [10–12]. Женское молоко — жидкость с непостоянным составом, который зависит от времени секреции грудных желез: «переднее» молоко отличается от «заднего», молозиво — от переходного и зрелого. Состав молока зависит от времени суток и момента лактации. Женское молоко содержит не только нутриенты, такие как белки, жиры, углеводы, минералы и витамины, но и «следовые» вещества, которые имеют первостепенную важность для потребностей младенцев и обеспечения их нормального роста и развития. Женское молоко содержит многочисленные иммунные и «иммунотропные» компоненты, такие как секреторный IgA, лейкоциты, олигосахариды, лизоцим, лактоферрин, интерферон γ , нуклеотиды, цитокины и др. Некоторые из этих соединений осуществляют пассивную защиту в гастроинтестинальном тракте и верхних отделах респираторного тракта, предотвращая проникновение патогенов через мукозный барьер и защищая, таким образом, новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, от инвазивных инфекций. Женское молоко также содержит эссенциальные жирные кислоты, ферменты, гормоны, факторы роста, полиамины и другие биологически активные соединения, необходимые для формирования здоровья детей.

Ограничивающие диеты или недостаточное питание кормящей матери могут значительно влиять на продукцию и/или состав женского молока. Обеспечение дополнительного питания матери способно увеличить продукцию молока и продлить исключительно грудное вскармливание [13]. Диета матери определяет также и содержание некоторых нутриентов. Это касается отдельных витаминов (например, D, A, водорастворимых витаминов), а также йода и жирных кислот. Младенцы, получающие грудное молоко от матерей, следующих веганским (строгое вегетарианство) диетам, имеют высокий риск развития тяжелой мегалобластной анемии и неврологической патологии, так как испытывают дефицит витамина B₁₂ [14].

Рекомендации по продолжительности грудного вскармливания

С 2001 г. экспертами ВОЗ для детей в возрасте до 4–6 мес рекомендовано исключительно грудное вскармливание с введением дополнительного питания (жидкости или другого питания) только после этого периода времени. Все исследования, оценивающие эффективность и продолжительность грудного вскармливания, выполненные в промышленных странах, были только наблюдательными. Они показали, что дети, продолжающие исключительно грудное вскармливание до 6-месячного возраста, не испытывали дефицита прироста веса или роста в сравнении с детьми, получающими такое питание более короткий период (3–4 мес). Отмечены противоречивые данные в отношении уровня железа: предполагалось, что, по крайней мере, в развивающихся странах, где запас железа у новорожденных младенцев может быть субоптимальным, исключительно грудное вскармливание без добавок железа в течение первых 6 мес жизни

нежелательно. Эксперты ВОЗ пришли к заключению: «Большие рандомизированные исследования, проводимые как в развитых, так и развивающихся странах, показывают, что исключительно грудное вскармливание в течение 6 месяцев не увеличивает риск нарушения питания и роста, подтверждая успех для здоровья, сообщенный ранее, а также другие потенциальные эффекты на здоровье и развитие, особенно долговременные». Исследование в Белоруссии показало, что грудное вскармливание продолжительностью от 3 до 6 мес значительно снижало частоту кишечных инфекций у младенцев, получающих грудное молоко до полугода, по сравнению с детьми, получавшими смешанное вскармливание до 3–4-месячного возраста [15]. На 54-й Всемирной ассамблее здравоохранения в мае 2001 г. было подчеркнуто: «Исключительно грудное вскармливание до 6 месяцев — глобальная рекомендация, принимаемая в расчет заключение экспертов ВОЗ по оптимальной продолжительности грудного вскармливания и обеспечение безопасности и оптимального дополнительного питания при продолжительности грудного вскармливания до 2 лет или выше». Проблема оптимальной продолжительности исключительно грудного вскармливания была вопросом для активного обсуждения в течение последних нескольких лет, особенно в связи с различиями ее в промышленных и развивающихся странах [16]. При исключительно или частично грудном вскармливании дополнительное питание не должно быть введено ранее 17-й недели или откладываться позже 26-й нед жизни ребенка [17]. Эксперты ВОЗ рекомендуют продолжать грудное вскармливание, по крайней мере, до 2 лет, а Американская академия педиатрии, по крайней мере, до 1 года [18, 19].

Физическое развитие детей, получающих грудное вскармливание

Оценка физического развития детей, получающих питание с учетом рекомендаций экспертов ВОЗ по продолжительности грудного вскармливания, а также проживающих в регионах и условиях, позволяющих достичь генетического роста, выявила у них снижение темпов роста на протяжении первого года жизни по сравнению с темпами роста у детей на искусственном вскармливании [20]. Младенцы, питающиеся грудным молоком, показали сокращение темпов роста, особенно в возрасте от 3 до 12 мес жизни, с частичным наращиванием к 24 мес [21–24]. Сравнение новых стандартов [23–25] с прежними референтными значениями ВОЗ подтвердило различия ростовых паттернов между младенцами на грудном и искусственном вскармливании [26]. Продолжает расти количество исследований, определяющих взаимосвязь между высокими темпами физического развития и увеличением риска неинфекционных заболеваний в последующем [25–27]. Использование новых стандартов ростовых паттернов у детей, получающих грудное вскармливание, представляется актуальным.

Методологические проблемы оценки успешности грудного вскармливания

Известно, что грудное вскармливание оказывает положительное влияние не только на здоровье ребенка, но и кормящей женщины. Поскольку на принятие реше-

ния матерью о вскармливании грудью влияют многочисленные связанные со здоровьем факторы, сложно оценить взаимосвязь между грудным вскармливанием и влиянием на здоровье [28]. Представляют интерес два различных по дизайну исследования. Первое, выполненное в Великобритании (до 1980 г.), включало недоношенных детей (средний гестационный возраст — 31 нед, средний вес при рождении — 1400 г), которые были рандомизированы по характеру вскармливания на 2 группы — получающие для питания грудное молоко из банка хранения и вскармливаемые искусственной смесью [29]. Второе исследование — Promotion of breast-feeding Intervention Trial (PROBIT) [30] — объединенное (31 материнский госпиталь Белоруссии и другие клиники) рандомизированное испытание. На основании рекомендаций ВОЗ/ЮНИСЕФ, доношенным детям с весом при рождении не менее 2,5 кг одновременно было начато грудное вскармливание с целью изучения эффекта от различной его продолжительности, а также сравнения между грудным и искусственным вскармливанием. Образование, социально-экономический статус и образ жизни (такие факторы, как курение) строго учитывались в связи с решением кормить грудью. В промышленных странах матери, выбирающие грудное вскармливание, имеют более высокий социально-экономический и образовательный уровень; противоположная ситуация обычно выявляется в развивающихся странах. Были также учтены предпочтения матерей по продолжительности кормления грудным молоком. Опубликованы результаты трех мета-анализов о влиянии грудного вскармливания на состояние здоровья детей в развитых странах [5, 6, 31].

Влияние на здоровье, ассоциированное с грудным вскармливанием

Эффект грудного вскармливания в профилактике инфекционных заболеваний у детей наиболее важен, особенно в развивающихся странах. Эксперты АНРК (Агентство по исследованию качества здравоохранения), проведя мета-анализ опубликованных данных, заключил, что грудное вскармливание связано с низким риском гастроинтестинальных инфекций и острого среднего отита, профилактический эффект в отношении респираторных инфекций был сомнителен [5, 6]. Снижение риска развития острого среднего отита было более значимым, когда сравнивали исключительно грудное вскармливание с искусственным. Недавние исследования «случай-контроль» в Англии показали, что грудное вскармливание у младенцев снижает риск диареи в сравнении с детьми, не получающими грудного молока [32]. Грудное молоко играет превентивную роль в снижении риска тяжелых респираторных инфекций, требующих госпитализации. Мета-анализы 7 когортных исследований показали снижение на 72% частоты повторных госпитализаций в связи с заболеваниями респираторного тракта у доношенных детей 1-го года жизни, находившихся исключительно на грудном вскармливании в течение, по крайней мере, 4 мес [33]. Доступные данные подтверждают связь грудного вскармливания с хорошо документированным снижением риска инфекционной диареи, острого среднего отита и, возможно, с защитой против других инфекций, что еще предстоит доказать.

Сердечно-сосудистая система: артериальное давление

Рандомизированные испытания, проведенные в 1980-х гг., показали, что среднее диастолическое артериальное давление (АД) в возрасте 13–16 лет было выше у детей, родившихся недоношенными и вскармливаемых после рождения специализированной смесью (65 против 62 мм рт. ст. у недоношенных, вскармливаемых грудным молоком из банка хранения) [34]. Не было обнаружено различий в уровне систолического АД. Позже мета-анализ С. Owen и соавт. [35] продемонстрировал различие и в величине систолического АД — различие средних составило 1,1 мм рт. ст. в тех же группах детей. Вместе с тем, не были подтверждены различия в уровне диастолического АД. Другой мета-анализ, включавший 10 тыс. наблюдений в 3 исследованиях, позволил установить, что грудное вскармливание было связано со снижением систолического АД на 1,4 мм рт. ст., диастолического АД — на 0,5 мм рт. ст. [36]. В недавно опубликованном мета-анализе (проведен независимыми экспертами ВОЗ и Университета Бразилии), дополнительно включавшем 4 исследования, было выявлено, что уровень систолического и диастолического АД в последующем ниже (на 1,2/0,5 мм рт. ст.) у тех лиц, кто будучи младенцами получали только грудное вскармливание [31]. Однако рандомизированное исследование PROBIT не обнаружило влияния грудного вскармливания на АД у детей в возрасте 6,5 лет [37].

Влияние грудного молока на уровень АД может быть связано с относительно низким содержанием в нем натрия. Более низкое АД может быть связано и с высоким содержанием в грудном молоке длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, являющихся компонентами клеточных мембран клеток сосудистого эндотелия. В рандомизированном исследовании с включением добавки масла рыб в питание детей в возрасте от 9 до 12 мес было обнаружено снижение среднего систолического АД на 6,3 мм рт. ст. [38]. Эффект грудного вскармливания подобен эффекту ограничения соли (на 1,3 мм рт. ст.) и снижения веса (на 2,8 мм рт. ст.) у нормотензивных субъектов [39]. Снижение среднего значения АД на 2 мм рт. ст. может снизить риск артериальной гипертензии у взрослых на 17%, других сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе, инсультов, ишемии головного мозга) — на 6–15%.

Метаболизм липидов

В недавних обзорах, включавших результаты 17 исследований (около 17,5 тыс. детей, из них 74% — на грудном вскармливании, 26% — на искусственном) по изучению влияния грудного молока на метаболизм липидов, показано, что первоначальное грудное вскармливание (особенно — исключительное) связано с низкой концентрацией холестерина в крови в последующем [40].

Кардиоваскулярные заболевания

Изучение результатов нескольких когортных исследований с участием большого количества добровольцев и системные обзоры с мета-анализом 4 исследований показали положительный эффект грудного вскармливания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

[41]. Вместе с этим, эксперты ВОЗ заключили, что все оценки эффективности грудного вскармливания в отношении влияния на уровни АД и липидов крови в настоящий момент не позволяют однозначно судить о влиянии грудного молока на сердечнососудистую заболеваемость и смертность.

Избыточный вес, ожирение и диабет 2-го типа

Механизм действия, в соответствии с которым грудное вскармливание может оказывать превентивный эффект в отношении ожирения, рассмотрен детально [42]. Низкий белок и энергия, получаемые с грудным молоком, в сравнении с искусственной смесью уменьшают высвобождение инсулина и таким образом влияют на отложение жира и ожирение. Профилактический эффект грудного вскармливания в отношении избыточного веса и ожирения может также быть соотнесен с медленным ростом в течение первого года жизни младенцев на грудном вскармливании [43]. Два систематических обзора показали, что высокие перцентили для веса и роста в грудном возрасте связаны в дальнейшем с ожирением [44, 45]. Эти проблемы заслуживают дальнейшего внимания. В обзоре 7 исследований, включавших около 77 тыс. наблюдений, высказано предположение, что грудное вскармливание может усиливать долговременную защиту от возникновения диабета 2-го типа в связи с низким уровнем глюкозы и концентрации инсулина в сыворотке крови у младенцев и минимально низким уровнем инсулина в последующем [46]. О снижении риска диабета 2-го типа было также сообщено в мета-анализах, проведенных экспертами ВОЗ [31].

Расстройства иммунной системы: аллергия

В 1930 г. большое 9-месячное исследование, включающее более чем 20 тыс. младенцев, обнаружило впечатляющее — в 7 раз меньшее — число случаев развития атопической экземы у детей, вскармливаемых грудным молоком, по сравнению с детьми, получающими коровье молоко [47]. Матери, которые знают, что их дети имеют риск по развитию аллергии, могут быть больше настроены на продолжительное и исключительно грудное вскармливание, чем матери младенцев, не имеющих семейного риска аллергии. Более того, выраженные генетические факторы и агенты окружающей среды могут «взаимодействовать» с грудным вскармливанием. У некоторых младенцев на грудном вскармливании с атопической экземой наступает улучшение при исключении коровьего молока, яиц и других антигенов из диеты матери. Антигены из питания матери также способны проникать через плаценту. Однако элиминация антигена в течение беременности вряд ли снижает риск атопического дерматита, такие диеты могут неблагоприятно влиять на мать, питание плода или их обоих [48]. Также нет убедительных доказательств о долговременном превентивном эффекте материнской диеты в течение периода лактации на атопический дерматит в детском возрасте [49]. Успех грудного вскармливания, вероятно, будет ограничен детьми группы риска, имеющих родство (отец, мать, сиблинги) с больными атопическими заболеваниями. Результаты двух мета-анализов указывают на частичный и транзитный протективный эффект исключительно грудного

вскармливания в течение 4 мес в отношении атопического дерматита, бронхообструкции и астмы у младенцев и детей грудного возраста [5, 6]. Комитет экспертов ВОЗ делает заключение, что контролируемое исключительно грудное вскармливание вряд ли будет предотвращать аллергию, особенно респираторную. В любом случае протективный эффект грудного вскармливания младенцев с семейной отягощенностью по аллергии будет сравним в целом с популяцией; исключительно грудное вскармливание рекомендуется до 6-месячного возраста.

Целиакия

Обзор результатов 6 наблюдательных исследований позволил предположить, что грудное вскармливание может предупредить развитие целиакии [50]. Исключая небольшие по объему исследования, обнаружена взаимосвязь между увеличением продолжительности грудного вскармливания и снижением риска развития целиакии. Мета-анализ показал, что риск целиакии был ниже у детей, получающих грудное вскармливание, во время введения глютена. Однако грудное вскармливание не гарантирует постоянной защиты против целиакии, но может замедлить наступление симптомов. Так, J. Norris и соавт. недавно сообщили, что ранние (≤ 3 мес) и поздние (≥ 7 мес) сроки введения глютен-содержащих продуктов связаны с повышением риска развития целиакии [51]. На основе современных данных эксперты ВОЗ считают разумным избегать раннего (до 4 мес жизни) и позднего (с 7 мес и более) введения глютена, а также рекомендуют вводить белок во время вскармливания грудным молоком [17].

Нервно-психическое развитие

Многие исследования показывают, что грудное вскармливание связано с оптимизацией темпов нервно-психического развития, хотя механизмы этого влияния изучены не полностью. Мета-анализ J. Anderson и соавт. продемонстрировал улучшение когнитивных функций у детей, находившихся на грудном вскармливании [52]. Лучшее когнитивное развитие, выявляемое в возрасте 6 мес, сохранялось в течение периода детства и подростковом возрасте. Младенцы с низким весом при рождении продемонстрировали больший эффект, чем дети с нормальным весом. Увеличение продолжительности грудного вскармливания также сопровождалось увеличением когнитивного развития. Большое рандомизированное исследование в Белоруссии показало, что грудное вскармливание значительно повышало IQ — на 7,5 ед. [53].

Успех грудного вскармливания может быть связан с содержанием докозагексаеновой кислоты (DHA, 22:6 ω 3), участвующей в развитии мозга и сетчатки глаз. Роль DHA также предполагает эффект от DHA добавок, назначаемых в течение 4 мес грудного вскармливания. При этом не было установлено влияния на зрительную функцию в 4 и 8 мес или нервно-психическое развитие в 1 год. В то же время психомоторное, но не умственное, развитие было значимо выше к 30 мес жизни в группе детей, получающих DHA добавки [54]. В недавних исследованиях показано, что связь между грудным вскармливанием и улучшением когнитивного развития детей определена генетическим полиморфизмом гена FADS2, кодирую-



щего дельта-6-десатуразу, и таким образом, влияющего на продукцию и метаболизм арахидоновой и докозагексаеновой кислот [55]. Сиаловые кислоты также могут играть положительную роль в развитии головного мозга и когнитивных функций ребенка [56]. Их концентрация различна у детей при грудном и искусственном вскармливании. Доступные доказательства предполагают, что грудное вскармливание может быть связано с небольшим, но значимым улучшением в когнитивном развитии, что сохраняется во взрослой жизни.

Сцеженное молоко и его ценность

Многие патологические состояния у ребенка вызывают необходимость отказа от прикладывания к груди и перевод его на питание сцеженным материнским, а в некоторых случаях (например, при гемолитической болезни новорожденных) — стерилизованным материнским или донорским грудным молоком. Особое значение приобретает организация грудного вскармливания детей, родившихся с тяжелым перинатальным поражением ЦНС, родовой травмой, пороками развития челюстного аппарата, глубокой недоношенностью, выраженной гипотрофией, заболеваниями сердца с недостаточностью кровообращения, а также инфекционно-воспалительными заболеваниями в раннем неонатальном периоде. В этих случаях, как правило, невозможно непосредственное прикладывание ребенка к груди матери, в связи с чем возникает потребность во вскармливании сцеженным материнским молоком. Другими причинами перехода на такой способ питания могут стать трудности в кормлении грудью со стороны матери: плоские или втянутые соски, их болезненность при сосании или наличии трещин, кормление близнецов, желание кормить по режиму, дневная работа или болезнь кормящей женщины.

Для сцеживания молока в настоящее время широко используются молокоотсосы. Существует 2 типа молокоотсосов — ручные и электрические. При использовании электрического молокоотсоса Philips AVENT (Avent, Англия)

женщина может задать максимально комфортный для нее ритм сцеживания, который затем с точностью воспроизведет молокоотсос. Его можно рекомендовать женщинам с избытком молока, которым необходимо продолжительное и полное сцеживание. И в ручном и электронном варианте молокоотсосов имеется специальный лепестковый массажер, который нежно массирует ареолу, имитируя движения рта ребенка; при этом исключается травматизация соска; женщина сама задает индивидуально комфортный темп и ритм сцеживания. Анатомическая форма воронки молокоотсоса обеспечивает отсутствие болевых ощущений. Скорость сцеживания достаточно быстрая, при этом молокоотсос обеспечивает полное опорожнение груди. В частности, эффективность ручного молокоотсоса Philips AVENT в сравнении с профессиональными электронными молокоотсосами, применяемыми в роддомах, была доказана в ходе клинических испытаний (критерий — объем сцеживаемого молока за единицу времени). Молокоотсосы Philips AVENT совместимы с необходимыми аксессуарами (соски, бутылки, контейнеры для хранения молока). Максимально естественное и комфортное сцеживание позволяет сохранить хорошее здоровье матери и ребенка.

Заключение

Грудное вскармливание — натуральный и целесообразный путь профилактики нарушений роста и развития ребенка. Влияние успешного грудного вскармливания на здоровье ребенка в младенчестве, так и в последующем, снижение риска инфекционной диареи и острого среднего отита — лучшие документированные эффекты. Исключительно грудное вскармливание на протяжении 6 мес — желательная цель, но частичное грудное вскармливание, грудное вскармливание за более короткий период — также ценно. Продолжение грудного вскармливания после введения дополнительного питания должно быть поощряемым настолько долго, насколько взаимно этого желают мать и ребенок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Caspi A., Williams B., Kim-Cohen J. et al. Moderation of breast-feeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007; 104 (47): 18860–18865.
2. Jones G., Sleketee R.W., Black R.E. et al. How many child deaths can we prevent this year? // *Lancet*. — 2003; 362: 65–71.
3. Lauer J.A., Betran A.P., Barros A.J. et al. Deaths and years of life lost due to suboptimal breast-feeding among children in the developing world: a global ecological risk assessment // *Public Health Nutr.* — 2006; 9: 673–685.
4. Black R.E., Allen L.H., Bhutta Z.A. et al. Maternal and child under-nutrition: global and regional exposures and health consequences // *Lancet*. — 2008; 371: 243–260.
5. Van Rossum C.M.T., Buchner F.L., Hoekstra J. Quantification of health effects of breastfeeding. Review of the literature and model situation // *RIVM Report 350040001/2005*. URL: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/350040001.pdf>. Accessed December 13, 2008.
6. Agency for Healthcare Research and Quality. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries // *AHRQ Publication № 07-E007*, April 2007, 524 pages. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1b.chapter.106732>. Accessed December 13, 2008.
7. Quigley M.A., Kelly Y.J., Sacker A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millenium Cohort Study // *Pediatrics*. — 2007; 119: 837–842.
8. Cattaneo A., Yngve A., Koletzko B. et al. Protection, promotion and support of breastfeeding in Europe: current situation // *Public Health Mm.* — 2005; 8: 39–46.
9. Heiberg Endresen E., Helsing E. Changes in breastfeeding practices in Norwegian maternity wards: national surveys 1973, 1982, and 1991 // *Acta Paediatr.* — 1995; 84: 719–724.
10. Lawrence R.A., Lawrence R.M. Biochemistry of human milk. In: Lawrence RA, Lawrence RM (eds). *Breastfeeding. A guide for the medical profession*. 6th ed. — Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005. — P. 105–170.
11. Hale T.W., Hartmann P.E. *Textbook of human lactation*. 1st ed. — Amarillo: Hale Publishing, 2007.
12. Hosea Blewett H.J., Cicalo M.C., Holland C.D. et al. The immunological components of human milk // *Adv. Food. Nutr. Res.* — 2008; 54: 45–80.
13. Gonzalez-Cossio T., Habicht J.P., Rasmussen K.M. et al. Impact of food supplementation during lactation on infant breast-milk intake and on the proportion of infants exclusively breast-fed // *J. Nutr.* — 1998; 128: 1692–1702.



14. Roschitz B., Plecko B., Huemer M. et al. Nutritional infantile vitamin B12 deficiency: pathobiochemical considerations in seven patients // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed. — 2005; 90: 281–282.
15. Kramer M.S., Guo T., Piatt R.W. et al. Infant growth and health outcomes associated with 3 compared with 6 mo of exclusive breastfeeding // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2003; 78: 291–295.
16. Fewtrell M.S., Morgan J.P., Duggan C. et al. Optimal duration of exclusive breastfeeding: what is the evidence to support current recommendations? // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007; 85 (Suppl.): 635–638.
17. Agostoni C., Decsi T., Fewtrell M. et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2008; 46: 99–110.
18. World Health Organization. The optimal duration of exclusive breastfeeding: report of an expert consultation. — Geneva: World Health Organization; March 28–30, 2001. URL: http://www.who.int/nutrition/publications/optimal_duration_of_exc_bfeeding_report_eng.pdf. Accessed December 13, 2008.
19. Gartner L.M., Morton J., Lawrence R.A. et al. Breastfeeding and the use of human milk. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding // *Pediatrics.* — 2005; 115: 496–506.
20. Hamill P.V., Drizd T.A., Johnson C.L. et al. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1979; 32: 607–629.
21. Dewey K.G., Peerson J.M., Brown K.H. et al. Growth of breast-fed infants deviates from current reference data: a pooled analysis of US, Canadian, and European data sets. World Health Organization Working Group on Infant Growth // *Pediatrics.* — 1995; 96: 495–503.
22. Nielsen G.A., Thomsen B.L., Michaelsen K.F. Influence of breastfeeding and complementary food on growth between 5 and 10 months // *Acta Paediatr.* — 1998; 87: 911–917.
23. Agostoni C., Grandi F., Gianni M.L. et al. Growth patterns of breast fed and formula fed infants in the first 12 months of life: an Italian study // *Arch. Dis. Child.* — 1999; 81: 395–399.
24. Kramer M.S., Guo T., Piatt R.W. et al. Breastfeeding and infant growth: biology or bias? // *Pediatrics.* — 2002; 110: 343–347.
25. De Onis M., Garza C., Victora C.G. et al. WHO Multicentre Growth Reference Study (MGRS): Rationale, planning and implementation // *Food. Nutr. Bull.* — 2004; 25 (Suppl. 1): 1–89.
26. De Onis M., Garza C., Onyango A.W. et al. WHO Child Growth Standards // *Acta Paediatr.* — 2006; 450 (Suppl.): 1–101.
27. World Health Organization Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. — Geneva: World Health Organization, 2006. URL: http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en. Accessed December 13, 2008.
28. Schack-Nielsen L., Michaelsen K.F. Breast feeding and future health // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2006; 9: 289–296.
29. Lucas A., Morley R., Cole T.J. et al. Early diet in preterm babies and developmental status in infancy // *Arch. Dis. Child.* — 1989; 64: 1570–1578.
30. Kramer M.S., Chalmers B., Hodnett E.D. et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus // *JAMA.* — 2001; 285: 413–420.
31. Horla B.L., Bahl R., Marlines J.C., Victora C.G. Evidence on the long-term effects of breastfeeding. Systematic reviews and meta-analyses. WHO Press, World Health Organization. — Geneva, Switzerland, ISBN 978924 159523 0, 2007. 52 pages. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595230_eng.pdf. Accessed December 13, 2008.
32. Quigley M.A., Cumberland P., Cowden J.M. et al. How protective is breastfeeding against diarrhoeal disease in 1990s England? A case-control study // *Arch. Dis. Child.* — 2006; 91: 245–250.
33. Bachrach V.R., Schwarz E., Bachrach L.R. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy: a meta-analysis // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2003; 157: 237–243.
34. Singhal A., Cole T.J., Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials // *Lancet.* — 2001; 357: 413–419.

35. Owen C.G., Whincup P.H., Gilg J.A. et al. Effect of breast feeding in infancy on blood pressure in later life: systematic review and metaanalysis // *BMJ.* — 2003; 327 (1): 189–195.
36. Martin R.M., Gunnell D., Davey Smith G. Breastfeeding in infancy and blood pressure in later life: systematic review and metaanalysis // *Am. J. Epidemiol.* — 2005; 161: 15–26.
37. Kramer M.S., Matush L., Vanilovich I. et al. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6,5 y: evidence from a large randomized trial // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007; 86: 1717–1721.
38. Damsgaard C.T., Schack-Nielsen L., Michaelsen K.F. et al. Fish oil affects blood pressure and the plasma lipid profile in healthy Danish infants // *J. Nutr.* — 2006; 136: 94–99.
39. Ebrahim S., Davey Smith G. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions // *J. Public. Health. Med.* — 1998; 20: 441–448.
40. Owen C.G., Whincup P.H., Kaye S.J. et al. Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008; 88: 305–314.
41. Martin R.M., Davey Smith G., Mangtani P. et al. Breastfeeding and cardiovascular mortality: the Boyd-Orr cohort and a systematic review with meta-analysis // *Eur. Heart. J.* — 2004; 25: 778–786.
42. Dewey K.G. Is breastfeeding protective against child obesity? // *J. Hum. Lact.* — 2003; 19: 9–18.
43. Singhal A., Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? // *Lancet.* — 2004; 363: 1642–1645.
44. Baird J., Fisher D., Lucas P. et al. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity // *BMJ.* — 2005; 331: 929–931.
45. Monteiro P.O.A., Victora C.G. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life — a systematic review // *Obes. Rev.* — 2005; 6: 143–154.
46. Owen C.G., Martin R.M., Whincup P.H. et al. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006; 84: 1043–1054.
47. Grulee C.G., Sanford H.N. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema // *J. Pediatr.* — 1936; 9: 223–225.
48. Kramer M.S., Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation or both, for preventing or treating atopic disease in the child // *Cochrane Database Systematic Rev.* — 2006; 3: CD000133.
49. Muraro A., Dreborg S., Halken S. et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations // *Pediatr. Allergy. Immunol.* — 2004; 15: 291–307.
50. Akobeng A.K., Ramanan A.V., Buchan I. et al. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Arch. Dis. Child.* — 2006; 91: 39–45.
51. Norris J.M., Barriga K., Hoffenberg E.J. et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of celiac disease // *JAMA.* — 2005; 293: 2343–2351.
52. Anderson J.W., Johnstone B.M., Remley D.T. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999; 70: 525–535.
53. Kramer M.S., Aboud F., Mironova E. et al. Breast feeding and child cognitive development. New evidence from a large randomized trial // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2007; 65: 578–584.
54. Jensen C.L., Voigt R.G., Prager T.C. et al. Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005; 82: 125–132.
55. Caspi A., Williams B., Kim-Cohen J. et al. Moderation of breast-feeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2007; 104: 18860–18865.
56. Wang B., McVeagh P., Petocz P. et al. Brain ganglioside and glycoprotein sialic acid in breast-fed compared with formula-fed infants // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2003; 78: 1024–1029.

В.В. Черников

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Коррекция иммунного статуса у детей с часто рецидивирующими респираторными инфекциями с помощью комплексной пероральной вакцины

Контактная информация:

Черников Владислав Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научный центр здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-01-67, e-mail: vladfirst1@gmail.com

Статья поступила: 17.05.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

92

В последнее время на рынке лекарственных средств появляются все новые препараты, позиционирующиеся производителями как иммуномодуляторы. Однако в подавляющем большинстве эти препараты не проходят лицензирование и не имеют доказательств своей эффективности. Применение неспецифического рибосомального модулятора (Рибомунил) является наиболее изученным, с хорошей доказательной базой эффективности и безопасности. В статье представлено описание действия препарата на иммунную систему ребенка с целью повышения сопротивляемости организма к наиболее распространенным возбудителям инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей.

Ключевые слова: дети, респираторные инфекции, рецидивирующее течение, иммуномодуляторы, лечение.

Нарушения в одном или нескольких звеньях системы иммунобиологического надзора приводит к развитию рецидивирующих инфекций. Первыми барьерами, защищающими респираторный тракт от проникновения инфекции, являются слизистые оболочки и секретируемые ею вещества. При развитии воспаления слизистая оболочка становится проницаемой, в связи с чем инфекционные агенты легко проникают через нее в кровь, где в защиту уже вовлекаются другие неспецифические факторы — цитокины и комплимент [1]. Эти компоненты

вместе со специфическими иммунными механизмами (антитела, лимфоциты) и составляют систему иммунобиологического надзора, которую условно подразделяют на следующие основные звенья:

- гуморальный иммунитет (В лимфоциты);
- клеточный иммунитет (Т лимфоциты);
- фагоцитарная система;
- система комплемента.

Нарушения гуморального иммунитета предрасполагают к рецидивирующим гнойным инфекциям (отит, синусит).

V.V. Chernikov

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

Correction of immune status in children with frequently recurrent infections with complex peroral vaccine

The market of drugs proposes some new medicines which are labeled by manufacturers as immunomodulating agents. Most of them are not licensed and they have no any evidence of their efficacy. In opposite, non-specific ribosomal modulator (Ribomunil) is the well-studied drug with good database on its efficacy and safety. The article presents a description of drug's effect on the immune system of a child for increase of organism's resistance to the most widespread causative agents of infections of ENT-organs and airways.

Key words: children, respiratory infections, recurrent course, immunomodulators, treatment.

сит, пневмония, менингит). Возбудителями их служат различные микроорганизмы, такие как пневмококки, стрептококки, гемофильная палочка. Их фагоцитоз возможен только после опсонизации антителами. Функцию опсонов могут выполнять антитела или комплемент. Антитела взаимодействуют с антигенами патогенов фрагментами Fa и Fb, а фрагмент Fc может быть связан специфическими рецепторами фагоцитов [2]. Компоненты комплемента (C1, C2, C3 и C4) последовательно вступают во взаимодействие с бактериями, покрытыми антителами. Отсутствие специфических антител значительно замедляет опсонизацию, захват и разрушение патогенных микроорганизмов.

Нарушения клеточного иммунитета во многом обуславливают развитие осложнений после вирусных заболеваний. В процессе клеточного иммунитета активируются макрофаги, натуральные киллеры, антиген-специфичные цитотоксические Т лимфоциты, и в ответ на антиген выделяются цитокины [3]. Факторы клеточного иммунитета действуют преимущественно против микроорганизмов, которые выживают в фагоцитах, и микроорганизмов, поражающих другие клетки. Система клеточного иммунитета особенно эффективна в отношении клеток, инфицированных вирусами.

Важным защитным фактором при вирусных инфекциях является интерферон — низкомолекулярный водорастворимый белок, продуцируемый клетками, пораженными вирусом. Блокируя образование вирусных рибосом, интерферон препятствует размножению вируса и заражению здоровых клеток. Действие интерферона проявляется по отношению к разным вирусам и не имеет специфического характера.

Особенностью становления иммунной системы у детей раннего возраста является, с одной стороны, утрата материнского, а с другой — дефицит формирования приобретенного иммунитета, т.е. недостаточный иммунологический опыт. Новорожденные получают защитные иммуноглобулины (IgG) трансплацентарно от матери, однако с 1-го мес жизни происходит прогрессивное снижение их уровня и минимальная концентрация достигается к 4–6 мес жизни. Затем отмечается постепенное повышение эндогенных антител, которые к 5-летнему возрасту ребенка достигают значений, характерных для взрослых. IgM и IgA не проникают через плацентарный барьер и, следовательно, имеют эндогенное происхождение, однако их концентрация увеличивается медленно и достигает показателей взрослого человека также к 5–6-летнему возрасту. Именно в этот период времени дети наиболее восприимчивы к различным инфекциям, в первую очередь респираторным.

Острая респираторная инфекция (ОРИ) — группа заболеваний, характеризующаяся поражением различных отделов верхних дыхательных путей и симптомами интоксикации различной степени. Основными возбудителями ОРИ в 95% случаев являются различные вирусы: гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный, адено-, рино-, реовирусы и др. В процессе развития вирусное заболевание может осложняться бактериальной инфекцией, которая в основном характеризуется активацией условно-патогенной микрофлоры. Наибольшее значение при этом

имеют инфекционные агенты, вызывающие развитие тонзиллита (*Streptococcus pyogenes*), отита и пневмонии (*Streptococcus pneumoniae*), бронхита микоплазменной этиологии. В последнее время отмечается рост инфицирования гемофильной палочкой типа b — причиной эпиглоттитов, менингитов, осложненных пневмоний.

Несмотря на профилактическую работу, инфекционная заболеваемость среди детей растет в основном за счет ОРИ. Удельный вес этих инфекций в структуре первичной заболеваемости детского населения составляет ~60% [4]. На болезни органов дыхания приходится значительная доля заболеваний, лечение которых проводится в амбулаторно-поликлинических условиях (Т. Максимова, 2008). Однако частота госпитализаций с данной патологией составляет ~35% [5]. В структуре детской смертности на долю инфекционных заболеваний приходится до 40% общего числа умерших детей в возрасте до 1 года. Так, например, ежегодно в мире от гемофильной инфекции погибает более 500 тыс. детей, от пневмококковой инфекции — около 1 млн [6].

В подавляющем большинстве случаев частые ОРИ у детей обусловлены эндогенными и/или экзогенными факторами риска. Среди эндогенных факторов выделяют морфофункциональную незрелость, недоношенность, перинатальные нарушения, поздний старт иммунитета и др. К экзогенным факторам относят: материально-бытовые условия, низкий уровень социальной культуры, пассивное курение, нерациональный режим дня, алиментарные дефициты и др. [7].

Дети с нормальным иммунитетом болеют острыми респираторными инфекциями (ОРИ) до 6 раз в год, однако при иммунодефицитном состоянии подобные инфекции протекают дольше и полного выздоровления зачастую не происходит, что обуславливает развитие хронических заболеваний. Тяжело протекающие ОРИ могут приводить к нарушению физического и нервно-психического развития ребенка. Частые ОРИ представляют не только медицинскую проблему, но имеют серьезные социальные и экономические последствия. Установлено, что в 95% случаев причиной дополнительных затрат из семейного бюджета является наличие в семье часто болеющего ребенка. Более 70% родителей таких семей отмечают ухудшение качества своей жизни, 42% — снижение качества работы как по дому, так и на производстве.

Ежегодно создаются и внедряются в практику врача новые лекарственные и иммунобиологические препараты, используемые для профилактики и лечения инфекционных заболеваний верхних отделов дыхательных путей. В настоящее время зарегистрировано около 600 препаратов, обладающих иммуномодулирующим эффектом, более чем из 50 стран [8].

Одной из наиболее эффективных мер профилактики инфекционных болезней в настоящее время считается специфическая иммунопрофилактика. Многочисленные исследования доказали высокую эффективность и безопасность пневмококковых вакцин (7 и 23-валентных), вакцины против гемофильной инфекции типа b, зарегистрированных на территории Российской Федерации. Однако, учитывая разнообразие инфекционных агентов, вызывающих инфекции дыхательных путей, невоз-

можно проведение специфической иммунопрофилактики с помощью существующих вакцин. Так, например, антигенный дрейф, а также мутации фрагментов РНК вируса гриппа способны повышать восприимчивость населения, что в свою очередь может приводить к подъему заболеваемости до эпидемии и пандемии.

В связи с этим становится понятным, что максимальный профилактический эффект достигается при умелом сочетании вакцинации против основных возбудителей респираторных и бактериальных инфекций и препаратов неспецифической иммунопрофилактики. К группе таких препаратов относят так называемые бактериальные вакцины, представляющие собой:

- бактериальные лизаты (оказывают «вакцинирующее» действие);
- мембранные фракции (стимулируют неспецифическую резистентность организма);
- препараты, состоящие из бактериальных рибосом, стимулированные мембранными фракциями (оказывают как «вакцинирующее» действие, так и стимуляцию неспецифической резистентности организма).

Одним из таких препаратов является Рибомунил (Пьер Фабр, Франция). Препарат относится к группе пероральных вакцин и обладает свойствами специфического и неспецифического иммунокорректора. Данный препарат представляет собой рибосомально-протеогликановый комплекс из наиболее распространенных возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей (*Klebsiella pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae*). Входящие в состав рибосомы содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий, которые при попадании в организм вызывают образование специфических антител к этим возбудителям (эффект вакцины). Действие препарата обусловлено стимуляцией клеточного и гуморального иммунитета. Мембранные протеогликановые комплексы стимулируют механизмы неспецифического иммунитета: повышают фагоцитарную активность макрофагов, полинуклеарных лейкоцитов, эффективность факторов неспецифической резистентности. Значительно увеличивается продукция специфических сывороточных IgG и IgM к возбудителям, рибосомы которых представлены в препарате. Достоверно повышается и уровень секреторного IgA, интерлейкина (ИЛ) 1, а также интерферонов α и γ . Этим объясняется профилактический иммунитет иммуномодулятора в отношении респираторных вирусных инфекций. Таким образом, его применение приводит к созданию эффективного поствакцинального иммунитета, длительность которого зависит от факторов внешней и внутренней среды, а также возраста ребенка.

Показаниями к применению препарата являются: профилактика и/или лечение рецидивирующих инфекций ЛОР-органов (отит, синусит, ринит, фарингит, ларингит, ангина) и дыхательных путей (хронический бронхит, трахеит, пневмония, инфекционно-зависимая бронхиальная астма). Рибосомально-протеогликановый комплекс показан для проведения неспецифической профилактики рецидивирующих инфекций у пациентов из групп риска — часто и длительно болеющих детей; перед началом осенне-зимнего сезона, особенно в экологически

неблагоприятных регионах; у больных с хроническими заболеваниями ЛОР-органов, хроническим бронхитом, бронхиальной астмой.

Перед назначением препарата не требуется определения состояния иммунного статуса. Рибосомальный иммуномодулятор практически не имеет побочных эффектов и противопоказаний, совместим с другими вакцинами и иммуномодуляторами, не имеет выявленных лекарственных взаимодействий и разрешен к применению с 6-месячного возраста. Ранний возраст является наиболее активным в плане проведения специфической иммунопрофилактики против инфекционных заболеваний, однако в последнее время возникает множество так называемых ложных медицинских отводов, а также отказа родителей от вакцинации в связи с широкой «антипрививочной кампанией» в средствах массовой информации. В связи с этим данный препарат наиболее актуален в раннем возрасте для увеличения сопротивляемости организма респираторным и бактериальным инфекциям, которые могут оказать необратимые последствия. Актуальным считается также и расширение Национального календаря профилактических прививок, прежде всего за счет вакцинации детей раннего возраста против пневмококковой, гемофильной, ротавирусной инфекций. Немаловажное значение приобретает развитие системы информированности населения о мерах предупреждения инфекций с привлечением средств массовой информации, Интернет-сайтов и других средств с целью пропаганды достижений вакцинопрофилактики и основ здорового образа жизни [9].

Следует учитывать, что при использовании иммуномодулирующих препаратов формируется специфический, но не длительный иммунитет, сохраняющийся около 3–4 мес после курса препарата. В связи с этим рибосомальный комплекс рекомендуется применять в период наибольшего подъема заболеваемости по соответствующим схемам: основной курс в осенний период (сентябрь–октябрь) и поддерживающий курс в осенне-весеннее время (октябрь–ноябрь и апрель–май).

Применение Рибомунилы в комплексной терапии позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить необходимость применения антибиотиков, бронхолитиков и увеличить период ремиссии. Все это приводит к снижению как общей стоимости лечения, так и непрямои экономии за счет уменьшения производственных потерь, связанных с уходом родителей за больным ребенком. Так, на основании ряда клинических исследований, К. Banz и соавт. установили, что сбережения на 1 пациента с рецидивирующими заболеваниями ЛОР-органов в результате профилактического лечения рибосомальным иммуномодулятором составили от 49,5 до 310\$ [10].

Российскими и зарубежными учеными доказано повышение профилактической эффективности вакцинации против гриппа при одновременном применении «пероральной вакцины». Лечение рибосомально-протеогликановым комплексом в комбинации с вакцинацией против гриппа приводит к снижению заболеваемости ОРВИ более чем в 2 раза и сокращает риск развития и обострения хронических заболеваний. Была установлена эффективность

РИБОМУНИЛ



Рег. удостоверение №011369/02 от 10.06.2005

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

- УМЕНЬШЕНИЕ ЧИСЛА РЕЦИДИВОВ БОЛЕЗНИ
- СОКРАЩЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
- УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ


Pierre Fabre

119435, Москва, Саввинская наб., д. 11
Тел.: (495) 789 95 33; Факс: (495) 789 95 34
www.pierre-fabre-russia.ru

препарата у пациентов с аллергической патологией. У детей с явлениями бронхиальной астмы (БА) важной проблемой становятся частые рецидивирующие респираторные инфекции, которые вызывают обострение основного заболевания [11]. По данным Научного центра здоровья детей РАМН (А.А. Алексеева и соавт.), проведение рибосомальной иммунизации в комплексной терапии у детей со среднетяжелым и тяжелым течением атопической бронхиальной астмы достоверно повышало уровень ИЛ 2, содержание интерферона γ , а также отмечено снижение ИЛ 4 и ФНО α . Отмечалась активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Полученные результаты позволили рекомендовать данный препарат для детей, страдающих БА, с целью профилактики и лечения ОРИ, что позволит уменьшить частоту обострений основного заболевания и улучшит контроль над болезнью [12].

К нам обратились родители ребенка (возраст 4 года 3 мес) с жалобами на частые вирусные инфекции за последний год (7–8 раз в год), периодические высыпания на коже при употреблении в пищу определенных продуктов. Из анамнеза известно, что наследственность у ребенка отягощена: у мамы пищевая аллергия, у отца — риноконъюнктивальный синдром на цветение в весеннее время. С рождения и до 6 мес ребенок находился на грудном вскармливании. При нарушении диеты мамой, а в дальнейшем — при введении в рацион продуктов прикорма у ребенка отмечалась гиперемия щек, сухость кожных покровов. Явления купировались после приема антигистаминных средств, использовалась местная увлажняющая терапия. С 3-летнего возраста ребенок стал посещать детский сад, после чего начал часто болеть респираторными инфекциями — до 7–8 раз в год. Заболевания протекают с выраженными катаральными явлениями, подъемом температуры до фебрильных цифр,

сопровождаясь ринофарингитами, ларинготрахеитами. При обследовании у ребенка выявлено: клинический анализ крови, клинический анализ мочи — без воспалительных изменений; биохимический анализ крови — в пределах возрастной нормы; иммунологический анализ крови — снижение концентрации секреторного IgA до 0,12 г/л (норма — 0,27–1,6); УЗИ брюшной полости, Rg-грамма органов грудной полости в прямой проекции — патологии не выявлено. Пациент был расценен как часто болеющий ребенок. Родителям были даны рекомендации по соблюдению гипоаллергенной диеты ребенком, при обострении кожного процесса — прием антигистаминных препаратов, ежедневный туалет носа солевыми растворами. Ребенку назначен препарат Рибомунил в дозировке 0,75 мг в сутки однократно, в гранулах для приготовления раствора для приема внутрь по схеме: в первый месяц — ежедневно 4 дня в нед в течение 3 нед, в последующие 5 мес — первые 4 дня каждого месяца. Данная форма препарата выбрана как наиболее удобная и легкая в применении для детей раннего и дошкольного возраста, а также более экономичная. Через 6 мес наблюдения ребенку проведено повторное иммунологическое исследование крови, по результатам которого отмечалась нормализация показателя IgA — 0,8 г/л. Со слов родителей, за прошедший период времени отмечалось лишь 2 эпизода респираторной инфекции, которые протекали легче, по сравнению с эпизодами до начала терапии, и не давали осложнений.

Таким образом, накопленный опыт и доказательная база эффективности и безопасности рибосомального иммуномодулятора позволяет считать обоснованным его назначение как в моно-, так и комплексной терапии с целью неспецифической иммунопрофилактики при респираторных заболеваниях в условиях реальной клинической практики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология / под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. 3-е изд., испр. и доп. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 256 с.
2. Parham P. The Immune System, Garland Science Publishing, New York. — NY., 2005.
3. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А. Иммунология = Immunology, 7th edition, Elsevier, 2006. — 1. — Москва: Логосфера, 2007. — 568 с.
4. Здравоохранение в России 2009 / Статистический сборник. — М.: Госкомстат России, 2009. — С. 60.
5. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в РФ. — М., 2006. — 156 с.
6. WHO Weekly Epidemiological Record. 12 January 2007 // World Health Organization. — 2007; 82 (1/2): 93–104.
7. Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей: Пособие для врачей / под ред. Л.С. Балеевой, Н.А. Коровиной, В.К. Таточенко. — М.: Агентство медицинского маркетинга, 2006. — 56 с.
8. Российский реестр лекарственных средств 2011.
9. Законодательные аспекты иммунопрофилактики инфекционных заболеваний // Педиатрическая фармакология. — 2011; 8 (1): 127–129.
10. Banz K., Bergemann D., Tomas A.M. Economic evaluation of immunoprophylaxis in children with recurrent ear, nose and throat infection // Pharm. Economics. — 1994; 6 (5): 464–477.
11. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Вознесенская Н.И. Современные возможности иммунотерапии у часто болеющих детей с аллергией // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (1): 27–32.
12. Алексеева А.А., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М. и др. Рибосомальный комплекс в профилактике и лечении острых респираторных инфекций у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2010; 9 (6): 127–130.

Е.Ю. Демкина

Закрытое акционерное общество «Лакталис Восток»

Содержание аминокислот в белке как критерий качества молочной смеси

Контактная информация:

Демкина Елена Юрьевна, руководитель медицинского направления ЗАО «Лакталис Восток»

Адрес: 143581, Московская область, Истринский район, д. Лешково, тел.: (495) 787-02-22, e-mail: Elena.Demkina@Lactalis.ru

Статья поступила: 25.05.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье описана важность состава аминокислот в белке для здоровья детей раннего возраста, а также значимость их избытка или недостатка в сывороточных молочных смесях для развития ребенка. В статье приведены результаты оценки пищевого качества белков в экспериментальных диетах.

Ключевые слова: дети, молочная смесь, белок, Prolacta.

Основная функция белка в составе пищевых продуктов — обеспечение физиологических потребностей организма через получение соответствующего количества незаменимых и условно незаменимых аминокислот и азота [1]. Установлено, что аминокислотный состав пищевых белков животного происхождения наиболее близок составу белков человеческого организма. Именно поэтому высока степень их использования человеком [2]. В живых клетках синтезируется множество макромолекул (белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов), которые играют роль структурных компонентов, биокатализаторов, гормонов, рецепторов или хранилищ генетической информации. Эти макромолекулы представляют собой биополимеры, построенные из мономерных единиц или строительных блоков. В нуклеиновых кислотах — это нуклеотиды, в сложных полисахаридах — сахара и их производные, в белках — аминокислоты. Белки помимо аминокислот могут содержать и другие компоненты; их трехмерная структура, а следовательно, и биологические свойства определяются в основном аминокислотным составом, порядком чередования аминокислот в полипептидной

цепи и их взаимным пространственным расположением. Аминокислоты, являясь строительными блоками пептидов и белков, выполняют множество функций. Некоторые из них участвуют в передаче нервных импульсов (например, глицин и глутаминовая кислота). В результате метаболизма аминокислот образуются многие соединения, имеющие биомедицинское значение [3].

Белок молочной сыворотки содержит все незаменимые и заменимые аминокислоты, поэтому он в большей степени подходит для использования в производстве детских молочных смесей. Вопрос об оптимальном количестве белка в молочной смеси обсуждается на протяжении длительного времени.

Концентрация белка в зрелом грудном молоке после одного месяца лактации почти вдвое ниже, чем в коровьем — 0,9–1,3 и 2,8–3,2 г/100 мл, соответственно. При этом содержание истинного белка в грудном молоке еще ниже — всего 0,8–1,0 г/100 мл (в молочной смеси — 1,8 г/100 ккал), остальная же часть (25% суммарного содержания) представлена небелковым азотом, то есть низкомолекулярными соединениями, включая

Ye.Yu. Demkina

Close Corporation «Laktalis Vostok»

Content of amino acids in protein as a criterion of milk formula quality

The article describes the significance of amino acids' combination in protein and their excess or insufficiency in serum milk formulas for the health of infants. Results of evaluation of nutritive quality of proteins in experimental diets are presented.

Key words: children, milk formula, protein, Prolacta.

мочевину, мочевую кислоту, креатинин, аминсахара, свободные аминокислоты [4]. Разница объясняется количеством аминокислот в белке грудного и коровьего молока. Для обеспечения ребенка минимальным количеством эссенциальных аминокислот, необходимых для синтеза собственных белков, производителям детского питания приходится увеличивать количество белка в молочной смеси. Однако его увеличение приводит к значительному повышению количества других аминокислот и усилению метаболической нагрузки на почки и печень ребенка [5]. В частности, содержание треонина в молочных смесях значительно выше, чем в грудном молоке. Это связано с расщеплением к-казеина и пара-к-казеина и осаждением в молочную сыворотку гликомакропептидного комплекса коровьего молока. Причиной осаждения является воздействие изменения рН молока или сычужного фермента (используется при производстве сыра), который не содержится в грудном молоке, а следовательно, представляет интерес для исследования необходимости его использования в детском питании.

P. Darling и соавт. в наблюдении, целью которого было изучение изменения концентрации треонина в плазме крови у детей при разных видах вскармливания (грудное молоко и молочная смесь), получили следующие результаты. У детей, вскармливаемых молочными смесями, концентрация треонина в плазме крови резко возрастала и четко коррелировала с количеством аминокислоты в молочной смеси. Очевидная разница в содержании треонина, определяемого в плазме крови у детей при разных видах вскармливания, указывала на неспособность детей с низкой массой тела утилизировать избыток этой аминокислоты, поступающей с пищей. Это не связано с незрелостью путей распада треонина у недоношенных детей, так как аналогичные результаты продемонстрированы в исследованиях с участием взрослых [6]. В исследованиях на животных также была выявлена корреляция между увеличением приема треонина и его концентрацией в плазме, органах и головном мозге, указывающая на эффективный перенос треонина через гематоэнцефалический барьер [7]. Высокое содержание треонина в ткани мозга влечет за собой увеличение уровня глицина и серина с возможным влиянием на глицинергическую нейротрансмиссию, что в свою очередь указывает на потенциальный риск развития патологических изменений в головном мозге в постнатальном периоде.

Ограниченное количество триптофана (незаменимой аминокислоты, необходимой для синтеза белка) в молочных смесях связано с низким его содержанием в коровьем молоке. В грудном молоке количество α -лактальбумина, богатого триптофаном, напротив, значительно — 41% (28% общего количества). Пищевая ценность α -лактальбумина определяется высоким содержанием в нем незаменимых аминокислот, особенно триптофана, цистеина и лизина. Именно триптофан является предшественником нейромедиатора серотонина, существенно влияет на поведенческие реакции ребенка, формирование фаз сна и бодрствования, смены настроения и др.

Сывороточные белки играют существенную роль в таких физиологических процессах, как иммунная защита, всасывание микронутриентов, в том числе цинка и железа [8]. В связи с этим, дополнительное обогащение сывороточных смесей α -лактальбумином делает их максимально схожими по составу с белком грудного молока. Учитывая это, производители детских молочных смесей обогащают их α -лактальбумином. Однако в 2001 г. U. Wenzel в своих работах отметил, что путь метаболизма свободных аминокислот и простых пептидов разный, всасывание пептидов малых размеров происходит гораздо быстрее [9]. Следовательно, обогащение молочных смесей свободными аминокислотами необходимо проводить с осторожностью.

Существуют доказательства, что большое значение в усвоении триптофана играет не только его достаточное количество для потребностей ребенка, но и соотношение с крупными нейтральными аминокислотами — лейцином, изолейцином, валином, тирозином и фенилаланином. Поскольку эти аминокислоты переносятся из периферической крови в мозг одной транспортной системой, соотношению триптофана и крупных нейтральных аминокислот придается решающее значение [10]. Избыточное содержание крупных нейтральных аминокислот в белке может повлиять на биодоступность триптофана. Доказательства того, что даже доношенные дети подвергаются риску недостаточной биодоступности триптофана и оптимального синтеза серотонина, были получены в исследованиях M. Yogman. Новорожденные, которые получали триптофан в растворе глюкозы, имели значительно лучший сон, чем дети, вскармливаемые обычной молочной смесью [11].

В настоящее время основной задачей усовершенствования молочных смесей остается:

- снижение общего количества белка с сохранением необходимого количества незаменимых аминокислот;
- снижение в белке уровня треонина;
- увеличение биологической ценности белка за счет повышения уровня триптофана;
- достижение наиболее благоприятного соотношения триптофан/треонин.

В 2001 г. компания Lactalis International опубликовала международный патент на изобретение качественного белка Prolacta. Впервые в качестве источника получения белка использована не молочная сыворотка, а непосредственно молоко. С помощью мембранных технологий сывороточные белки напрямую экстрагируются из сепарированного молока без применения высокой температуры, химического и ферментативного воздействия, сопряженных в процессе производства с получением молочной сыворотки. Полностью сохраняя нативные свойства, Prolacta является изолятом белка высокого качества, полученного в условиях мягкой обработки, избегая денатурации в структуре белка как следствия воздействия на него высоких температур и потери биологической активности. Известным фактом остается, что большинство белков теряют биологическую ценность при воздействии на них кислот и высоких температур, избежать которых сложно при

производстве молочной сыворотки для детского питания традиционным способом. В белке Prolacta количество и уровень аминокислот полностью контролируем, гарантирован и постоянен [12], тогда как в молочной сыворотке, получаемой в несколько этапов, гарантировать количество и качество аминокислот по-прежнему достаточно сложно.

В 2001 г. в Национальном институте агрономических исследований г. Клермон-Ферран во Франции французским ученым Ф. Патюро-Мираном было проведено клиническое испытание на животных с целью оценки качества белка Prolacta [13]. Эксперимент заключался в следующем. В 5 группах растущих крыс, отнятых от матерей, были протестированы разные диеты. Первая группа животных получала эталонное питание, другие четыре — состав диет, сходных по количеству энергии и азота: во 2-й группе белок заменили на Prolacta, в 3-й — белок был представлен молочной сывороткой, в 4-й — использовали цельный белок коровьего молока, в 5-й — зерновой крахмал (безбелковая диета) (рис. 1).

В течение 6-суточного периода животных приучали к диетам, затем следовал сам эксперимент. У всех животных замеряли азотистый баланс в течение 4 последних дней экспериментального периода.

Принимая во внимание, что сравниваемые диеты отличались только тестируемым белком, было оценено качество этих белков, их химический индекс (аминокислотный скор), который выражался в процентном отношении количества каждой незаменимой аминокислоты в испытуемом белке к количеству этой же аминокислоты в эталонном белке. Химический индекс (аминокислотный скор) четырех диет был высоким (близкий к 100%), в составе диеты с молочной сывороткой — также 100%, но при этом количество триптофана, важность которого отмечена выше, было лимитировано (ограничено). Состав аминокислот в белках сравниваемых диет, несмотря на одинаковое их количество, отличался. Так, в диете с цельным белком коровьего молока количество белка было самым высоким. При этом содержание аминокислот в белке Prolacta было на 18% больше, чем в белке коровьего молока и на 16% больше по сравнению с белком молочной сыворотки (рис. 2).

Экспериментальные диеты переносились животными хорошо. В течение адаптационного и экспериментального периодов животных взвешивали каждые два дня. Масса тела статистически значимо различалась в 4 группах ($p < 0,001$). Как видно на рис. 3, прирост массы тела животных отличался: например, у группы животных, получающих диету с самым высоким содержанием белка, масса тела оказалась на 14,5% ниже, чем у животных на диете с эталонным белком. Это обстоятельство демонстрирует не только качество, но и использование аминокислот белком организмом животных.

Качество белков разных диет оценивали также по способности стимулировать рост и массу тела животных. Были проведены расчеты пищевой эффективности белка, коэффициент эффективности (КЭБ = прирост массы тела на 1 г переваренного белка) и коэффициент чистого использования белка организмом животных

Рис. 1. Количественное содержание белка в эталонной и экспериментальных диетах

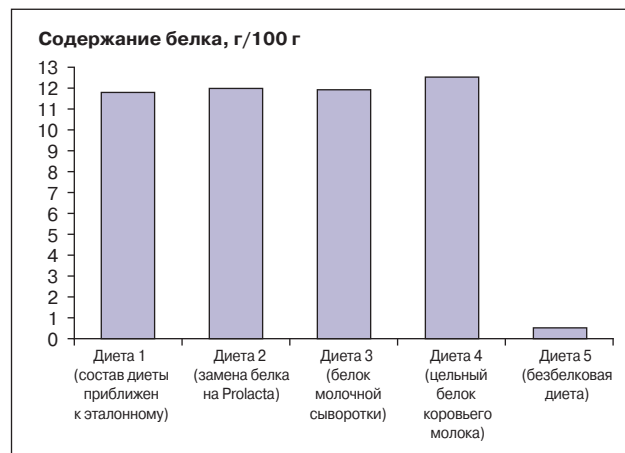


Рис. 2. Аминокислотный индекс белка тестируемых диет

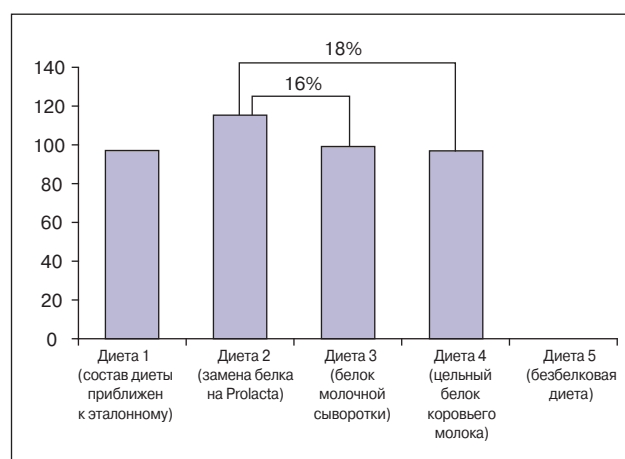
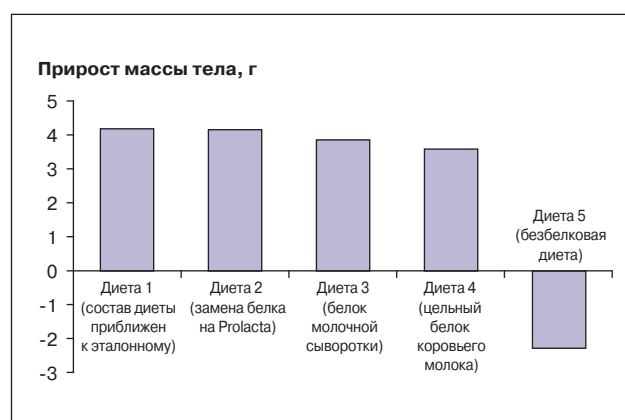


Рис. 3. Прирост массы тела у животных, находящихся на разных диетах



(КЧБ = прирост массы тела животных экспериментальной партии + потеря массы тела животных на безбелковой диете/количество белка, потребленного животными на безбелковой диете). КЭБ основан на предположении, что прирост массы тела растущих животных пропорционален количеству потребленного белка, тогда как КЧБ характеризует не только степень задержки азота

Рис. 4. Коэффициент эффективности и коэффициент чистого белка в группах животных, находящихся на разных диетах

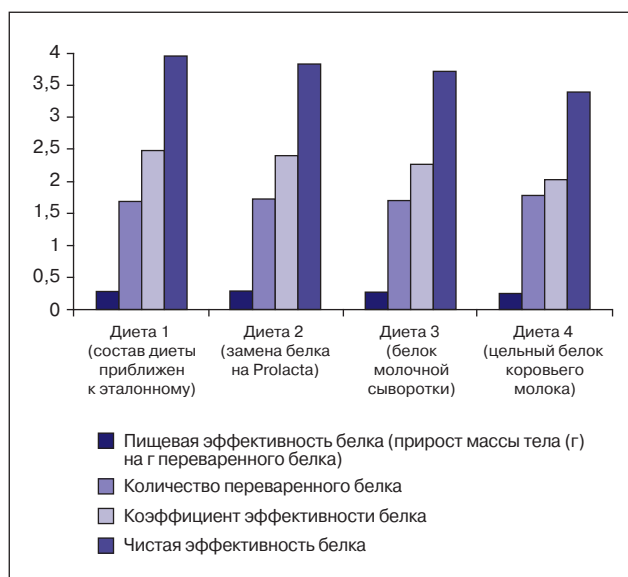


Рис. 5. Оценка пищеварительной и метаболической утилизации белка в организме у животных, находящихся на разных диетах

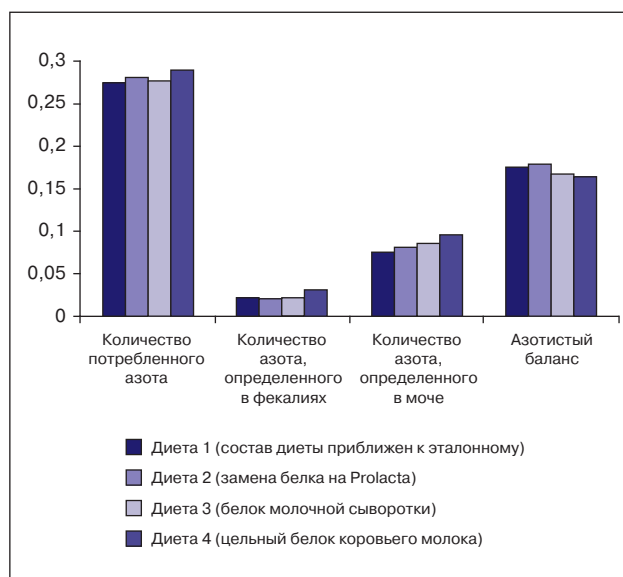


Рис. 6. Биологическая ценность и коэффициенты усвоения белка у животных, находящихся на разных диетах

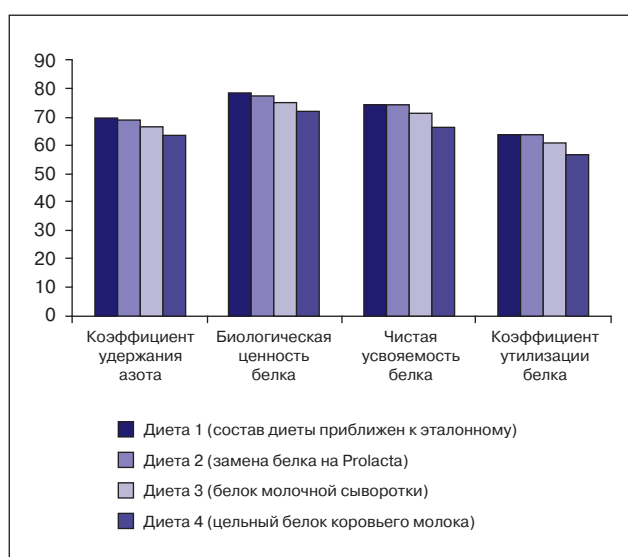
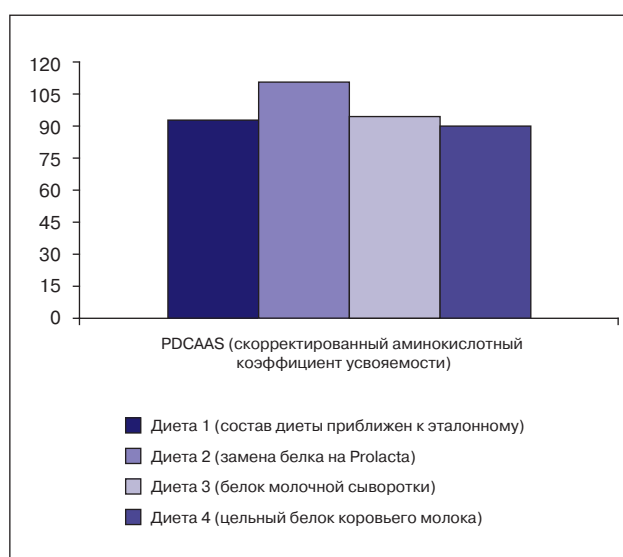


Рис. 7. Скорректированный аминокислотный коэффициент усвояемости белка у животных, находящихся на разных диетах



в организме с поправкой на его перевариваемость в желудочно-кишечном тракте, которая отражает его расщепление и последующее всасывание аминокислот, но и количество перевариваемого белка. Самые высокие КЭБ и КЧБ были у животных, находящихся на эталонной диете и получающих белок Prolacta (рис. 4). Результаты, полученные при использовании других диет, можно расположить следующим образом: эталонный белок > Prolacta > сывороточный белок > цельный белок коровьего молока.

Для оценки эффективности переваривания и метаболической утилизации белка в организме исследователи ежедневно собирали суточное количество мочи и фекалий животных в течение экспериментального периода и проводили измерение выделенного азота.

Выявлено, что самые высокие значения выделенного азота на 1 грамм потребленного были у животных, получающих диету с цельным белком (рис. 5), продемонстрировав, таким образом, метаболическую нагрузку на их организм.

В ходе исследования также определяли биологическую ценность белка, характеризующую его способность включаться в пластический процесс организма и основанную на показателях задержки азота в организме при адекватном содержании незаменимых аминокислот в пищевом белке. Анализ полученных данных продемонстрировал высокие показатели биологической ценности белка Prolacta: доля усвоенного кишечником азота была выше в группе животных, получающих эталонное питание и белок Prolacta (рис. 6).

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 ПОЗНАВАТЕЛЬНЫЕ СПОСОБНОСТИ РЕБЕНКА:

Благодаря оптимальному количеству и соотношению **DHA / ARA** рекомендованными европейскими экспертами



Поставщик – ЗАО «Лакталис Восток»
Тел.: (495) 787 – 02 - 22
www.celia.ru

В ходе проводимого эксперимента индекс PDCAAS (Protein Digestibility Corrected Amino Acid Score, FAO/ВОЗ, 1991) — скорректированный аминокислотный коэффициент усвояемости, определяемый как соотношение тестируемого белка в аминокислоте и эталонного, показал самое высокое значение при диете с белком Prolacta, самое низкое — с белком коровьего молока (рис. 7).

Для оценки клинической эффективности смеси, содержащей белок Prolacta, в Центре коррекции развития детей раннего возраста Московского НИИ педиатрии и детской хирургии в период с мая по декабрь 2010 г. проведено открытое несравнительное клиническое исследование по использованию для вскармливания детей первого года жизни адаптированной молочной смеси Celia Expert 1 [14]. Было показано, что при использовании смеси Celia Expert 1 практически не отмечалось развитие атопии, что связано с указанными выше особенностями белка Prolacta. Продемонстрированное «принятие» смеси детьми свидетельствует о ее хороших вкусовых качествах, переносимости, что выразилось в адекватной прибавке массы тела у детей, сопоставимой с детьми на грудном вскармливании; отсутствии

чрезмерного увеличения массы тела, характерного при использовании смесей со стандартной технологией производства белка. Кроме того, зафиксировано значительное снижение частоты дисфункции желудочно-кишечного тракта, а также отсутствие изменений качественных характеристик стула, встречающихся при использовании обычных молочных смесей. Проведенное исследование показало, что смесь Celia Expert 1 может успешно применяться у детей первого полугодия жизни при невозможности грудного вскармливания.

Заключение

Молочная смесь, содержащая белок Prolacta, имеет максимально близкий аминокислотный состав к составу грудного молока. Соотношение и состав аминокислот белка молочной смеси Celia Expert может в полной мере обеспечить оптимальный аминокислотный метаболизм у грудных детей, без нагрузки детского организма избыточным или недостаточным количеством аминокислот. Уникальная технология производства белка Prolacta позволяет сохранить его биологическую ценность, сохранив при этом нативность и биологическую доступность белка для пищеварения ребенка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koletzko B., Baker S., Cleghorn G. et al. Global Standard for the Composition of Infant Formula: Recommendations of an ESPGAN Coordinated International Expert Group // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2005; 41: 584–599.
2. Тутельян В.А., Конь И.Я. Детское питание: Руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство, 2009. — 952 с.
3. Murray R.K., Grannar D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. Harper's biochemistry. — Appleton&Lange, Publishing Division of Prentice Hall, 1988. — P. 21.
4. Питание здорового и больного ребенка: Пособие для врачей / под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня, Б.С. Каганова. — М.: Династия, 2010. — С. 9.
5. Практическое руководство по детским болезням/под общей ред. В.Ф. Кокопиной, А.Г. Румянцев. — М.: Медпрактика-М, 2010. — С. 216.
6. Darling P.B., Dunn M., Sarwar G. et al. Threonine kinetics in preterm infants fed their mothers' milk or formula with various ratios of whey to casein // Am. J. Clin. Nutr. — 1999; 69: 105–114.
7. Boehm G., Cervantes H., Georgi G. et al. Effect of Increasing Dietary Threonine Intakes on Amino Acid metabolism of the Central Nervous System and Peripheral Tissues in Growing Rats // Pediatric Research Foundation. — 1998. — P. 900–906.
8. Kelleher S.L., Chatteterton D., Nielsen K., Lonnerdal B. Glycomacropeptide and alpha-lactalbumin supplementation of infant formula affects growth and nutritional status in infant rhesus monkeys // Am. J. Clin. Nutr. — 2003; 77: 1261–1268.
9. Wenzel U., Meissner B., Doring F., Daniel H. Pept 1 — mediated uptake of dipeptides enhances the intestinal absorption of amino acids via transport system b (0, +) // J. Cell. Physiol. — 2001; 186 (2): 251–259.
10. Lien E. Infant formulas with increased concentration of α -lactalbumin // Am. J. Clin. Nutr. — 2003; 77 (6): 1555–1558.
11. Yogman M.W., Zeisel S.H., Roberts C. Assessing effects of serotonin precursors on newborn behavior // J. Psychiatr. Res. — 1982; 17: 123–133.
12. Organisation Mondiale de la Propriete Intellectuelle. DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT), Numero de publication internationale WO 01/93689 A1, Date de la publication internationale 13 Decembre, 2001.
13. Unite de Nutrition Humaine, (Univ. Clermont 1), Alimentation Humaine, Centre de recherche de Clermont-Ferrand-Theix, CLERMONT-FERRAND CEDEX 1, FRA. Evaluation de la qualite nutritionnelle des proteines de 3 aliments proteiques experimentaux. Unite Nutrition et Metabolisme Proteique INRA et CRNH de Clermont Ferrand, Patureau-Mirand.
14. Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Дёмкина Е.Ю. Инновационный подход к созданию молочных смесей для вскармливания детей раннего возраста // Вопросы детской диетологии. — 2011; 9 (12): 15–20.

М.И. Ивардава

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Место иммуномодуляторов в лечении острой респираторной инфекции у часто болеющих детей

Контактная информация:

Ивардава Марика Индикоевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-20-92, e-mail: makussa@mail.ru

Статья поступила: 15.05.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

Простудные заболевания, рецидивирующие инфекции уха, горла, носа, острые и хронические бронхолегочные инфекции — наиболее частые заболевания детского возраста. Несмотря на большой арсенал лекарственных средств, терапия рецидивирующих инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей не всегда оказывается эффективной. Особенно это касается группы длительно и часто болеющих детей. В данной статье анализируется необходимость применения иммуномодулирующей терапии частых респираторных инфекций верхних дыхательных путей в комплексной профилактике и лечении детей раннего возраста.

Ключевые слова: дети, острая респираторная инфекция, полиоксидоний, лечение.

103

Дети в индустриально развитых странах часто страдают от рецидивирующих респираторных инфекций. Когда частота таких инфекций у детей превышает заболеваемость у сверстников, их закономерно относят к группе часто болеющих (ЧБД), то есть группе диспансерного наблюдения. В группе ЧБД частые острые респираторные инфекции (ОРИ) возникают из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма, не имеющих стойких органических нарушений в них [1]. А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким предложены критерии включения детей в группу часто болеющих (табл.) [2].

У детей старше 3-летнего возраста в качестве критерия включения в группу ЧБД можно использовать инфекционный индекс — соотношение суммы всех случаев ОРИ в течение года к возрасту ребенка. У редко болеющих детей инфекционный индекс составляет 0,2–0,3; у детей из группы ЧБД — 1,0–3,5.

При включении ребенка в группу ЧБД необходимо также учитывать:

- тяжесть каждого эпизода ОРИ;
- наличие осложнений ОРИ;

- необходимость применения антибактериальных препаратов при лечении ОРИ;
 - продолжительность интервала между эпизодами ОРИ.
- Частые ОРИ приводят к нарушению физического и нервно-психического развития детей, формированию невротических реакций, а ограничение возможности общения со сверстниками — к социальной дезадаптации. Прямые и косвенные расходы на лечение и уход за детьми с частыми ОРИ наносят существенный экономический ущерб не только семье ребенка, но и бюджету страны в целом. По разным оценкам, экономический ущерб, наносимый государству только одним случаем ОРИ, составляет от 3 до 5 тыс. руб. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, экономический ущерб бюджета Москвы от одного случая ОРИ в 2010 г. в среднем составил 10,2 тыс. руб., от 1 случая заболевания гриппом — 17–21 тыс. руб. При этом экономические затраты на каждого заболевшего, включающие в себя стоимость базового набора медикаментов, колеблются в пределах от 450 до 3 тыс. руб.

M.I. Ivardava

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

Use of immunomodulators in acute respiratory infection treatment in frequently ill children

Respiratory infections, relapses of ear, nose, throat infections, acute and chronic bronchial infections — these are the most common infantile infections. Regardless the wide range of medications, treatment of recurrent ENT and respiratory infections is not always effective especially in the group of frequently ill children. This article contains analysis of the necessity of immunomodulation therapy of recurrent respiratory infections as a part of complex prophylaxis and treatment of infants.

Key words: children, acute respiratory infection, polyoxidonium, treatment.

Таблица. Критерии включения детей в группу часто болеющих [2]

Возраст ребенка, лет	Частота эпизодов ОРИ в год
До 1 года	≥ 4
1–3	≥ 6
4–5	≥ 5
Старше 5 лет	≥ 4

В последние годы намечается тенденция к нарастанию негативных явлений в состоянии здоровья детей и подростков. Происходит абсолютный и относительный рост заболеваемости детей, увеличивается частота хронических неинфекционных соматических заболеваний, характеризующихся вовлечением в патологический процесс нескольких органов и систем. Болезни органов дыхания занимают первое место в структуре заболеваемости у детей и взрослых. Прежде всего, это касается группы часто и длительно болеющих детей. Тяжелые и частые инфекции верхних дыхательных путей в детском возрасте во многих случаях приводят к нарушению общего развития ребенка, хронизации инфекционного процесса. Сопутствующие хронические заболевания дыхательной системы (аденоидит, тонзиллит и др.), а также высокая частота применения антибиотиков не только отражаются на тяжести и длительности болезни, но и приводят к появлению резистентных микроорганизмов, иммуносупрессии.

Отличительной особенностью заболеваний в настоящее время является не только увеличение антибиотикорезистентных штаммов среди возбудителей, но и роли условно-патогенной микробной флоры. Это определяется, в свою очередь, увеличением числа детей с иммуногенной недостаточностью, которые составляют группу ЧБД, многократно получающих самые разнообразные антибиотики. Создается порочный круг: частая заболеваемость на фоне снижения иммунобиологической защиты – использование антибиотиков – иммуносупрессия – увеличение частоты заболеваний и т.д.

При допустимой частоте ОРИ у детей формируется адаптивный иммунитет, однако слишком частые респираторные заболевания не проходят для ребенка бесследно. У ЧБД в подростковом возрасте чаще развиваются хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сосудистые дистонии; выше риск заболевания ревматизмом, гломерулонефритом и другими болезнями, нередко приводящими к инвалидизации. Доказана роль частых ОРИ у детей в развитии бронхиальной астмы [3].

Общеизвестны эндогенные факторы риска частых ОРИ: неблагоприятное течение беременности, недоношенность, ante- и интранатальная патология, поражение ЦНС, иммунодефицитные состояния, раннее начало искусственного вскармливания, инфицированность микробактериями туберкулеза. Более частым (по сравнению со сверстниками) ОРИ подвержены дети с экссудативно-катаральной и лимфатико-гипопластической аномалиями конституции. Эти дети имеют акцентированные анатомо-физиологические особенности, а именно склонность к более выраженной экссудативной фазе воспаления («экссудатики») и повышенную восприимчивость к инфекции («лимфатики»), которые нивелируются с возрастом, но являются причиной частых ОРИ в раннем детстве. К значимым экзогенным факторам риска можно отнести высокую контагиозность возбудителей ОРИ, наличие взрослых и других детей в семье с хроническими очагами

инфекции, пассивное курение, дефицитное по микронутриентам питание, раннее (в возрастном аспекте) начало посещения детских учреждений, экологические факторы (загрязнение воздуха, наличие в воде и продуктах питания ксенобиотиков) [4, 5].

Для того, чтобы доказать в каждом конкретном случае, что ребенок относится к группе ЧБД, необходимо проводить тщательный анализ данных анамнеза и клинических особенностей ребенка, результатов дополнительного углубленного обследования. Диспансерное наблюдение за детьми, у которых повторные респираторные инфекции обусловлены стойкими изменениями иммунитета (первичный или приобретенный иммунодефицит), анатомическими дефектами (пороки развития бронхолегочной системы, ЛОР-органов и др.), врожденными или приобретенными нарушениями элиминирующей функции слизистых (муковисцидоз, «несостоятельность» реснитчатого эпителия), энзимопатиями (дефицит α -1-антитрипсина) и т.д., должно проводиться в строгом соответствии с нозологической формой выявленной патологии.

ОРИ — наиболее частая патология раннего и дошкольного возраста. С началом посещения детских дошкольных учреждений респираторная заболеваемость резко возрастает, так что на первом году «организованной жизни» практически половина детей переносит 6 и более эпизодов ОРИ. В это же время формируется и группа ЧБД. Несмотря на то, что на втором-третьем годах посещения детских дошкольных учреждений заболеваемость снижается, 10–15% детей остаются в группе часто болеющих детей.

В зависимости от возраста, эпидемиологических и социальных условий удельный вес ЧБД может составлять от 1/7 до 1/3–1/2 всего численного состава детской популяции. При этом на долю ЧБД приходится до 68–75% всех случаев ОРИ, регистрируемых у детей. Среди детей раннего возраста, посещающих организованные коллективы, группа ЧБД может составлять более 40%, в то время как среди школьников частые ОРИ отмечаются менее чем у 15%. С учетом этого оценивать распространенность частой заболеваемости целесообразно в пересчете на численность возрастных групп, например 1–2 года, 3–7 лет, 8–9 лет и т.д.

Хотя определение ЧБД достаточно четкое, цифры распространенности частой заболеваемости могут различаться очень сильно, что связано с изучаемой группой детей и методикой обследования. Сведения, получаемые из диспансерных карт детских поликлиник (ф. 30), обычно дают более низкие цифры распространенности (1–5%), чем при анкетировании родителей и тем более сплошном осмотре детей, особенно посещающих детские дошкольные учреждения. Это объясняется тем, что родители не всегда обращаются к врачу с легкими случаями ОРИ у детей, забывают о них, тогда как в детских дошкольных учреждениях они фиксируются достаточно полно [1, 6]. Кроме того, в самых тяжелых случаях родители детей с ОРИ и гриппом вызывают «Скорую помощь».

Таким образом, частые ОРИ у детей — существенная медико-социальная и экономическая проблема, требующая комплексного подхода к решению и определяющая актуальность и необходимость объединения усилий медиков, семьи и государства.

В последние годы появилось значительное количество препаратов, которые специалисты используют в качестве иммунокорригирующих или иммуномодулирующих в группе ЧБД для профилактики и лечения ОРИ. При этом становится понятным, что максимальный профилактический эффект может быть достигнут при умелом сочета-

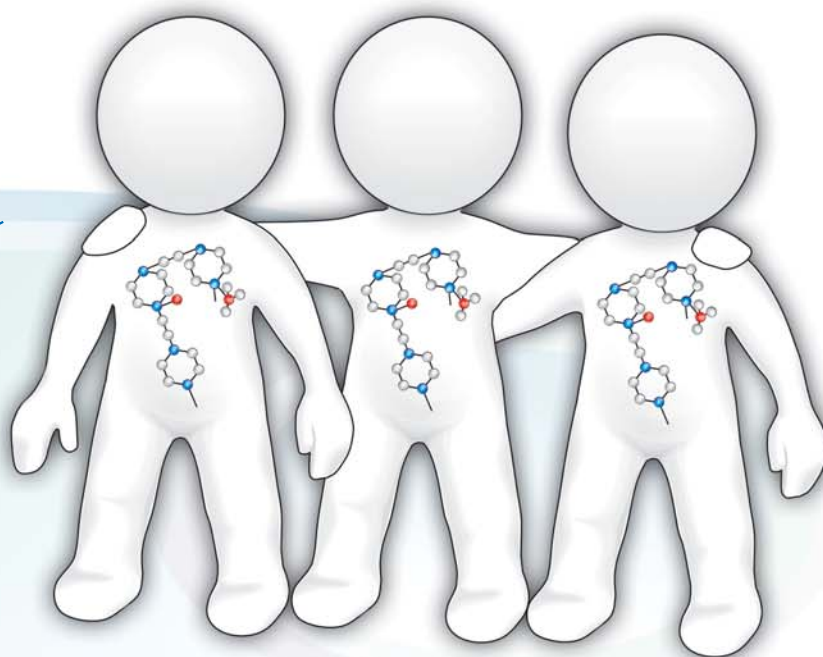
Инновационный препарат комплексного действия

ПОЛИОКСИДОНИЙ®

АЗОКСИМЕРА БРОМИД

• ИММУНОМОДУЛЯТОР • ДЕТОКСИКАНТ • АНТИОКСИДАНТ

ЛЁГКИЙ СПОСОБ ПОМОЧЬ ДЕТСКОМУ ИММУНИТЕТУ!



Рекомендован Президиумом Российской Ассоциации
Аллергологов и Клинических Иммунологов



НПО
ПЕТРОВАКСФАРМ

Препараты будущего – сегодня

+7 (495) 410 66 34
ТЕЛЕФОН ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ

117587, г. Москва, ул. Днепропетровская, д. 2
Тел./Факс: +7(495) 984-2753/54
E-mail: info@petrovax.ru, www.petrovax.ru

нии препаратов неспецифической иммунопрофилактики и вакцинации против основных респираторных вирусных и бактериальных инфекций.

Одним из таких препаратов является азоксимера бромид (Полиоксидоний) (регистрационный номер 002935/02; 002935/03; 002935/04) — высокомолекулярный препарат с широким спектром фармакологического действия, не имеющий аналогов в мире. Представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина с молекулярной массой около 100 кД; по химическому строению близок к веществам природного происхождения. Обладает иммуномодулирующим, дезинтоксикационным, антиоксидантным, противовирусным и мембранопротекторным действием. В основе механизма иммуномодулирующего действия лежит прямая активация фагоцитирующих клеток и естественных киллеров, а также стимуляция антителообразования. Препарат не нарушает естественных механизмов торможения иммунных реакций, не истощает резервных возможностей кроветворной системы.

Препарат можно назначать пациентам как с уже обнаруженными, так и невыявленными нарушениями иммунного статуса (т.е. основанием для назначения является клиническая картина).

Наряду с иммуномодулирующим действием препарат обладает выраженной детоксикационной активностью, которая определяется его высокомолекулярной природой. Азоксимера бромид — водорастворимый полимер, молекула которого состоит из 1000 элементарных звеньев. В длинной полимерной цепи имеется большое количество слабо заряженных групп (N-оксидные группы), которые обеспечивают высокую адсорбционную способность полимера. Каждая молекула способна образовывать комплекс со множеством малых молекул и, в частности, с молекулами эндо- и экзотоксинов и выводить их из организма.

Важной особенностью препарата, принципиально отличающей его от других иммуномодуляторов, является возможность применения для лечения не только хронических, но и острых инфекционных процессов вирусной, бактериальной, грибковой этиологии. Как уже отмечалось, это связано с наличием не только иммуномодулирующих, но и детоксикационных и антиоксидантных свойств, которые особенно наглядно проявляются при лечении токсико-септических состояний. Применение данного препарата довольно быстро уменьшает интоксикацию у таких больных. Наряду с нормализацией иммунологических параметров происходит понижение уровня общего и связанного билирубина, трансаминаз, креатинина, мочевины, повышение гемоглобина, увеличение в крови общего белка и альбумина.

Применение азоксимера бромида значительно повышает эффективность этиотропной терапии. По возбудителю наносится по сути «двойной удар»: с одной стороны, антибиотик действует бактерицидно или бактериостатически, а с другой — иммуномодулятор повышает киллерную способность фагоцитов и способствует таким образом элиминации возбудителя из организма. Это ведет к снижению количества потребляемых антибиотиков и сокращению числа койко-дней.

Препарат существенно снижает чувствительность клеток к повреждающему действию лекарственных средств (антибиотиков, цитостатиков, противовирусных, гормональных препаратов и др.). Обладая гепатопротекторным эффектом, он защищает печень от действия токсических веществ, улучшает ее функциональную активность, препятствует развитию печеночной недостаточности.

Полиоксидоний хорошо зарекомендовал себя как средство иммунореабилитации: его целесообразно применять для восстановления иммунитета после перенесенного тяжелого инфекционного заболевания, особенно при наличии каких-либо осложнений, неполном выздоровлении и т.д. Перспективным является его применение для профилактики острых респираторных заболеваний, особенно в группах ЧБД.

При анализе результатов комплексной терапии дисбактериозов кишечника показано, что препарат способствует угасанию бактериально-грибковой сенсibilизации, наличие которой обуславливает длительное течение заболевания и развитие резистентности грибов и бактерий к традиционным методам терапии. Он также стимулирует репаративные и регенераторные процессы при переломах, ожогах, язвах.

Препарат хорошо переносится, не дает побочных эффектов, не обладает антигенными свойствами, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, тератогенного и канцерогенного действия.

Указанное лекарственное средство принимается один раз в сутки и позволяет достигать высокой комплаентности к лечению. Выпускается в трех формах: таблетки, суппозитории, инъекции. Инъекции допущены к использованию у детей с 6-месячного возраста, суппозитории — у детей старше 6 лет и взрослых, таблетки — у подростков в возрасте старше 12 лет и взрослых.

Способы применения выбираются врачом в зависимости от заболевания, тяжести состояния, возраста и массы тела больного. Парентерально (внутримышечно или внутривенно капельно) в дозе 0,1–0,15 мг/кг ежедневно, через день или 2 раза в нед, курсом (№ 5–10). Возможно интраназальное использование препарата: ежедневно в суточной дозе 0,15 мг/кг в течение 5–10 дней, по 1–3 капли в один носовой ход через 2–3 ч (не менее 3–4 раз в сут); а также сублингвально: по всем показаниям — ежедневно, в суточной дозе 0,15 мг/кг в течение 10 дней, для лечения дисбактериоза кишечника — в течение 10–20 дней [7].

Особый интерес представляют исследования клинической эффективности азоксимера бромида и его влияние на показатели иммунной системы у ЧБД [8, 9]. В исследование были включены дети в возрасте от 2 до 15 лет. Основную группу составили 30 детей с давностью заболевания больше года, частотой эпизодов ОРВИ больше 6 раз в год, частотой обострений сопутствующих заболеваний за последние 6 мес — 4 и более раз. Группа контроля включала 30 детей с частотой ОРВИ менее 6 раз в год. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Дети наблюдались в течение года до и после назначения препарата. Для объективизации оценки состояния больных был введен «индекс тяжести обострений», который рассчитывался как сумма числа дней болезни и числа дней антибактериальной терапии в месяц у одного больного. Эффективность лечения оценивали по частоте ОРВИ и числу обострений сопутствующих заболеваний. Препарат азоксимера бромид назначали в дозе 0,1–0,15 мг/кг массы тела на введение, внутримышечно через день в течение 10 дней [8, 9].

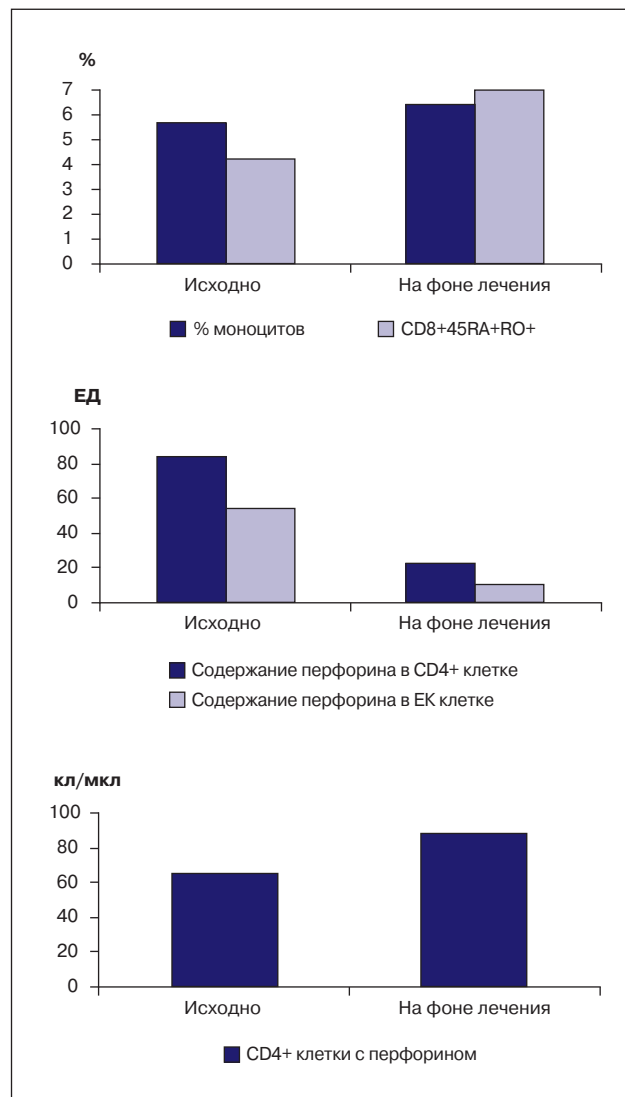
В течение 6 мес наблюдения в контрольной группе (традиционная схема лечения) частота ОРВИ осталась прежней у 14 (47%) человек, в основной группе — эффекта от терапии не отмечено лишь у 7 (23%) пациентов. На фоне терапии иммуномодулятором среднее число случаев ОРВИ у одного ребенка снизилось до 0,4; частота обострений хронического фарингита — до 0,45; индекс тяжести обострений — до 10. В контрольной группе значения указан-

ных параметров составили 0,9; 0,8 и 16, соответственно [8, 9]. Таким образом, было установлено, что применение иммуномодулятора приводило к почти двукратному снижению риска развития ОРВИ и обострений хронического фарингита, индекса тяжести обострений — в 1,6 раза. В исследовании также оценивалось влияние иммуномодулятора на показатели клеточного иммунитета. Клинико-иммунологическое обследование длительно и часто болеющих детей показало, что в возрасте 2–15 лет у 20% детей отмечается снижение относительного и абсолютного количества CD3+ клеток, у 10% детей — снижение относительного и абсолютного количества CD 16+ клеток, у 23–50% — снижение относительного и абсолютного количества CD4+ клеток в сравнении с практически здоровыми сверстниками. В результате исследования автором была выявлена обратная связь между числом CD3+, CD4+, CD 16+ клеток и частотой эпизодов ОРВИ в год, наличием очагов хронической инфекции. Однако, большинство авторов не изучали особенности субпопуляционного состава Т и В клеток (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+ клетки). При изучении динамики активированных лимфоцитов выявлены следующие изменения: после курса лечения увеличилась доля активированных CD8+CD45RA+RO+ лимфоцитов — с 4,2 до 7,0%; снизилось абсолютное число CD4+ клеток, содержащих перфорин, — с 16,6 до 8,8 кл/мкл ($p < 0,05$). Кроме того, отмечалось снижение содержания перфорина в ЕК клетках (CD3-CD16+/56+) и цитотоксических CD4+ клетках ($p < 0,05$). Выявлено повышение относительного числа моноцитов и величины индуцированной хемилюминесценции при изначально низких значениях этих показателей (рис.). Указанные изменения могут быть связаны с повышением цитотоксической активности Т клеток и выбросом перфорина из клеток, что описано впервые [8, 9]. Вместе с этим, повышение числа активированных лимфоцитов свидетельствует о стимулирующем влиянии азоксимера бромид на клеточное звено иммунной системы.

Суммарно у 70% больных отмечен хороший и удовлетворительный эффект от проведенной терапии, у 30% — частота ОРВИ и обострений сопутствующих заболеваний оставалась без изменений. Во время терапии у одного из пациентов отмечались повышение температуры тела до 37,7°C и головная боль, не потребовавшие дополнительного лечения; у двух детей — боль в месте введения препарата.

Результаты исследования позволяют заключить, что профилактическое назначение иммуномодулятора вне периода обострения у часто и длительно болеющих

Рис. Характеристики клеточного иммунитета у детей до и на фоне назначения Полиоксидония



детей в 2–2,5 раза снижает частоту ОРВИ, обострения хронического фарингита, индекса тяжести обострений. Применение Полиоксидония в дозе 0,1–0,15 мг/кг массы тела у детей безопасно, практически не вызывает побочных эффектов, поэтому может быть рекомендован в комплексной терапии ЧБД курсами с интервалом 6 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста (справочник). — М., 2000. — 268 с.
2. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети: клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. — Саратов, 2003. — 89 с.
3. Союз педиатров России. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. — М., 2004. — С. 21–22.
4. Armstrong D., Cohen J. Infection diseases // Mosby. — 1999; 4: 2.11–2.12.
5. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Длительно и часто болеющие дети // РМЖ. — 2002; 10 (3): 125.
6. Stiehm E.R. Immunologic disorders in infants and children. 4th edition. — W.B. Saunders company, 1996. — P. 321–324.

7. Александрова В.А., Рябчук Ф.Н. Полиоксидоний в комплексной терапии вторичных иммунодефицитов у детей. В сб.: Механизм действия и клиническое применение полиоксидония (Вып. 3). — М., 2004.
8. Чувиров Д.Г., Ярцев М.Н. Изучение переносимости и клинической эффективности препарата Полиоксидоний у детей с повторными инфекциями дыхательных путей. Материалы 4-го Конгресса «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии», 29–31 мая 2001 г. — М.: ВИНТИ, 2001. — С. 307.
9. Чувиров Д.Г. Клинико-иммунологическая эффективность применения полиоксидония, липоида и биостима у детей с повторными инфекциями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 23 с.

Е.Г. Цимбалова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Алгоритм лечения хронических запоров у детей

Контактная информация:

Цимбалова Екатерина Георгиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-15-82, e-mail: tsimbalova@list.ru

Статья поступила: 06.06.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье обсуждаются вопросы диагностики, алгоритма обследования, классификации и подходов к лечению с использованием слабительных препаратов, прокинетики, диетотерапии. Представлена классификация слабительных средств, их применение в детской практике.

Ключевые слова: дети, хронические запоры, диагностика, лечение, слабительные препараты.

108

Лечение запоров представляет собой сложную задачу, которая требует от педиатра знания патофизиологии заболеваний кишечника с учетом особенностей детского возраста. Частота встречаемости этой патологии у детей в возрасте до 1 года, по некоторым оценкам составляет 17,6%, а в более старшем возрасте — 10–25% [1]. Вместе с тем истинная распространенность запоров у детей неизвестна ввиду низкой обращаемости родителей к врачу и недостаточных знаний патологии педиатрами [2]. Диагностика и лечение хронических запоров также затруднены в связи с отсутствием единых представлений о патогенезе, классификации и принципах терапии. Несмотря на очевидный прогресс в изучении деятельности толстой кишки, следует признать, что наши знания о ее функциях, регуляции, взаимодействии с другими органами остаются недостаточными [3]. Однако очевидно, что симптомы хронического запора оказывают глубокое негативное влияние на качество жизни детей и их повседневную активность. Ухудшение контроля за актами дефекации приводит к социальной дезадаптации и в конечном итоге — самоизоляции больных [4].

Характеристика понятия

Функциональный запор — расстройство функции толстого кишечника, проявляющееся периодически трудной, нечастой или неполной дефекацией, а также не соответствующее критериям синдрома раздраженного кишечника (СРК) [5].

Диагностические критерии функционального запора (Римский консенсус III) включают:

- 1) две или менее произвольных дефекаций в неделю;
- 2) по крайней мере, 1 эпизод недержания кала в неделю;
- 3) указание на принятие вынужденной позы или чрезмерную волевою задержку стула;
- 4) признаки болезненной или затрудненной моторики кишечника;
- 5) наличие объемных фекальных масс в прямой кишке;
- 6) наличие стула очень большого диаметра.

Указанные критерии отмечаются, по крайней мере, один раз в неделю в течение, по крайней мере, 2 мес до постановки диагноза. Следует отметить, что данные критерии «не работают» у детей грудного и раннего возраста.

Ye.G. Tsymbalova

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

Algorithm of treatment of chronic constipation in children

The article discusses the questions of diagnostical algorithm, classification and approaches to the treatment with laxative drugs, prokinetics and diet. The classification of laxative drugs and their use in pediatric practice are presented.

Key words: children, chronic constipation, diagnostics, treatment, laxative drugs.

Помимо общепринятых Римских критериев существуют дополнительные симптомы, которые способствуют постановке диагноза «Хронический запор». *Недостаточное опорожнение кишечника*, отмечающееся в течение длительного времени. *Плотные каловые массы*, большой объем, так называемый «овечий кал», затрудняющие и удлинняющие акт дефекации. У грудных детей до 6 мес кашицеобразный стул считается нормальным, с 6 мес он может быть кашицеобразным и полуоформленным, а с 2 лет — оформленным. *Удлинение продолжительности акта дефекации* и длительное натуживание во время него более информативны в старшем возрасте и у детей-подростков, когда частота стула составляет 1 раз в 1–2 дня. *Боль в животе* не является специфическим признаком хронического запора и отмечается приблизительно в половине случаев. *Болезненная дефекация* обычно наблюдается при прохождении твердых каловых масс большого диаметра, что приводит к перерастяжению стенки кишки и образованию трещин слизистой анального канала. *Кровь в стуле*, которая отмечается в этих случаях, обычно бывает в небольшом количестве, алого цвета и располагается на каловых массах в виде прожилок. Помимо этих симптомов у детей с хроническими длительно протекающими запорами отмечаются *внекишечные проявления*: общая слабость, вялость, головная боль, быстрая утомляемость. Дети становятся невнимательными, отстают по школьной программе, у них часто отмечаются явления вегетососудистой дистонии. Все эти жалобы можно считать проявлениями каловой интоксикации (70–80% случаев) [6].

Классификация запоров

В настоящее время нет общепринятой классификации запоров у детей.

В зависимости от причин запора можно выделить первичный, то есть функциональный запор, вторичный — при наличии каких-либо органических причин и идиопатический хронический запор.

По этиопатогенетическому признаку выделяются следующие типы хронических запоров:

- *алиментарные*, возникающие при нарушении пищевого режима, неполноценном питании, недостаточном потреблении жидкости и витаминов группы В;
- *дискинетические*, в основе которых лежит нарушение моторики толстой кишки; разделяются на 2 группы: гипотонические и гипертонические (спастические);
- *органические*, возникающие при пороках развития спинного мозга, болезни Гиршпрунга, долихосигме, пресакральных опухолях, рубцах в области заднего прохода и аноректальной зоны;
- *условно-рефлекторные*, развивающиеся при систематическом подавлении позыва на дефекацию, нервно-психогенных причинах, стрессах. Развитие рефлекторного типа запоров встречается при парапроктитах, трещинах заднего прохода;
- *интоксикационные*, встречающиеся при острых или хронических интоксикациях ядовитыми веществами, а также медикаментами [7].

По механизму развития хронических запоров выделяют:

- кологенный (снижение пропульсивной активности и замедление транзита каловых масс по толстой кишке);

- проктогенный (нарушение пассажа каловых масс по ректосигмоидному отделу);
- смешанный.

Стадии развития хронических запоров

Стадия компенсации

- Стул 1 раз в 2–3 дня, как правило, самостоятельный, но с чувством неполного опорожнения кишечника и метеоризмом.
- Позывы на дефекацию сохранены.
- Запор корректируется диетой.

Стадия субкомпенсации

- Запор по 3–7 дней.
- Дефекация после приема слабительных или очистительной клизмы.
- Возможны вздутие и боли в животе.

Стадия декомпенсации

- Запор более 7–10 дней.
- Отсутствуют позывы на дефекацию.
- Вздутие и боли в животе, каловая интоксикация.
- Запор устраняется только после сифонной клизмы.

Необходимо отметить, что дети в стадии декомпенсации нуждаются в госпитализации для проведения комплексного обследования, проведения сифонных клизм и других лечебных мероприятий.

Алгоритм обследования

Включает детальный сбор анамнеза с уточнением времени начала и динамики заболевания, характеристики частоты и консистенции стула, а также наличия крови в стуле, болезненной дефекации, энкопреза.

Осмотр. При осмотре обращают внимание на вздутие живота; в сигмовидной кишке иногда пальпируются каловые камни. Обязателен осмотр крестцовой области и промежности. При видимых изменениях в этих областях (недостаточное расстояние между крыльями подвздошной кости, недоразвитие ягодичных мышц) необходимо исключить пороки развития спинного мозга и позвоночного столба. Осмотр промежности позволяет исключить атрезию ануса, пороки развития анальной области и мочеполовой системы.

Всем детям с хроническими запорами необходимо проводить пальцевое исследование. При этом определяют состояние ампулы прямой кишки, силу сфинктерного аппарата, наличие зияния после извлечения пальца. Уже на этой стадии обследования проводят дифференциальный диагноз болезни Гиршпрунга, поражения спинного мозга, стеноза ануса и других органических пороков развития.

Лабораторные методы диагностики включают клинический анализ крови, копрологическое исследование, анализ кала на дисбактериоз, анализ кала на яйца глистов.

Для определения состояния стенки дистального отдела толстой кишки, ее толщины и мышечного слоя показано проведение УЗИ толстого кишечника [8].

По эхографической картине можно выделить 4 стадии поражения толстой кишки:

1 стадия (стадия раздраженного кишечника) — дисрефлекторные сокращения стенки дистального отдела толстой кишки с повышением тонуса ректосигмоидного отдела и гипертрофией мышечного слоя до 1/2 общей толщины стенки кишки.

2 стадия (стадия гиперкинетической кишки) — активные пропульсивные сокращения дистального отдела толстой кишки при повышении тонуса ректосигмоидного сфинктера. Гипертрофия мышечного слоя от 1/2 до 2/3 общей толщины стенки кишки на фоне дилатации просвета прямой и нижней трети сигмовидной кишки.

3 стадия (стадия гипокинетической кишки) — отсутствие функции ректосигмоидного сфинктера, выраженность мышечного слоя более 2/3 общей толщины стенки кишки.

4 стадия (стадия атоничной кишки) — ректосигмоидный сфинктер не функционирует на фоне резкой дилатации кишки, отмечается склероз подслизистого слоя и атрофия мышечного слоя стенки кишки.

Ирригография позволяет оценить структурное и функциональное состояние кишечника. Наличие суженной зоны в дистальном (ректосигмоидном) отделе толстой кишки, воронкообразно переходящей в супрастенотическое расширение, позволяет диагностировать болезнь Гиршпрунга [9]. Расширение прямой и сигмовидной кишки, сглаживание гаустр, медленная эвакуация свидетельствуют в пользу хронических запоров атонического типа. Усиление гаустрации и повышение тонуса прямой и сигмовидной кишки выявляются при хронических запорах спастического типа, при которых диаметр кишки и ее форма остаются в пределах нормы.

Сфинктероманометрия выявляет нарушение функции аноректальной зоны; определяет порог ректальной чувствительности (минимальный объем, необходимый для появления ощущения заполнения кишечника — ≤ 25 мл), минимальный объем для расслабления внутреннего анального сфинктера (объем, при котором возникает первый позыв на дефекацию, в норме составляет 10–20 мл), порог для постоянного позыва на дефекацию (объем, необходимый для появления постоянного позыва ≤ 220 мл) и максимально переносимый объем (110–280 мл) [10].

Лечение

Диетотерапия. Направлена на увеличение жидкости, включение в рацион достаточного количества пищевых волокон, фруктов, овощей, в состав которых входит целлюлоза. При ослаблении моторной функции кишечника необходимо включить в рацион желчные пигменты, сахаристые вещества, холодные блюда, клетчатку, а также наладить достаточный прием жидкости.

У грудных детей в рацион вводят различные варианты фруктового пюре: яблочное, абрикосовое, персиковое, пюре из чернослива. При простых запорах можно использовать смеси «Фрисовом», «Семпер Бибилис»; смеси, обогащенные олигосахаридами, и смеси, содержащие пробиотики. У детей старше одного года при непродолжительных запорах возможно добавление в питание пшеничных отрубей [11].

Медикаментозная терапия включает назначение слабительных препаратов, прокинетики, препаратов для коррекции дисбиоза, метаболитную терапию [12].

В соответствии с современной классификацией слабительных средств выделяют 4 основные группы препаратов:

- вызывающие увеличение объема каловых масс;
- раздражающего действия;

- оказывающие смягчающее действие на содержимое кишечника;
- повышающие осмотическое давление.

Механизм действия средств, вызывающих увеличение объема каловых масс, заключается в отщеплении воды, разжижении каловых масс и увеличении их объема за счет высвобождения воды. Пищевые (бран) и медицинские волокна растительного происхождения (псиллиум), а также синтетические полимеры (поликарбофил и метилцеллюлоза) не метаболизируются под влиянием микрофлоры, полностью сохраняя свою структуру. Эффективность пищевых и медицинских волокон зависит от их дозы, способности накапливать воду и выраженности деструкции ферментами бактерий. При проведении терапии пищевыми волокнами необходимо увеличенное потребление жидкости, в противном случае их прием, особенно в больших дозах, приведет к обструкции кишечника. В качестве побочных эффектов можно отметить метеоризм и вздутие вследствие образования газа при ферментативном расщеплении волокон.

Одним из слабительных препаратов данной группы является макрогол — изоосмотическое слабительное средство; представляет собой длинные линейные полимеры, которые посредством водородных связей удерживают молекулы воды, разжижающей каловые массы и облегчающей их эвакуацию; оказывает косвенное воздействие на перистальтику, не вызывая при этом раздражающего эффекта. Не всасывается из пищеварительного тракта. Действие препарата развивается через 24–48 ч после приема. Детям в возрасте от 1 до 6 лет назначают 1–2 саше/сут (предпочтительно утром). Содержимое саше предварительно следует растворить в 50 мл воды [13].

Средства раздражающего действия, вызывающие послабляющий эффект путем химического раздражения рецепторного аппарата толстой кишки и, таким образом, стимулирующие ее сокращение. Эти препараты действуют на уровне толстой кишки и, как правило, вызывают однократную дефекацию через 6–10 ч после приема.

К этой группе препаратов относятся средства растительного происхождения (алоэ, сенна, крушина, ревень). Действующим веществом таких препаратов являются антрахиноны, реализующие свое влияние в толстой кишке при расщеплении кишечной микрофлорой. Образующиеся метаболиты прямо или косвенно повреждают эпителий, что приводит к нарушению абсорбции, секреции и моторики. Псевдомеланоз толстой кишки — известное последствие длительного употребления средств, содержащих антрахиноны.

Действие таких синтетических средств, как бисакодил и пикосульфат натрия, проявляется также после их гидролиза до активных метаболитов.

Применение стимулирующих слабительных больше показано при ситуационном запоре. В этом случае с успехом применяются таблетированные формы препаратов и свечи. У детей применение этой группы препаратов ограничено вследствие частых побочных эффектов: схваткообразных болей в животе, тенезмов.

Средства, оказывающие смягчающее действие на содержимое кишечника. Это смазывающие средства (лубриканты или минеральные масла), которые помогают эвакуации твердого кала. Минеральные и растительные масла (вазелиновое, миндальное, фенхелевое), являю-

щиеся химически неактивными соединениями, назначают перорально или в клизме. Они не реагируют с поверхностью кишки, но, взаимодействуя со стулом, вызывают эффект эмульсии. Минеральные масла поддерживают разницу фаз кишечной деятельности, что позволяет им покрывать поверхность прямой кишки и обеспечивать скольжение при пассаже стула.

Такие препараты желателно назначать при кишечной обструкции, каловых завалах, затрудненном и болезненном акте дефекации; возможно только ректальное применение, которое позволит размягчить плотные каловые камни и снизить боль при дефекации.

Средства, повышающие осмотическое давление. Осмотические агенты — важный класс слабительных средств. К ним относятся разные по химической природе соединения, повышающие содержание воды в кишечном содержимом, такие как соли магния, сульфатов, фосфатов, плохо всасываемые моно- и дисахариды, а также производные спиртов (лактоза, сорбитол, полиэтиленгликоль).

Одним из препаратов этой группы является лактулоза (Дюфалак) — синтетический дисахарид, не абсорбируемый кишечной стенкой. В неизменном виде он достигает подвздошной кишки, где расщепляется микрофлорой с образованием молочной и других кислот. Это приводит к закислению кишечного содержимого, повышению осмотического давления, увеличению массы фекалий,

стимуляции перистальтики за счет увеличения объема каловых масс и прямого действия на кишечную стенку [14]. Действие лактулозы, в отличие от других слабительных, более комплексное, поскольку она влияет на основные патофизиологические механизмы запора. Пребиотический эффект лактулозы доказан многочисленными исследованиями. В экспериментальных работах продемонстрировано, что добавление в крысиный корм лактулозы достоверно способствует увеличению ацидификации и объема кишечного содержимого, снижает значение внутрикишечного pH, повышая содержание короткоцепочечных жирных кислот, в частности пропионовой; содержание аммиака в кишечном содержимом при этом уменьшается. В сравнительном исследовании слабительных препаратов (полиэтиленгликоль и Дюфалак) по уточнению воздействия на состав микрофлоры кишечника выявлено существенно более выраженное влияние лактулозы на увеличение популяции бифидобактерий (72 и 17%, соответственно). Параллельно росту численности бифидобактерий при назначении лактулозы снижалась численность бактероидов и клостридий. Подобные изменения в соотношении различных популяций микроорганизмов в кишечнике способствуют повышению продукции кишечными бактериями короткоцепочечных жирных кислот, что улучшает трофику кишечного эпителия. Подобное положительное влияние улучшает всасывание воды и электролитов, нормализует моторную функцию.

111



Дюфалак® — мягкое слабительное для детей и взрослых

- Мягко устраняет запор и восстанавливает нормальную работу кишечника
- Способствует росту собственной микрофлоры кишечника
- Может применяться у детей с первых дней жизни, а также у беременных и кормящих женщин



Дюфалак® (лактоза)

Регистрационное удостоверение П N011717/02. Сироп, прозрачная вязкая жидкость от бесцветной до светло-желтой с коричневатым оттенком цвета. Показания к применению: Запор; регуляция физиологического ритма опорожнения толстой кишки; размягчение стула в медицинских целях; печеночная энцефалопатия; лечение и профилактика печеночной комы или прекомы. Противопоказания: галактоземия, кишечная непроходимость, повышенная чувствительность к активному компоненту или фруктозе, галактозе, лактозе, с осторожностью при сахарном диабете. Побочное действие: В первые дни приема лактулозы возможно появление метеоризма. Обычно это проходит через два дня. При передозировке могут наблюдаться боли в области живота и диарея, что требует коррекции дозы. В случае применения повышенных доз в течение длительного времени при лечении печеночной энцефалопатии у пациента вследствие диареи может развиваться электролитного баланса. Способ применения и дозы: при лечении запоров, при размягчении стула: взрослые: начальная доза: 15-45 мл, поддерживающая: 10-25 мл, дети 7-14 лет: начальная доза 15 мл, поддерживающая 10 мл, дети 3-6 лет начальная доза: 5-10 мл, поддерживающая 5-10 мл, дети до 3 лет: начальная доза 5 мл, поддерживающая доза 5 мл. При лечении печеночной комы и прекомы: Начальная доза 3 раза в день по 30-45 мл, затем переходят на индивидуально подобранную дозу.

www.gastrosite.ru
www.abbott-products.ru

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

Abbott
A Promise for Life

реклама

Увеличивая осмотическое давление в кишечнике примерно в 4 раза, лактулоза обладает менее выраженным осмотическим эффектом, чем неабсорбируемые соли, увеличивающие осмотическое давление в десятки раз. Такое небольшое повышение давления уменьшает потерю воды организмом, но позволяет уменьшить всасывание воды в толстой кишке. Так как лактулоза не расщепляется в тонкой кишке, ее применение не влияет на электролитный состав крови и не приводит к потере электролитов через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Эти два фактора имеют большое значение у новорожденных и грудных детей, которые склонны к развитию экскрикоза. Имеет также значение стимулирование лактулозой роста кислотофильной флоры, в результате чего угнетается размножение протеолитических микроорганизмов и уменьшаются проявления каловой интоксикации у детей с хроническими запорами [15].

Целесообразность широкого применения лактулозы при лечении функционального запора у детей обуславливается, помимо высокой клинической эффективности, физиологичным механизмом действия препарата, низкой частотой побочных эффектов (чаще всего — ощущение умеренного вздутия живота) по сравнению с другими слабительными средствами; при снижении дозы препарата эти клинические симптомы нередко значительно уменьшаются или полностью проходят. Кроме того, безопасность лактулозы (Дюфалак) позволяет применять ее даже у беременных женщин и детей в раннем возрасте. Дозу препарата подбирают индивидуально (табл.).

Как правило, доза может быть снижена после двух дней приема в зависимости от потребности больного. Препарат лучше принимать один раз в день утром во время еды. Клинический эффект наступает через 1–2 дня. Это свойственно действию лактулозы. Дозу или частоту приема увеличивают в том случае, если в течение двух дней приема препарата не наблюдается улучшения состояния больного [16].

При лечении хронических функциональных запоров часто применяются препараты, влияющие на моторику толстой кишки. К этой группе лекарственных препаратов относят избирательные спазмолитики и прокинетики. У больных с синдромом спастических запоров есть основания ожидать успеха от лечения спазмолитическими препаратами (пинаверия бромид, мебеверин, гиосцина бутилбромид, отилония бромид, симетикон), тогда как прокинетики (цизаприд, домперидон) с успехом применяются у больных с атоническим запором [17].

Прокинетики — лекарственные препараты, оказывающие первично стимулирующее действие на пропульсивную активность толстой кишки. В отличие от прокинетиков спазмолитики оказывают различные действия

на мышечные волокна толстой кишки, но результат их действия один — подавляют сокращение гладкой мускулатуры кишечника. Спазмолитики не только купируют боль, но также способствуют восстановлению пассажа содержимого и улучшению кровоснабжения стенки органа [18]. Их назначение не сопровождается непосредственным вмешательством в механизмы болевой чувствительности и не затрудняет диагностику острой хирургической патологии.

К этой группе препаратов относятся:

1. М-холиноблокаторы — блокируют передачу нервного импульса на мышечное волокно (атропин, платифиллин, гиосцина бутилбромид);
2. Блокаторы натриевых каналов: подавляют открытие Na^+ -каналов и поступление Na^+ в клетку (мебеверин);
3. Блокаторы кальциевых каналов — подавляют открытие Ca^{++} -каналов и поступление Ca^{++} из внеклеточного пространства в цитоплазму и выход K^+ из клетки — начальный этап реполяризации (пинаверия бромид, отилония бромид);
4. Блокаторы фосфодиэстеразы — подавляют активность фосфодиэстеразы, распад цАМФ, тем самым блокируя энергетические процессы мышечной клетки (альверин, дротаверин и др.);
5. Блокаторы серотониновых рецепторов — воздействуют через серотонинергические рецепторы, нарушая регуляцию транспорта ионов;
6. Средства, воздействующие на опиоидные рецепторы (тримебутин);
7. Средства, воздействующие на оксидазы (нитроглицерин и нитросорбид).

В детском возрасте особенно важна безопасность лекарственных препаратов в сочетании с их высокой эффективностью и селективностью действия на гладкую мускулатуру кишечника. Чем более селективен препарат, тем меньшее число системных побочных эффектов он имеет. Из селективных спазмолитических препаратов в детской практике применяется антихолинергическое четвертичное аммониевое соединение — гиосцина бутилбромид. Его фармакологическое свойство — двойной расслабляющий эффект путем селективного связывания с мускариновыми рецепторами, расположенными на висцеральных гладких мышцах ЖКТ, и парасимпатический эффект блокирования нервных узлов через связывание с никотиновыми рецепторами, что обеспечивает избирательность подавления моторики ЖКТ [19].

Различные формы введения препарата (свечи и таблетки) позволяют воздействовать на все звенья патогенеза хронических запоров. Ректальное применение гиосцина бутилбромида нормализует тонус анального сфинктера, а в сочетании с *per os* синергируют мышечные сокращения в прямой кишке и обеспечивают нормальный акт дефекации [20].

Тримебутин — регулятор моторики ЖКТ, действуя на энкефалинергическую систему кишечника, является регулятором его перистальтики. Обладая сродством к рецепторам возбуждения и подавления, оказывает стимулирующее действие при гипокинетиических состояниях гладкой мускулатуры кишечника и спазмолитическое — при гиперкинетиических. Препарат действует на всем протяжении ЖКТ, снижает давление сфинктера пищевода, способствует

Таблица. Дозирование лактулозы в соответствии с возрастом

Возраст, лет	Начальная доза, мл	Поддерживающая доза, мл
Взрослые	15–45	10–25
7–14	15	10
3–6	5–10	5–10
до 3	5	5

опорожнению желудка и усилению перистальтики кишечника, а также способствует ответной реакции гладкой мускулатуры толстой кишки на пищевые раздражители [21]. Режим дозирования индивидуальный; рекомендован взрослым и детям с 12 лет: по 100–200 мг 3 раза в сутки, детям с 3 до 5 лет — по 25 мг 3 раза в сутки, детям с 5 до 12 лет — по 50 мг 3 раза в сутки.

Мебеверин оказывает антиспастический эффект, снижая проницаемость клеток гладкой мускулатуры для Na⁺; уменьшает отток K⁺, поэтому постоянной релаксации или гипотонии не возникает. Детям старше 12 лет рекомендуется проглатывать целиком, запивая водой. Внутрь по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в сутки за 20 мин до еды (утром и вечером) [22].

Особое место в лечении запоров занимают клизмы. По составу различают водные, солевые, масляные и травяные виды клизм. По концентрации солевого раствора можно выделить очистительные (1% раствор NaCl) и гипертонические клизмы (10% раствор NaCl). Максимальный объем вводимой жидкости при очистительных клизмах составляет 500 мл, при гипертонических — 200 мл. Сифонная клизма объемом 3–10 л с 1% раствором хлористого натрия применяется у детей с длительными каловыми завалами, каловыми камнями. Количество вводимой жидкости должно быть равно количеству выводимой — во избежание водной интоксикации. Вид клизмы и объем вводимой жидкости подбирают в каждом случае индивидуально. При длительных запорах и каловой интоксикации применение клизм предпочтительно в течение 3–4 нед. Педиатры чаще сталкиваются

с условно-рефлекторными запорами, при которых можно ограничиться небольшой длительностью данной терапии (5–10 дней) и небольшими объемами жидкости. Главный принцип при подборе объема клизмы — минимальный объем, при котором происходит дефекация (при аноректальной манометрии — минимальный объем, вызывающий позыв на дефекацию). При воспалительных изменениях в прямой кишке рекомендовано применение масляных клизм. Лечение трещин анального канала, которые часто встречаются при сдерживающих запорах, необходимо проводить как можно раньше, так как они ухудшают течение заболевания [23].

Заключение

Урбанизация, снижение уровня физической нагрузки, адинамичный образ жизни, а также нарушения в питании проводят в настоящее время к увеличению распространенности хронических запоров. Профилактические мероприятия — сбалансированное питание с достаточным количеством овощей, клетчатки и пищевых волокон, достаточное количество жидкости, двигательная активность и воспитание у детей позывов на дефекацию позволяют значительно снизить риск развития запоров в детском возрасте. Адекватная комплексная терапия позволяет получить стойкий положительный эффект, который будет сохраняться в течение длительного времени. Нормализация дефекации повышает адаптивные возможности ребенка, значительно улучшает качество жизни, улучшает память и обучение и позволяет вести полноценный образ жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Felt B., Brown P., Coran A. et al. Functional constipation and soiling in children // Clin. Farm. Pract. — 2004; 6: 709–730.
2. Rubin G., Dale A. Chronic constipation children // BMJ. — 2006; 333: 1051–1055.
3. Мазурин А.В., Цветкова Л.Н., Филин В.А. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии // Педиатрия. — 2000; 5: 19–22.
4. Комарова Е.В. Хронический запор у детей (медицинские и социальные аспекты). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2007. — 24 с.
5. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. — 2006; 130: 1377–1390.
6. Locke G.R., Pemberton J.H., Phillips S.F. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation // Gastroenterology. — 2000; 119 (6): 1761–1766.
7. Лёнюшкин А.И. Хирургическая колопроктология детского возраста. — М.: Медицина, 1999. — 366 с.
8. Кедик Л.В. Клиническое и ультразвуковое изменения при нарушениях функции толстой кишки у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
9. Croffie J.M.B., Fitzgerald J.F. Idiopathic constipation: clinical manifestation and management // Pediatric gastroenterology disease. — 2000; 830–844.
10. Glayden G., Keshtgar A., Carcani-Rathwell I. et al. The management of chronic constipation and related faecal incontinence in childhood // Arch. Dis. Child: Education and Practice Edition. — 2005; 90: 58–67.
11. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Зайденварг Г.Е., Малова Н.Е. Запоры у детей первых лет жизни // Вопросы современной педиатрии. — 2004; 3 (1): 66–72.
12. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение // Consilium medicum. — 2002; 2 (8).

13. Ramkumar D., Rao S.S. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review // Am. J. Gastroenterol. — 2005; 100: 936–971.
14. Ewe K., Ueberschaer B., Press A.G. et al. Effect of lactose, lactulose and bisacodyl on gastrointestinal transit studied by metal detector // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1995; 9 (1): 69–73.
15. Осипова Г.И. Использование Нормазе при дисбактериозах кишечника у детей / Тез. конф. «Применение препарата Нормазе при инфекционных заболеваниях». — Л., 1991. — С. 40–44.
16. Потапов А.С., Полякова С.И. Возможности применения лактулозы в терапии хронического запора у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2003; 2 (2): 65–70.
17. Loening-Baucke V. Controversies in the management of chronic constipation // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001; 32 (Suppl. 1): 38–39.
18. Ливзан М.А. Болевой синдром в гастроэнтерологии — алгоритм терапии // Медицинский совет. — 2010; 3–4: 68–70.
19. Tytgat G.N. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain // Drugs. — 2007; 67 (9): 1343–1357.
20. Tytgat G.N. Hyoscine butylbromide — a review on its parenteral use in acute abdominal spasm and as an aid in abdominal diagnostic and therapeutic procedures // Curr. Med. Res. Opin. — 2008; 24 (11): 3159–3173.
21. Дубровская М.И., Шумилова П.В., Мухина Ю.Г. Запоры у детей: современные подходы и тактика лечения // Лечащий врач. — 2008; 7: 43–48.
22. Яковенко Э.П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии // Клиническая фармакология и терапия. — 2002; 4: 1–4.
23. Цимбалова Е.Г., Потапов А.С., Баранов К.Н. Хронические запоры у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2002; 1 (6): 2–7.

А.Н. Сурков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Применение энзимных препаратов в детской гастроэнтерологии

Контактная информация:

Сурков Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (499) 134-02-76, **e-mail:** dr_sura@mail.ru

Статья поступила: 08.06.2011 г., **принята к печати:** 15.06.2011 г.

Одной из актуальных проблем отечественного здравоохранения остается высокая распространенность гастроэнтерологических заболеваний у детей, в том числе генетически детерминированных. Последние могут сопровождаться абсолютной или относительной экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, что проявляется изменением характера стула, абдоминальным болевым синдромом, метеоризмом, общей слабостью, снижением аппетита и физической активности, похудением и отставанием в росте. В качестве заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у детей назначают препараты панкреатических ферментов, способствующие перевариванию белков, жиров и углеводов пищи. В настоящее время в арсенале врача немало энзимных препаратов. Однако не всегда с их помощью можно обеспечить адекватную заместительную терапию, особенно у детей с хронической панкреатической недостаточностью. Препаратами выбора являются современные и высокоэффективные микрогранулированные панкреатины в капсулах, в частности препарат Микразим.

Ключевые слова: дети, поджелудочная железа, панкреатическая недостаточность, энзимотерапия.

114

Одной из важных проблем современной педиатрии является широкая распространенность гастроэнтерологических заболеваний у детей, тенденция к их росту и рецидивированию в старших возрастных группах [1]. Также неуклонно растет частота различной наследственной патологии, сопровождающейся системными поражениями и, в частности, затрагивающей органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гепатобилиарной зоны [2].

Известно, что любой патологический процесс на клеточном уровне характеризуется нарушениями со стороны ферментных (энзимных) систем и рецепторного аппарата клетки, следствием чего становятся различные изменения их взаимодействий. Такие патологические

состояния негативно сказываются на функционировании всех органов и приводят к возникновению вторичных эндокринных, иммунологических и метаболических сдвигов. Одним из ведущих патогенетических звеньев системной энзимопатии является дефицит ферментов ЖКТ (трипсина, химотрипсина, амилазы, липазы и др.), участвующих как в переваривании и всасывании питательных веществ, так и защите организма от негативного воздействия факторов внешней среды и ксенобиотиков [3].

В современном обществе изменился характер питания: быстрым стал прием пищи, в меню преобладают рафинированные, высококалорийные и переработанные продукты, богатые углеводами и жирами; уменьшилось

A.N. Surkov

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

Clinical use of enzymes in pediatric gastroenterology

High incidence of various pediatric gastroenterologic diseases including congenital still remains an important issue for a Russian healthcare. The latter may be attended by relative or total excretory pancreatic failure with the following symptoms: stool abnormalities, abdominal pain, meteorism, weakness, low appetite and physical exercise, weight reduction and growth retardation. Pancreatic enzymes that contribute to protein, lipids and carbohydrates digestion are often used as a replacement therapy in pediatric care. Nowadays there is a plenty of choice among enzymatic medications. However, not all aforesaid medications can ensure adequate replacement treatment especially in children with chronic pancreatic failure. That is why among agents of choice are modern and highly effective microgranulated encapsulated pancreatines. For example Micrazim.

Key words: children, pancreas, pancreatic failure, enzymotherapy.

количество белковой и растительной пищи, содержащей энзимы, витамины и микроэлементы. Погрешности в питании и недостаток экзогенных ферментов также могут привести к развитию энзимопатии и, как следствие, функциональным нарушениям в работе различных органов, в первую очередь поджелудочной железы [3]. Основу поджелудочной железы составляют ацинусы, которые состоят из паренхиматозных или ацинарных и центрoацинарных клеток, образующих начальную часть протоков (так называемый вставочный проток). В ацинарных клетках синтезируются пищеварительные ферменты, а центрoацинарные клетки продуцируют секрет, богатый бикарбонатом. Из вставочного протока секрет поступает во внутريدольковый, далее в междольковый, а затем в главный (вирсунгов) проток поджелудочной железы. Место впадения последнего в двенадцатиперстную кишку — большой дуоденальный (фатеров) сосочек [4].

Поджелудочная железа — важнейший экзокринный орган пищеварительной системы человека, обеспечивающий переваривание всех основных компонентов пищи: белков, жиров и углеводов. Кроме того, она содержит эндокринные элементы, как сгруппированные в островки Лангерганса, так и диффузно распределенные по всей паренхиме. К главной эндокринной функции поджелудочной железы относится регуляция углеводного обмена через секрецию инсулина и глюкагона; также в ней продуцируются соматостатин, гастрин, вазоактивный интестинальный пептид и многие другие регуляторные пептиды. Основными компонентами секрета поджелудочной железы, помимо бикарбоната натрия и воды, являются протеолитические ферменты [5]:

- липаза (обеспечивает гидролиз жира в тонкой кишке);
- амилаза (вызывает расщепление крахмала и гликогена, но не влияет на гидролиз растительной клетчатки);
- протеазы (трипсин, обладают протеолитической активностью, оказывают ингибирующее действие на выработку ферментов поджелудочной железой по принципу обратной связи и др).

При различных патологических состояниях, развивающихся у детей, может возникать абсолютная и/или относительная ферментная недостаточность поджелудочной железы.

Абсолютная ферментная недостаточность связана с уменьшением объема функционирующей паренхимы поджелудочной железы и наблюдается при следующих заболеваниях [5, 6]:

- муковисцидоз;
- аномалии развития поджелудочной железы;
- опухоли поджелудочной железы;
- синдром Швахмана–Даймонда (врожденная гипоплазия поджелудочной железы);
- синдром Шелдона–Рея (изолированная врожденная недостаточность липазы);
- синдром Таунса–Брокса (изолированная врожденная недостаточность трипсинагена);
- синдром Тарлоу (врожденный дефицит кишечной энтерокиназы);
- синдром Йоханссона–Близзарда (врожденная недостаточность поджелудочной железы с множественными аномалиями, глухотой и нанизмом).

Относительная ферментная недостаточность связана с нарушением активации ферментов и может отмечаться при следующих патологических состояниях:

- снижение pH в двенадцатиперстной кишке (инактивация ферментов):
 - синдром Золлингера–Эллисона,
 - избыточный бактериальный рост в тонкой кишке;
- моторные нарушения двенадцатиперстной кишки:
 - дуодено- и гастростаз,
 - синдром раздраженной кишки,
 - быстрый транзит кишечного содержимого,
 - резекция кишечника,
 - тиреотоксикоз;
- избыточный бактериальный рост патогенной и условно-патогенной флоры в тонкой кишке (разрушение ферментов):
 - острая кишечная инфекция,
 - хронический энтерит;
- дефицит желчи и энтерокиназы (нарушение активации липазы и трипсинагена):
 - патология дистального отдела тонкого кишечника,
 - билиарная обструкция,
 - холестаз,
 - гепатит,
 - цирроз печени.

Типичными клиническими проявлениями выраженной экзокринной панкреатической недостаточности являются учащенный кашицеобразный стул серого цвета с жирным блеском, полифекалия. В тяжелых случаях наблюдается подтекание жира из анального отверстия, кал приобретает вязкую консистенцию и плохо отмывается. Следствием нарушенного переваривания являются такие показатели, как снижение массы тела; признаки гиповитаминозов, особенно жирорастворимых витаминов; у детей раннего возраста — отставание в психомоторном развитии. В то же время экзокринная панкреатическая недостаточность часто проявляется в стертой форме или скрыто, без типичной клинической симптоматики, а обнаруживается только при лабораторном обследовании.

Общим принципом диагностики нарушенной экзокринной функции поджелудочной железы является оценка характера стула. Наиболее простым в выполнении и достаточно информативным методом до настоящего времени остается копрологическое исследование. Повышенное содержание нейтрального жира в фекалиях указывает на нарушение липолитической функции поджелудочной железы, увеличение количества мышечных волокон — на нарушение протеолитических процессов, в которых участвуют не только протеазы поджелудочной железы, но и желудка; увеличение крахмала — на нарушение функции амилаз, в первую очередь панкреатической. Более точным методом считают липидограмму кала, по результатам которой можно выявить повышение числа триглицеридов при сниженной функции панкреатической липазы. В современной педиатрической практике широкое распространение получил метод определения в кале панкреатической эластазы 1 [4].

Таким образом, у детей при различных патологических состояниях, сопровождающихся изменениями поджелудочной железы, в составе комплексного лечения необ-

ходимо проводить энзимотерапию, которая, прежде всего, должна быть направлена на коррекцию процессов переваривания и всасывания пищевых веществ путем ликвидации нарушений расщепления жиров, белков и углеводов. В настоящее время разработано множество лекарственных форм ферментных препаратов, отличающихся друг от друга составом и активностью пищеварительных энзимов. Основными компонентами таких лекарственных форм являются липаза, амилаза, протеазы [5].

Большинство ферментных препаратов выпускается в виде драже или таблеток в кишечнорастворимых оболочках, размер таблеток нередко превышает 5 мм. Тем не менее, известно, что из желудка одновременно с пищей могут эвакуироваться твердые частицы, диаметр которых составляет не более 2 мм. Более крупные частицы, в частности ферментные препараты в таблетках или драже, эвакуируются в межпищеварительный период, когда пищевой химус отсутствует в двенадцатиперстной кишке. В результате препараты не смешиваются с пищей и не могут участвовать в процессах пищеварения. В то же время, если таблетка или драже длительное время находятся в желудке, энтеросоллюбиальная оболочка разрушается, а находящиеся внутри ферменты инактивируются [7].

В связи с этим к энзимным препаратам предъявляются следующие требования [8, 9]:

- наличие оптимального состава ферментов в физиологической пропорции;
- сохранение активности ферментов в кислой среде желудка;
- равномерное смешивание ферментов с химусом;
- эвакуация ферментов из желудка вместе с химусом;
- быстрое освобождение ферментов в полости двенадцатиперстной кишки;
- безопасность (нетоксичность, хорошая переносимость, минимальное количество возможных побочных реакций).

Полностью этим требованиям соответствует Микразим — представитель последнего поколения энзимных лекарственных средств (ОАО «AVVA RUS», российское подразделение швейцарского фармацевтического холдинга AVVA). Препарат изготавливается из высокотехнологичной немецкой субстанции в соответствии со стандартами GMP*. В состав капсул препарата входят пеллеты (микрогранулы) панкреатина размером 1,2–1,7 мм, покрытые

кислотоустойчивой оболочкой. Препарат выпускается в двух дозировках: 10 000 ЕД (содержит 128 мг панкреатина) и 25 000 ЕД (320 мг панкреатина), соответствующих разной активности панкреатических ферментов — липазы, амилазы, трипсина и химотрипсина (табл.).

После приема препарата внутрь желатиновая капсула растворяется под действием желудочного сока в течение 1–2 мин, высвобождая микропеллеты панкреатина, устойчивые в кислой среде. Микропеллеты в желудке быстро и равномерно перемешиваются с пищей и одновременно с ней легко эвакуируются в двенадцатиперстную кишку. Под действием щелочной среды тонкого кишечника кислотоустойчивая оболочка микропеллет (микрогранул) растворяется и высвобождает пищеварительные ферменты, обеспечивающие энзиматическое переваривание пищи. Важным преимуществом препарата в форме микропеллет является обеспечение более быстрого перемешивания пищеварительных ферментов с кишечным содержимым и их равномерное распределение, что обуславливает лучшую терапевтическую эффективность по сравнению с таблетированными формами и максимальное приближение действия препарата к естественному процессу пищеварения.

Ферментативная активность панкреатина проявляется максимально через 30–40 мин после перорального приема препарата. После взаимодействия с субстратами протеаза, липаза и амилаза в нижних отделах кишечника теряют активность и вместе с кишечным содержимым выводятся из организма. Препарат не абсорбируется из ЖКТ и действует только в просвете кишечника.

Дозы подбирают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и диеты. Если разовая доза препарата больше 1 капсулы, то следует принять половину общего числа капсул непосредственно перед приемом пищи, а другую половину — во время еды, запивая нещелочной жидкостью (вода, фруктовые соки). Если разовая доза составляет 1 капсулу, то ее следует принять во время еды.

Преимуществом препарата является возможность его использования у детей, начиная с 1-го года жизни. При этом капсулу необходимо раскрыть и добавить пеллеты к пище, которая не требует разжевывания (например, грудное молоко, молочная смесь, яблочное пюре, йогурт). На каждые 120 мл молочной смеси или грудного молока в качестве начальной дозы рекомендуется принимать примерно 1/5–1/3 содержимого 1 капсулы (по количеству микрогранул) Микразим 10 000 (около 2000–3000 ЕД липазы), что приблизительно соответствует 400–800 ЕД липазы на 1 г жиров пищи. Приготовленную смесь рекомендуется употреблять сразу. При необходимости (в соответствии с выраженностью клинической симптоматики, динамики массы тела, роста, абсорбции жиров) доза препарата может быть увеличена.

При других видах экзокринной недостаточности поджелудочной железы или заместительной терапии у больных хроническим панкреатитом дозы ферментов зависят от степени внешнесекреторной недостаточности, а также индивидуальных пищевых привычек пациента. При

Таблица. Состав и активность препарата Микразим 10 000 ЕД и 25 000 ЕД

Состав препарата (1 капсула)	Название препарата	
	Микразим 10 000 ЕД	Микразим 25 000 ЕД
Липаза, ЕД	10 000	25 000
Амилаза, ЕД	7500	19 000
Протеазы, ЕД	520	1300

* GMP — Надлежащая производственная практика — система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения и продуктов питания.

стеаторее (более 15 г жира в кале за сутки), сопровождающейся диареей и снижением массы тела, когда диета не дает существенного эффекта, назначают по 25 000 ЕД липазы при каждом приеме пищи. При необходимости и хорошей переносимости дозу повышают до 30 000–35 000 ЕД на 1 прием. При нерезко выраженной стеаторее (без диареи и снижения массы тела) назначают от 10 000 до 25 000 ЕД липазы на прием. Допустимая суточная доза для детей в возрасте до 1,5 лет — 50 000 ЕД липазы/сут; для детей старше 1,5 лет — не более 100 000 ЕД. Препарат разрешен к применению пациентам с предрасположенностью к патологии поджелудочной железы в режиме «по требованию», т.е. однократно при пищевой нагрузке, а также здоровым людям при жалобах на абдоминальные боли и чувство «дискомфорта» в животе после употребления жирной пищи.

В настоящее время имеется ряд научных работ, в которых анализировалась клиническая эффективность микрогранулированного панкреатина [10, 11]. Так, И. Н. Захаровой и соавт. (2009) проведено изучение терапевтической эффективности и переносимости различных энзимных таблетированных и капсулированных (в виде минимикросфер и микрогранул) препаратов, в частности Микразима 10 000 ЕД, у детей с относительной панкреатической недостаточностью на фоне синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке [11]. В открытом сравнительном контролируемом исследовании были

включены 90 детей в возрасте от 3 до 12 лет (средний возраст — 7,3 года) с диагнозом «Панкреатическая недостаточность на фоне синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке». Часть обследованных больных имела различные сопутствующие функциональные нарушения ЖКТ. Все больные были рандомизированы на 3 группы, сопоставимые по числу пациентов, их возрасту и полу. Пациентам каждой группы назначали различные препараты панкреатина с активностью по липазе 10 000 ЕД: микрогранулированный, минимикросферический и таблетированный от зарубежных производителей. Эффективность терапии изучали на основании клинической оценки динамики основных симптомов нарушения пищеварения на фоне лечения (боли в животе, метеоризм, частота и консистенция стула), данных ультразвукового исследования внутренних органов, клинического и биохимического исследования крови (уровень α -амилазы), копрограммы и определения уровня диастазы мочи. В процессе исследования выраженность основных клинических симптомов оценивали в день назначения препарата, на 7 и 14-й дни лечения. Также регистрировались нежелательные эффекты на фоне терапии [11].

Результаты проведенного исследования показали, что у детей с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, сопровождающимся развитием относительной экзокринной недостаточности поджелудочной железы, наиболее эффективным является применение микрогранулированного и минимикросферического пан-

МИКРОГРАНУЛИРОВАННЫЙ ПАНКРЕАТИН В КАПСУЛАХ

МИКРАЗИМ®

ЕСТЕСТВЕННОЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ КОМФОРТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

- Максимально эффективен и физиологичен
- Легко дозируется
- Производится из немецкой субстанции
- Доступен по цене



Подходит для любого возраста

- ситуационные расстройства пищеварения
- ферментная недостаточность поджелудочной железы
- различные заболевания желудочно-кишечного тракта

10 000 ЕД №20 и №50
25 000 ЕД №20 и №50

ABBA PУC
www.avva-rus.ru



креатина в капсулах. Анализ полученных данных показал, что на фоне различных схем терапии панкреатическими ферментами в течение 14 дней у всех пациентов произошло улучшение самочувствия или полная ликвидация клинических симптомов. При оценке абдоминального синдрома и динамики нормализации стула отмечена более выраженная положительная динамика в группах, получавших микрогранулированный и минимикросферический панкреатин. Хороший клинический эффект по уменьшению явлений метеоризма получен во всех группах наблюдения. Таким образом, высокоэффективными препаратами для коррекции панкреатической недостаточности у детей с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, особенно раннего возраста, являются микрогранулированный или мини-

микросферический препараты панкреатина. За период наблюдения побочных эффектов по данным клинического, гематологического и биохимического обследования не зафиксировано. Аллергических реакций на препараты не наблюдалось [11].

В целом, фактические данные свидетельствуют, что микрогранулированный панкреатин (Микразим) может быть рекомендован для лечения больных с относительной панкреатической недостаточностью как эффективный препарат с хорошей переносимостью. Доступная стоимость позволяет назначать качественное современное лечение большому количеству пациентов, в том числе по программе дополнительного лекарственного обеспечения. Это существенный фактор выбора лекарственного средства при любой продолжительности приема.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Римарчук Г.В. Лечение хронического панкреатита у детей // Русский медицинский журнал. — 1999; 7 (11): 495–499.
2. Фармакотерапия детских болезней: Руководство для врачей / под ред. А.Д. Царегородцева. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 880 с.
3. Стернин Ю.И., Михайлов И.Б. Избранные вопросы клинической фармакологии системной энзимотерапии: пособие для врачей. — СПб.: ИнформМед, 2010. — 32 с.
4. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Нарушения пищеварительных функций поджелудочной железы у детей: учебно-методическое пособие. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2006. — 40 с.
5. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Применение ферментных препаратов в педиатрической практике: Методическое пособие для врачей. — 2007; 23: 28.
6. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. проф. Н.П. Шабалова. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 736 с.
7. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический билиарнозависимый панкреатит: учебно-методическое пособие. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2005. — 72 с.
8. Вишнева Е.А. Фармакотерапия болезней органов пищеварения у подростков. Современное состояние проблемы // Педиатрическая фармакология. — 2009; 6 (2): 76–80.
9. Аршба С.К. Энзимотерапия в педиатрической практике: проблемы и решения // Педиатрическая фармакология. — 2009; 6 (1): 55–59.
10. Попова Т.Н., Джанашия Е.А., Логинов А.Ф. и др. Эффективность препарата «Микразим 10000 ЕД» в лечении обострения хронического панкреатита с преобладанием болевого синдрома // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2007; 2: 37–44.
11. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Зайденварг Г.Е. и др. Коррекция относительной панкреатической недостаточности поджелудочной железы у детей с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Вопросы практической педиатрии. — 2009; 4 (2): 28–33.

Из истории медицины



Христиан Эйкман

Viva la Vita!
100 лет назад выделен первый витамин B₁ и введен термин «витамин»

Новую главу в изучении еще не известных витаминов открыл русский биолог Николай Иванович Лунин. Ученый про-

водил свои опыты на мышах, содержащихся на искусственно приготовленной пище. Он скармливал подопытным мышам по отдельности все известные элементы, из которых состоит коровье молоко: сахар, белки, жиры, углеводы, соли. Мыши погибли. В то же время мыши, которых кормили самим молоком, нормально развивались. В своей диссертационной работе Лунин сделал вывод: «...если, как вышеупомянутые опыты учат, невозможно обеспечить жизнь белками, жирами, сахаром, солями и водой, то из этого следует, что в молоке, помимо казеина, жира, молочного сахара и солей, содержатся еще другие вещества, незаменимые для питания. Представляет большой интерес исследовать эти вещества и изучить их значение для питания». Это было важное научное открытие, тем не менее, результаты работ Н.И. Лунина стали оспариваться.

Блестящим подтверждением правильности вывода Н.И. Лунина было установление причины болезни бери-бери, широко распространенной в Японии и Индонезии среди населения, питавшегося главным образом полированным рисом. Голландский врач Христиан Эйкман, работавший в тюремном госпитале на острове Ява, заметил, что куры, содержащиеся во дворе госпиталя и питавшиеся обычным полированным рисом, страдали заболеванием, напоминающим бери-бери. После

перевода кур на питание неочищенным рисом болезнь проходила.

Наблюдения Х. Эйкмана за заключенными в тюрьмах Явы также показали, что среди людей, питавшихся очищенным рисом, бери-бери заболел в среднем один человек из 40, тогда как группа людей, питавшаяся неочищенным рисом, ею не заболела.

Таким образом, стало ясно, что в оболочке риса (рисовых отрубях) содержится какое-то неизвестное вещество, предохраняющее от заболевания бери-бери. Последний шаг к разгадке был сделан в 1911 году польским ученым Казимиром Функом, работавшим в Лондоне. Он выделил кристаллический препарат, небольшое количество которого излечивало бери-бери. Препарат был назван «**Витамайн**» (**Vitamine**), от латинского *vita* — жизнь и английского *amine* — амин, азотсодержащее соединение. В 1936 году он сумел расшифровать структуру витамина B₁ и разработал метод его синтеза. К. Функ высказал предположение, что и другие болезни — цинга, пеллагра, рахит — тоже могут вызываться недостатком каких-то веществ. В 1920 году «е» из слова «vitamine» было убрано, потому что недавно открытый витамин С не содержал аминного компонента. Так витаминны стали витаминами.

Материал подготовила Е. Кореченкова



О.И. Симонова, В.П. Чистякова, А.В. Лазарева, Л.К. Катосова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Ингаляционные антибиотики — залог контроля над инфекцией у детей с муковисцидозом

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Статья поступила: 06.06.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье обсуждается проблема базисной терапии у пациентов с хронической синегнойной инфекцией при муковисцидозе. Показана безопасность, хорошая переносимость и высокая эффективность постоянного применения специального раствора тобрамицина в виде небулайзерной терапии (Тоби), в том числе у детей младше 6 лет. Показано, что уже первые ингаляции тобрамицина приводят к уменьшению высева синегнойной палочки в посевах мокроты или полной ее эрадикации, способствуют стабилизации клинико-функционального состояния больного, улучшению показателей функции внешнего дыхания и самочувствия больного, развитию стойкой клинической ремиссии.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, хроническая синегнойная инфекция, тобрамицин, небулайзерная терапия.

119

Несмотря на достижения в области диагностики и терапии, муковисцидоз остается заболеванием с высокой летальностью в молодом возрасте [1]. Поскольку инфекционные осложнения со стороны дыхательной системы являются ведущими факторами смертности, антибактериальная терапия микробной обсемененности легких становится жизненно важной для данных пациентов. В США и странах Европы более 10 лет действуют разработанные протоколы ведения больных муковисцидозом, которым строго следуют лечащие врачи и в соответствии с которыми ингаляционные антибиотики входят в базисную терапию при хронической синегнойной инфекции [2, 3]. Однако среди отечественных специалистов и руководителей здравоохранения до сих пор преобладает позиция отрицания необходимости такой терапии.

В основе заболевания лежит мутация гена муковисцидоза CFTR, в результате которой нарушается транспорт ионов хлора из клетки, что вызывает образование вязкого секрета. В дыхательной системе это приводит к хроническим воспалительным инфекционным процессам на всех уровнях, начиная от придаточных пазух носа и заканчивая самыми отдаленными отделами бронхиального дерева. У детей в возрасте до 6 лет преобладающей причиной инфекции является золотистый стафилококк; в дальнейшем на первый план выходит синегнойная палочка, что резко ухудшает состояние больного и прогноз болезни. Обычная тактика лечения включает использование двух, а порой и трех внутривенных антибактериальных препаратов.

O.I. Simonova, V.P. Chistyakova, A.V. Lazareva, L.K. Katosova

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

Inhalation antibiotics are essential for the control of infection in children with cystic fibrosis

The article discusses the problem of basis therapy in patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection and cystic fibrosis. Authors showed the safety, good tolerance and high efficacy of constant treatment with special tobramycin solution delivered by nebulizer (Tobi) in children including ones under 6 years old. Even first inhalations of tobramycin result in decrease of *Pseudomonas aeruginosa* rate in bacterial inoculation or to its complete removal. The drug helps stabilization of clinical and functional state of patients, improvement of airflow and common state, and to clinical remission.

Key words: children, cystic fibrosis, chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection, tobramycin, nebulizer therapy.

Рис. 1. Концентрация тобрамицина (введенного парентерально) и Тоби в крови и в мокроте

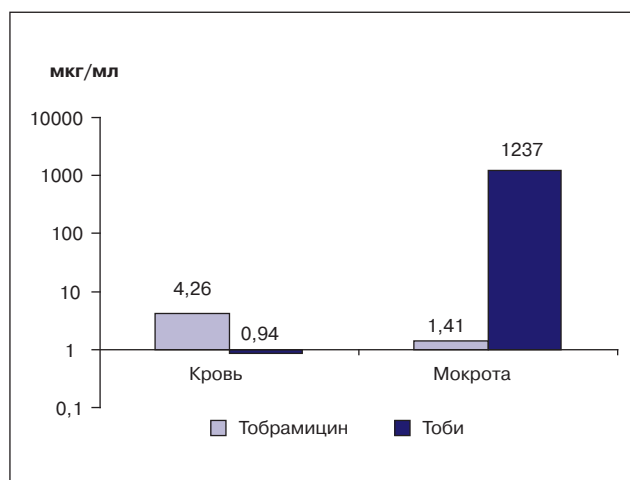


Рис. 2. Цель ингаляционной антибактериальной терапии

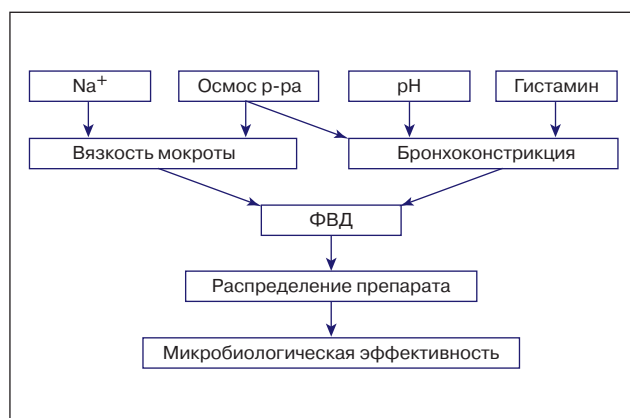
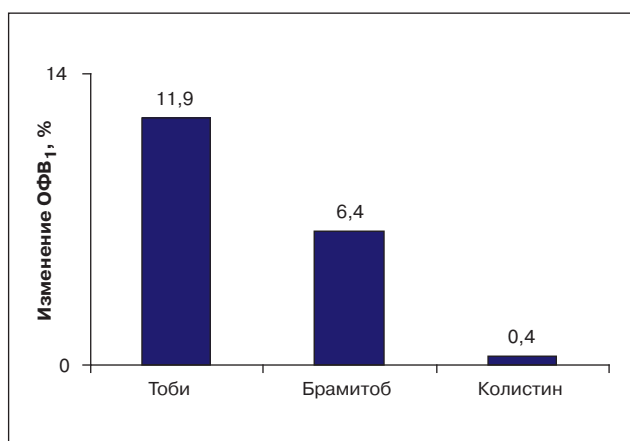


Рис. 3. Изменение ОФВ₁ в условиях применения ингаляционных антибактериальных препаратов



Как бороться с легочной инфекцией и связанными с ней тяжелыми пневмониями, плевритами, абсцессами? Как ее контролировать? Как изменить болезненные, трудоемкие внутривенные вливания антибиотиков? Что может облегчить состояние больного? Как «оторвать» его от ста-

ционара? Частично эти сложные вопросы специалисты смогли решить, применяя ингаляционные антибиотики по специальным схемам. Так, например, их применение в случае первичного/раннего высева синегнойной палочки способно обеспечить эрадикацию бактерий в среднем на срок до 26 мес [4].

Смысл ингаляционного пути введения антибиотиков заключается в непосредственном поступлении лекарственного вещества в очаг инфекции. Так, на примере тобрамицина было показано, что концентрация препарата в крови и мокроте при ингаляционном (Тоби, Cardinal Health Inc, США) или парентеральном введении различалась в десятки раз. При этом риск системных побочных эффектов при ингаляционном введении препарата был минимален (рис. 1), а достигаемые концентрации ингаляционного раствора в мокроте более чем в 25 раз превышали МПК (минимальная концентрация антибактериального средства, подавляющая рост определенного микроорганизма) для синегнойной палочки [5, 6].

Однако не только создаваемая концентрация препарата важна при применении ингаляционных антибиотиков. Целый ряд факторов влияет на их эффективность. Можно построить следующую схему ингаляционной антибактериальной терапии: в центре окажется функция внешнего дыхания (ФВД), нормализация которой — основной критерий микробиологической эффективности; такие факторы, как реологические свойства мокроты — вязкость и бронхоконстрикция, будут отправными точками, на которые в свою очередь могут влиять не только состояние пациента, но и физико-химические свойства используемых препаратов. Так, например, на вязкость мокроты может влиять осмолярность вдыхаемого раствора антибиотика [7] и содержание в нем ионов Na [8], на бронхоконстрикцию — осмолярность его раствора [9], его pH [10], а также способность препарата в виде аэрозоля вызывать дегрануляцию тучных клеток [11] и, как следствие, выработку гистамина (рис. 2).

Таким образом, используемое лекарственное средство должно максимально увеличивать ФВД, распределяться по всем участкам легких, обладать высокой микробиологической эффективностью, а также минимально воздействовать на реологические показатели мокроты и не вызывать спазм дыхательных путей.

По данным М. Hodson и других авторов, наибольшее влияние на ФВД оказывает специальный раствор тобрамицина для ингаляций — Тоби (рис. 3) [12, 13]. Показано также, что препарат равномерно распределяется по всем участкам легких [14], а за счет крайне высокой концентрации эффективно подавляет синегнойную инфекцию (рис. 4) [6].

По данным С.Ю. Семьикина, раствор для ингаляций позволяет достичь чистого высева у 74% пациентов, а добавочный эффект препарата к стандартной терапии составляет более 30% [15]. Профессор Н.И. Капранов и соавт. также показали, что подобная терапия в амбулаторных условиях обеспечивает эрадикацию синегнойной палочки у 91% пациентов в течение 1 года лечения и значительно улучшает функцию легких (прирост ОФВ₁ — 9%; ФЖЕЛ — 10%) по сравнению с другими ингаляционными антибиотиками [16].

ТОБИ®

тобрамицин
раствор для ингаляций

Жизненно важный препарат

для пациентов
с муковисцидозом*

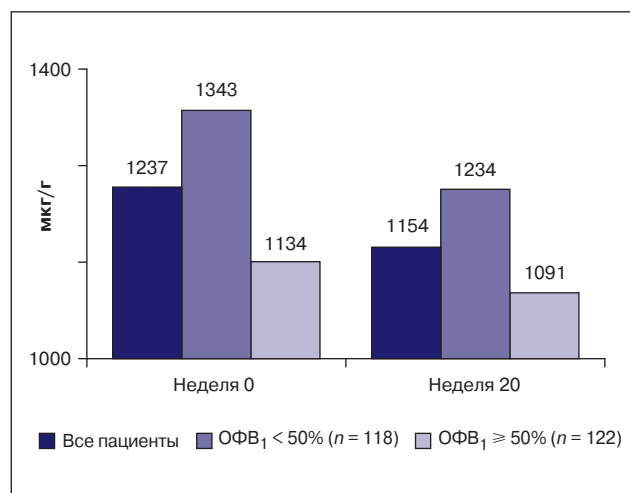
Лекарственная форма Тобрамицин. Раствор для ингаляций 300 мг/5 мл. 1 ампула содержит 5 мл раствора для ингаляций (300 мг тобрамицина). **Показания** Длительное лечение хронической легочной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочкой) у пациентов с муковисцидозом в возрасте от 6 лет и старше. **Дозы и способ применения** Препарат предназначен только для ингаляционного применения! Рекомендуемая доза составляет 300 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней. Интервал между ингаляциями препарата должен составлять около 12 часов, но не менее 6 часов. После проведения 28-дневного курса терапии перерыв в применении препарата должен составлять 28 дней (во время которого проводится стандартная терапия). Ингаляции проводятся приблизительно в течение 15 минут с помощью ручного компрессорного распылителя многократного использования PARI LC PLUS. Содержимое всей ампулы необходимо использовать сразу после вскрытия. **Противопоказания** Гиперчувствительность к любым аминогликозидам, Беременность и период лактации, Детский возраст до 6 лет. **Предосторожности** Применяется с осторожностью при нарушениях функции слухового или вестибулярного аппаратов, у больных с установленными или предполагаемыми заболеваниями почек, с нейромышечными расстройствами, такими как паркинсонизм или другими заболеваниями, сопровождающимися мышечной слабостью, включая тяжелую псевдопаралитическую миастению. При ингаляции препарата с помощью распылителя возможна активация кашлевого рефлекса, поэтому пациентам с тяжелым кровохарканьем в активной форме Тоби назначают только в тех случаях, когда ожидаемая польза от терапии превышает потенциальный риск развития легочного кровотечения. Поскольку после ингаляции тобрамицина редко отмечалось развитие бронхоспазма, первую дозу препарата вдыхают под наблюдением врача. Перед началом терапии препаратом необходимо провести оценку функции почек. Через каждые 6 полных циклов терапии Тоби повторно определяют содержание мочевины и креатинина в плазме крови (1 цикл = 28-дневный курс лечения + 28-дневный перерыв). **Опыт применения** Тоби у больных с тяжелыми нарушениями функции почек (содержание креатинина в плазме крови более 2 мг/дл или 176,8 мкмоль/л) нет. У больных с нарушением функции почек необходимо регулярно определять концентрацию тобрамицина в плазме крови. Во время лечения должна проводиться оценка остроты слуха у больных с любыми нарушениями слуха, а также при риске появления таких осложнений (особенно при наличии предшествующей длительной системной терапии аминогликозидами). **Взаимодействие** Тоби не следует применять вместе с препаратами, обладающими нефротоксичностью или ототоксичностью, а также лекарственными средствами, усиливающими токсичность аминогликозидов: диуретики (фуросемид, мочевина или маннитол), амфотерицин В, цефалотин, циклоспорин, полимиксины (возможно усиление нефротоксического эффекта); соединения платины (возможно усиление нефротоксического и ототоксического действия); антихолинэргические препараты, ботулотоксин (воздействие на нейромышечную систему). Препарат не следует разводить или смешивать с другими лекарственными средствами в емкости распылителя. **Побочное действие** Иногда: изменения голоса, одышка, усиление кашля, фарингит. Редко: тошнота, потеря аппетита, рвота, язвы ротовой полости, лимфаденопатия, головокружение, бронхоспазм, легочные нарушения, увеличение количества мокроты, кровохарканье, снижение легочной функции, ларингит, носовые кровотечения, ринит, обострение бронхиальной астмы, шум в ушах, вкусовые нарушения, снижение слуха, боль в груди, астения, лихорадка, головная боль, сыпь. Очень редко: диарея, абдоминальная боль, кандидоз ротовой полости, сонливость, гипervентиляция, гипоксия, синусит, грибковая инфекция, общее недомогание, боль в спине. При применении Тоби в ходе клинических исследований нефротоксического или ототоксического действия (ухудшение слуха по данным аудиометрии) не отмечалось. **Форма выпуска** Раствор для ингаляций 300 мг/5 мл по 5 мл в ампуле из полистилена. 14 ампул в пластиковый лоток, помещенный в пакет. 4 пакета в картонной лачке. **Примечание для врача** Строго соблюдать правила хранения препарата. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по применению. Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фармасьюткалз ЮК Лтд, Великобритания.

* Резолюция IV Европейского педиатрического конгресса
по антибактериальной терапии синегнойной инфекции пациентов
с муковисцидозом Пульмонология 2009; (4) 111

NOVARTIS
TOBI/A4/0711/7000

Регистрационное удостоверение № ЛСР 003819/08 от 19.05.2008
000 «Новartis Фарма», 115035 ул. Садовническая д. 82 стр. 2
Тел. 8-495-967-12-70, факс 8-495-967-68-91
www.novartis.ru

Рис. 4. Концентрация Тоби в мокроте через 10 мин после ингаляции



Рациональность курсов ингаляционной антибактериальной терапии была подтверждена и по итогу фармакоэкономических расчетов. По результатам 2 идентичных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований длительностью 24 нед было показано, что ингаляции специального раствора тобрамицина сокращают длительность госпитализации на 37% и, что очень важно, на 25% уменьшают долю пациентов, получающих другие парентеральные и пероральные антибиотики [7].

Уже в течение 2 лет препарат используется в отделении пульмонологии и аллергологии НЦЗД РАМН; им пролечен 41 пациент с муковисцидозом. В 2009 г. на Этическом комитете НЦЗД РАМН положительно рассмотрен вопрос о назначении специального раствора тобрамицина детям в возрасте младше 6 лет. Все пациенты дают письменное информированное согласие на применение препарата. В стационаре особое внимание уделяется методике проведения ингаляции, соблюдению всех этапов: ингаляция бронходилататора (ипратропия бромид + фенотерол); ингаляция муколитика (или прием муколитика внутрь за 45–50 мин до дренажа); затем — проведение кинезитерапии (дренаж бронхиального дерева, эффективное откашливание); только после этого — ингаляция специальным раствором тобрамицина. Время процедуры — в среднем 12–20 мин. Остальные ингаляции (в том числе с дорназой альфа) проводятся через 2 ч после процедуры с раствором тобрамицина [17]. Такая методика позволя-

ет достичь наибольшей эффективности лекарственного средства. Бактериологическая эффективность применения оценивается по следующим критериям: элиминация возбудителя (прекращение выделения) и уменьшение концентрации микроорганизма в биоматериале [18].

В посевах мокроты обследованных детей выделялась *Pseudomonas aeruginosa* — как в монокультуре — у 19 (46%), так и ассоциации — у 15 (37%) со *Staphylococcus aureus*, у 7 (17%) — с другими микроорганизмами. Результаты бактериологического исследования биоматериала, полученного из дыхательных путей больных муковисцидозом, демонстрируют, что уже после первого курса ингаляционной терапии у 22 (53,7%) детей *P. aeruginosa* не выделялась. У 13 (31,7%) пациентов произошло значительное уменьшение концентрации возбудителя в мокроте и трахеальном аспирате. У 6 (14,6%) — изменений в посевах зафиксировано не было. После второго курса ингаляционной терапии препаратом полная элиминация возбудителя произошла еще у 3 (7,3%) пациентов. Еще более значимые результаты получены после 3 и 4-го курсов терапии, когда только у одного ребенка не отмечалась положительная динамика. В одном случае произошло снижение титра возбудителя в биоматериале, у остальных детей — полная его элиминация (табл.).

Дети в возрасте от 6 мес до 6 лет (21 ребенок) переносили ингаляции раствором тобрамицина хорошо, без побочных эффектов. Время процедуры увеличивалось в соответствии с уменьшением возраста пациента. У некоторых детей (в возрастной группе 6 мес — 3 года) в связи с длительностью процедуры (до 25–30 мин) требовались перерывы в ингаляции по 3–5 мин, что делало процедуру доступной и легко переносимой даже для самых младших пациентов. У девочки в возрасте 14 лет (ФЖЕЛ — 70%, ОФВ₁ — 72%, МОС — 75–40%) дважды наблюдался выраженный бронхоспазм во время проведения процедуры, в связи с чем препарат был отменен. Также среди детей старшей возрастной группы у 2 отмечалась осиплость голоса, которая не мешала продолжению терапии и исчезла самостоятельно через 10–14 дней от начала курса ингаляций. У остальных детей побочных эффектов не наблюдалось. В целом на фоне терапии ингаляций специальным раствором тобрамицина прирост ОФВ₁ составил 15,5%. Субъективно большинство детей отмечали улучшение самочувствия, появление глубокого дыхания, уменьшение количества мокроты. Число обострений в течение года уменьшилось, отмечалась хорошая прибавка в весе.

Таблица. Результаты посевов мокроты на фоне терапии препаратом Тоби

Степень обсемененности мокроты	Высеваемость, %				
	Исходно	1 курс	2 курс	3 курс	4 курс
10 ⁻⁷	7 (17,1)	5 (12,2)	0	0	0
10 ⁻⁵	19 (46,3)	5 (12,2)	4 (9,8)	2 (4,9)	1 (2,4)
10 ⁻³	15 (36,6)	9 (21,9)	2 (4,9)	1 (2,4)	1 (2,4)
Элиминация возбудителя	—	22 (53,7)	10 (24,4)	6 (14,6)	1 (2,4)

Наши собственные данные и результаты исследований других российских авторов корреспондируют с данными международных исследований. На 34-м Европейском конгрессе по муковисцидозу многие авторы приводили данные о необходимости и обязательности ингаляционной терапии у больных с первичной (ранней) и хронической синегнойной инфекцией. Особенно были отмечены результаты по эффективности с точки зрения улучшения функции внешнего дыхания, в том числе представлено прямое сравнение двух ингаляционных форм тобрамицина: Тоби и Брамитоба. По результатам проведенного исследования (324 пациента) показано улучшение по ОФВ₁ на 7,51 и 6,99%, соответственно, после 28-дневного периода лечения с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) [19].

Заключение

Однократный курс ингаляционной терапии Тоби улучшает (в 60%) клинико-бактериологические показатели у детей с муковисцидозом и хронической синегнойной инфекцией. Длительное применение препарата приводит к стойкой эрадикации синегнойной палочки, стабилизации состояния, улучшению ФВД, уменьшению частоты обострений, длительной ремиссии бронхолегочного процесса и общего состояния ребенка с муковисцидозом. Собственный опыт применения препарата Тоби показал безопасность ингаляционного пути введения антибиотика и в целом целесообразность и перспективность его использования у больных с муковисцидозом и хронической синегнойной инфекцией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Demko C.A., Byard P.J., Davis P.B. Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection // *J. Clin. Epidemiol.* — 1995; 48 (8): 1041–1049.
- Doring G., Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus // *J. Cystic Fibrosis.* — 2004; 3 (2): 67–69.
- Canton R., Cobos N., de Gracia J. et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2005; 11 (9): 690–703.
- Ratjen F., Munck A., Kho P., Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial // *Thorax.* — 2010; 65 (4): 286–291.
- Mendelman P.M., Smith A.L., Levy J. et al. Aminoglycoside penetration, inactivation and efficacy in cystic fibrosis sputum // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1985; 132 (4): 761–765.
- Geller D., Pitlick W.H., Nardella P.A. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis // *Chest.* — 2002; 122 (1): 219–226.
- Knowels M., Robinson J.M., Wood R.E. et al. Ion composition of airway surface liquid of patients with cystic fibrosis as compared with normal and disease-control subjects // *J. Clin. Invest.* — 1997; 100 (10): 2588–2595.
- Bush A. et al. Cystic fibrosis in the 21st Century, 2006. — P. 117.
- Eschenbacher W., Boushey H.A., Sheppard D. Alteration in osmolality of inhaled aerosols cause bronchoconstriction and cough, but absence of a permeant anion causes cough alone // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1984; 129 (2): 211–215.
- Chua H.L., Collis G.G., Le Souef P.N. Bronchial response to nebulized antibiotics in children with CF // *Eur. Respir. J.* — 1990; 3: 1114–1116.

- Dodd M., Abbott J., Maddison J. et al. Effect of tonicity of nebulised colistin on chest tightness and pulmonary function in adults with cystic fibrosis // *Thorax.* — 1997; 52 (7): 656–658.
- Moss R. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis // *Chest.* — 2002; 121 (1): 55–63.
- Hodson M., Gallagher C.G., Govan J.R. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis // *Eur. Respir. J.* — 2002; 20 (3): 658–664.
- Grotta M., Etchebere E.C., Ribeiro A.F. et al. Pulmonary deposition of inhaled tobramycin prior to and after respiratory therapy and use of inhaled albuterol in cystic fibrosis patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa* // *J. Bras. Pneumol.* — 2009; 35 (1): 35–43.
- Семькин С.Ю., Постников С.С., Поликарпова С.В. и др. Проблемы и перспективы антибактериальной терапии хронической синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010; 2: 94–98.
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Никонова В.С. Опыт амбулаторного применения ингаляционных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом и синегнойной инфекцией // *Лечебное дело.* — 2010; 3: 64–68.
- Симонова О.И. Ингаляционная терапия: от чего зависит ее эффективность? // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008; 7 (4): 1–5.
- Симонова О.И., Горинова Ю.В., Лазарева А.В. Первичный высеv *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе- не приговор для больного // *Российский педиатрический журнал.* — 2009; 4: 60–63.
- Mazurek H. et al. Head-to-head comparison of two inhaled tobramycin solutions in cystic fibrosis (CF) patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) infection // *J. Cystic. Fibr.* — 2011; S29 (Abstract #110).

Е.В. Середа, Л.К. Катосова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Этиология и инновационные подходы в лечении острых и хронических инфекционно-воспалительных бронхолегочных болезней у детей

Контактная информация:

Середа Елена Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-93-31, e-mail: sereda@nczd.ru

Статья поступила: 03.06.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье представлены современные данные об этиологии острых и хронических воспалительных заболеваний органов дыхания у детей. Особое внимание уделено антибиотикотерапии и значению пероральных антимикробных препаратов. Приведен обзор литературы о биологических, фармакокинетических и антимикробных свойствах препаратов группы макролидов и, в частности, азитромицина. Дана подробная характеристика свойств макролидного антибиотика азитромицина, приведена тактика его использования при заболеваниях органов дыхания у детей. В статье большое внимание уделено неантибактериальным свойствам азитромицина: противовоспалительному, иммуномодулирующему и мукорегулирующему действиям. В работе освещены новые свойства азитромицина, касающиеся структурной и функциональной защиты респираторного эпителия и способности препятствовать адгезии микроорганизмов респираторного тракта. Эти свойства препарата значительно расширяют область его применения. Обоснована целесообразность использования азитромицина при лечении внебольничных пневмоний, в том числе атипичных (микоплазменной и хламидийной этиологии), и у больных при обострениях хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний.

Ключевые слова: дети, острые и хронические респираторные заболевания, пневмококк, гемофилус инфлюэнцы, азитромицин.

Болезни органов дыхания до настоящего времени занимают одно из первых мест в структуре детской заболеваемости и остаются актуальной проблемой педиатрии. Лидирующее место среди них отводится острым респираторным вирусным инфекциям, которые нередко осложняются бактериальной инфекцией. Установлено,

что дети, часто болеющие острой респираторной инфекцией, являются группой риска по развитию бактериальных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Одним из наиболее распространенных поражений нижних дыхательных путей являются бронхиты (острые, рецидивирующие и хронические), которые развиваются

Ye.V. Sereda, L.K. Katosova

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

Etiology and innovative approach to the treatment of acute and chronic infectious inflammatory diseases of bronchopulmonary system in children

The article presents modern data on etiology of acute and chronic inflammatory diseases of airways in children. Special attention is given to the treatment with oral antibiotics and to the meaning of these drugs. Authors give a literature review of biological, pharmacokinetic and anti-microbial activities of macrolides and particularly azithromycin. Detailed characteristics of effects of macrolide antibiotic azithromycin and tactics of its administration for the treatment of airways diseases in children are presented. The article describes non-antibacterial effects of azithromycin: anti-inflammatory, immunomodulatory and mucoregulatory ones. New activities of azithromycin are structural and functional defence of respiratory epithelium and ability to prevent adhesion of microorganisms. These properties of a drug widen the indications of its administration. The reasonability of its use for treatment of out-of-hospital pneumonias including atypical ones (mycoplasmal and chlamidia pneumonias) and in patients with exacerbations of chronic inflammatory bronchopulmonary diseases was shown.

Key words: children, acute and chronic respiratory diseases, pneumococcus, hemophilus influenza, azithromycin.

у 15–50% детей, чаще у часто болеющих [1, 2]. Частота заболеваний пневмонией, диагностика которой представляет определенные трудности для врачей, составляет 1–2 случая на 100 заболевших острой респираторной инфекцией (ОРИ) [3].

В последнее время наряду с высоким уровнем заболеваемости бронхитами и острой пневмонией отмечается увеличение хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний, нередко приводящих к инвалидизации детей и подростков и в конечном итоге — увеличению числа инвалидов среди взрослых больных. В связи с этим хронические воспалительные бронхолегочные заболевания у детей являются не только медицинской, но и социальной проблемой [4].

Совершенствование терапевтической тактики при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях остается одной из главных и далеко не решенных проблем. Антибиотикотерапия — важнейший компонент комплексного лечения заболеваний органов дыхания у детей. Выбор антибактериального препарата и пути его введения до сих пор представляют сложную задачу для врача. В настоящее время фармацевтическая промышленность располагает огромным арсеналом антибактериальных пероральных средств, которые находят широкое применение в детской практике в связи с наличием детских лекарственных форм в виде суспензий, сиропов, таблеток с соответствующей дозировкой. Оценивая парентеральный и пероральный пути введения антибиотиков, в ряде случаев у детей следует отдать предпочтение последнему, как наиболее щадящему, исключающему психотравмирующий эффект [5–7].

Трудно переоценить значение создания новых пролонгированных форм антибиотиков, позволяющих сократить кратность их введения, и при этом обладающих не только широким спектром действия, но и низкой токсичностью, что особенно важно для детей. Особого внимания заслуживает также внедрение в детскую практику «ступенчатого» метода лечения, сокращающего сроки парентерального введения антибиотиков до 1–3 дней. Этот метод заключается в переходе с парентерального введения на прием адекватного антибиотика перо-

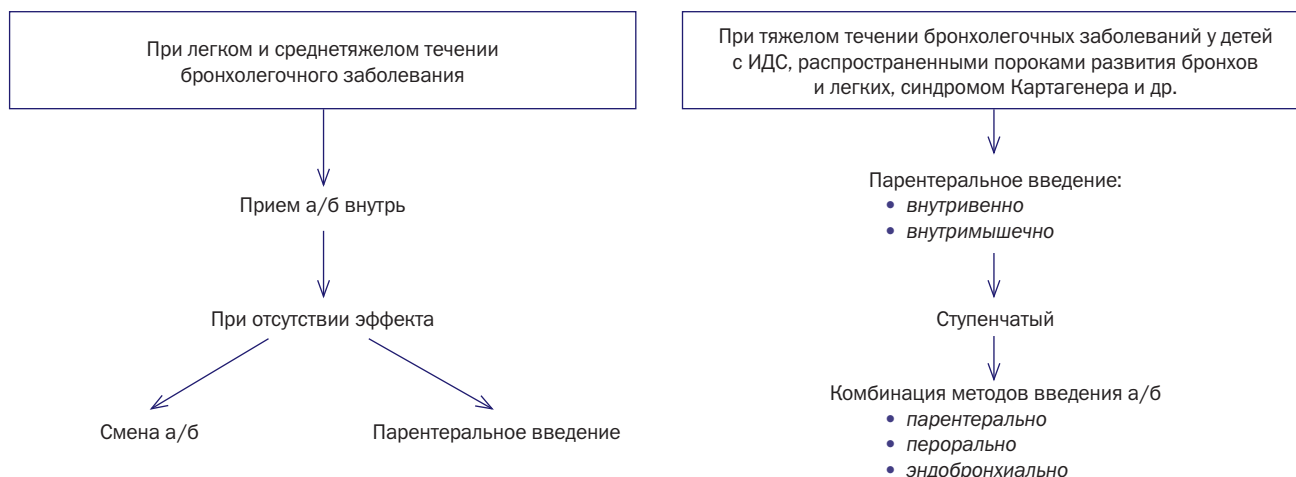
рально при наметившемся положительном клиническом эффекте.

Использование антибиотиков внутрь, особенно пролонгированных форм, значительно уменьшает риск распространения инфекционных заболеваний, снижает нагрузку на медицинский персонал и позволяет шире применять препараты не только в стационаре, но и поликлинических условиях. Однако, следует подчеркнуть, что пероральная антибактериальная терапия как стартовое лечение показана при легких и среднетяжелых формах заболеваний, в том числе неосложненных острых пневмониях и обострениях хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний (рис. 1).

Этиология инфекционно-воспалительного процесса органов дыхания у детей имеет свои особенности и зависит от формы и тяжести заболевания, а также возраста ребенка. Все это необходимо учитывать при решении вопроса о назначении антибиотиков. Наиболее частыми возбудителями пневмонии, особенно осложненных ее форм, в первые месяцы жизни ребенка являются *Staphylococcus aureus* (58%), бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. При внебольничных пневмониях у детей старшего возраста возбудителями является *S. pneumoniae* (35–60% и более) [3, 5]. При рецидивирующих бронхитах в микробном пейзаже преобладает *H. influenzae* (более чем у половины больных) и *S. pneumoniae* (у каждого третьего), реже обнаруживается *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (рис. 2).

Многолетний клинико-бактериологический мониторинг, проводимый в НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН, позволил установить, что микробный спектр мокроты при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей в периоде обострения представлен в основном двумя пневмотропными микроорганизмами: *H. influenzae* и *S. pneumoniae*. При этом *H. influenzae* является доминирующим причинным фактором инфекционного процесса, составляя 61–70% выделенной микрофлоры, из которых в 27% случаев она находится в ассоциации с пневмококком [6]. Пневмококк обнаруживается в 36% случаев, реже определяется участие в этиологии хронического вос-

Рис. 1. Выбор метода введения антибиотиков в зависимости от формы и тяжести заболевания



Примечание. а/б — антибиотик; ИДС — иммунодефицитные состояния.

Рис. 2. Этиология рецидивирующих бронхитов у детей

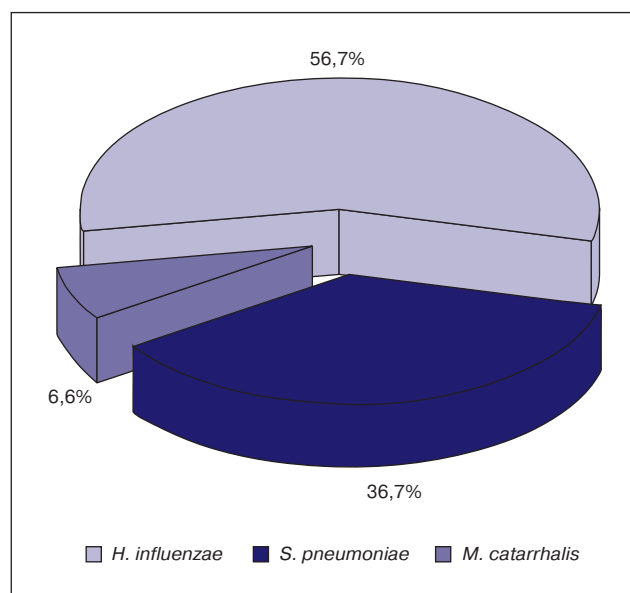
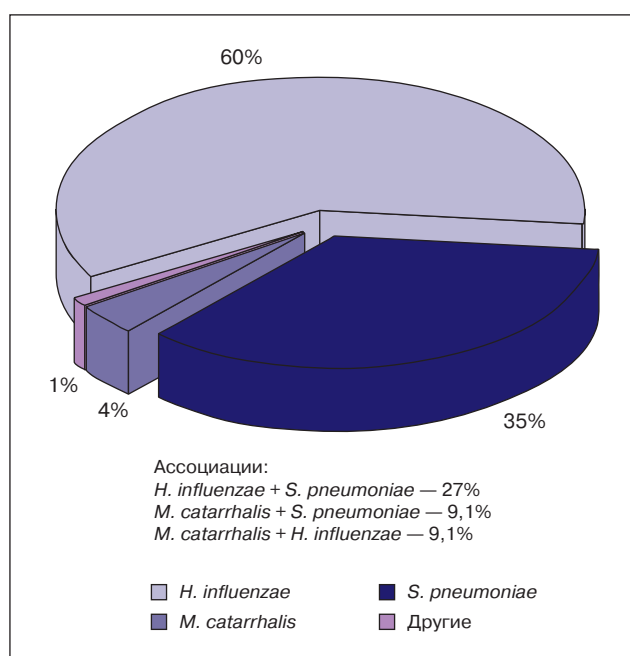


Рис. 3. Этиология хронических бронхолегочных заболеваний у детей



паления *M. catarrhalis* (4–10%), *Proteus mirabilis* (2,2%), *Klebsiella pneumoniae* (1,1%), *Streptococcus pyogenes* (1,1%), *S. aureus* (1,1%) (рис. 3) [2]. Параллельно проводимый мониторинг чувствительности основных пневмотропных бактерий позволил выявить, что при заболеваниях органов дыхания у детей *S. pneumoniae* сохраняет высокую чувствительность к пенициллину, препаратам аминопенициллинового ряда, макролидам. Вместе с тем, отмечается природная резистентность к аминогликозидам, что соответствует результатам многоцентрового исследования антибиотикорезистентности, выполненного в России [7–9].

Более 90% штаммов *H. influenzae*, выделенных в России, чувствительны к ампициллину и амоксициллину, 100% — к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином III поколения и фторхинолонам [10]. Азитромицин является единственным макролидом с высокой активностью против гемофильной палочки. Для сравнения, минимальные подавляющие концентрации кларитромицина в 4–8 раз выше, чем у азитромицина, притом что другие макролиды не обладают клинически значимой активностью против *H. influenzae*. Почти все штаммы *H. influenzae* характеризуются природной резистентностью к таким антибиотикам, как оксациллин, олеандомицин, линкомицин, что подтверждает нецелесообразность их применения при гемофильной этиологии воспалительного процесса.

Большинство (90%) штаммов *M. catarrhalis* продуцирует бета-лактамазу, следовательно, резистентны к пенициллину и аминопенициллинам. Вместе с тем, микроорганизм чувствителен к ингибиторозащищенным аминопенициллинам (амоксициллину/клавуланату), макролидам (азитромицину), цефалоспорином II и III поколений [6]. В последние годы отмечается рост распространенности заболеваний органов дыхания у детей и взрослых, вызванных атипичными внутриклеточными микроорганизмами: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Изучение атипичных возбудителей у детей с частыми респираторными заболеваниями (6–8 эпизодов в год) позволило установить высокую (54%) частоту инфекции, вызванную *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae* [9]. Доказана этиологическая роль атипичных возбудителей в развитии ларинготрахеитов, острых бронхитов, других острых респираторных заболеваний у детей и взрослых. Частота выделения *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae* колеблется от 10 до 25–50%, особенно в период эпидемических вспышек [11]. Атипичные возбудители определяются также при рецидивирующем бронхите (*C. pneumoniae* — 7–31%, *M. pneumoniae* — 15–20%), пневмониях (соответственно, 7–24 и 24–50%) и обострениях хронических бронхитов (*C. pneumoniae* — 30–50%) [9, 11–13].

Отмечаемый разброс этиологической значимости атипичной флоры можно объяснить сложностью выявления этих возбудителей и, по-видимому, не всегда правильной трактовкой врачами полученных результатов исследования. При выборе адекватной антибиотикотерапии следует ориентироваться на региональные данные о резистентности пневмотропных микроорганизмов. Результаты проведенных в 1999–2009 гг. многоцентровых исследований антибиотикорезистентности (ПеГАС-I, ПеГАС-II, ПеГАС-III) указывают на сохранение высокой чувствительности основных пневмотропных бактерий к пенициллину, аминопенициллинам, макролидам (пневмококк) и аминопенициллинам (гемофильная палочка). Выявлен высокий уровень резистентности *S. pneumoniae* к ко-тримоксазолу (39–41%) и тетрациклину (25–30%) [8].

Приведенные выше данные по этиологии бронхолегочного воспаления и чувствительности к антибиотикам основных пневмотропных бактерий, а также распространенности атипичных внутриклеточных возбудителей инфекций

при острых и хронических болезнях органов дыхания у детей, обосновывают применение новых макролидов, одним из которых является азитромицин (Сумамед). Внедрение препарата в лечебную практику позволило расширить возможности применения пероральных антибактериальных препаратов, что способствует снижению необходимости парентеральных методов введения антибиотиков. Кроме того, макролиды считаются одной из самых безопасных групп антибиотиков. Новые макролиды, по сравнению с эритромицином, обладают лучшими органолептическими и фармакокинетическими свойствами, большей биодоступностью, длительным периодом полувыведения при лучшей переносимости, что позволяет сократить число приемов препарата в сутки до одного раза (у азитромицина) и повысить терапевтическую эффективность.

Макролидные антибиотики являются препаратами выбора при атипичных пневмониях, вызванных внутриклеточными возбудителями (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*), *M. catarrhalis*, а также внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии, особенно у детей с аллергическими проявлениями и повышенной чувствительностью к пенициллиновым препаратам [3, 5–8].

Азитромицин (Сумамед) — полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, отличающийся от других макролидов своей структурой (относится к 15-членным макролидам, в лактонном кольце которых имеется дополнительный атом азота), фармакологическими свойствами и длительностью периода полувыведения. Уникальные свойства препарата позволили выделить его в новую группу антибиотиков — азалиды. Стабильность в кислой среде, абсолютная биодоступность, целенаправленный транспорт в очаг инфекции, длительный период полувыведения обеспечивают его высокую эффективность при коротком курсе применения (3–5 дней) с кратностью введения один раз в сутки. Спектр действия этого пролонгированного антибиотика значительно шире других макролидов.

Формы выпуска азитромицина:

- суспензии 100 мг/5 мл со шприцом-дозатором — детям до трех лет;
- суспензии форте 200 мг/5 мл — детям от 3 до 14 лет;
- таблетки 125 мг — детям от 14 до 16 лет;
- таблетки 250 мг — взрослым.

При 5-суточном курсе лечения препарат назначается в следующих дозах: в первые сутки — по 10 мг/кг массы

тела, затем в следующие 4 сут — по 5 мг/кг в сутки. При 3-суточном курсе лечения — по 10 мг/кг в сутки. При пульс-терапии — однократный прием 30 мг/кг в сутки.

Преимуществом азитромицина являются:

- удобные формы дозирования для детей раннего и старшего возраста;
- прием препарата один раз в сутки;
- удобные короткие курсы: 3 или 5 дней, пульс-терапия;
- возможность использования препарата при ступенчатой терапии.

Азитромицин, как и другие макролиды, обладает бактериологической активностью в отношении *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, метициллин-чувствительных штаммов *S. aureus*. К азитромицину также чувствительны грамотрицательные бактерии *M. catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, а также *Bordetella pertussis*, *Campylobacter spp.* и др. Важной особенностью препарата является также его высокая бактериологическая активность в отношении атипичных внутриклеточных возбудителей [11].

Следует подчеркнуть, что азитромицин в отличие от других макролидов, применяемых в детской практике, является единственным препаратом с бактериологической активностью в отношении *H. influenzae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы), которая занимает первое место в этиологии хронических бронхитов (60–80%) и второе место — при рецидивирующих бронхитах (36,7%). Высокая чувствительность к азитромицину основных пневмотропных бактерий подтверждается и результатами наших исследований (см. табл.). Изучение чувствительности пневмотропных бактерий, выделенных у детей в пульмонологической клинике НЦЗД РАМН за последние годы (2005–2009), позволило установить сохраняющуюся высокую (100%) бактериологическую активность азитромицина по отношению к *H. influenzae* и пневмококку (до 98%) [14].

Механизм антибактериального действия азитромицина основан на подавлении синтеза белка в микробной клетке за счет связывания с 50S субъединицей рибосомы. Биодоступность препарата составляет около 40%. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2,5–3 ч. Большое значение имеет быстрое проникновение азитромицина в очаг воспаления с созданием высоких концентраций в тканях при внутриклеточной локализации. При этом концентрация в очаге воспаления на 24–36% выше, чем в здоровых тканях.

Таблица. Чувствительность основных пневмотропных возбудителей, выделенных у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями

Антибиотик	Чувствительные штаммы, %		
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
Эритромицин	95,0	30,6	95,0
Мидекамицин	93,3	16,4	96,0
Спирамицин	89,0	14,0	97,0
Рокситромицин	90,0	35,0	96,0
Джозамицин	96,0	—	93,0
Азитромицин (Сумамед)	98,0	100,0	96,0

Важным свойством является способность азитромицина максимально проникать и накапливаться в миндалинах, аденоидах, бронхиальном секрете и альвеолярной жидкости, значительно превышая его содержание в плазме крови, что способствует оптимизации антибактериальной терапии при заболеваниях органов дыхания [15–17].

Особенностью азитромицина, в отличие от других макролидов, является длительный период полувыведения. У детей он достигает 32–55 ч, с медленным высвобождением из тканей и постепенным его выведением, что позволяет применять антибиотик один раз в сутки [11, 12]. К достоинствам азитромицина можно также отнести отсутствие лекарственного взаимодействия с теофилином, терфенадином и антигистаминными средствами. Установлена способность препарата уменьшать гиперреактивность бронхов и бронхоконстрикцию, обусловленную высвобождением ацетилхолина. Эти эффекты обосновывают его применение у детей с аллергическими болезнями, в том числе при бронхиальной астме в случае необходимости назначения антибиотиков.

Макролиды наряду с бактериологическим действием обладают неантибактериальными свойствами, оказывая противовоспалительное, иммуномодулирующее, мукорегулирующее действие, способны снижать гиперреактивность бронхов [18–23]. Азитромицин оказывает модулирующее влияние:

- на фагоцитоз, хемотаксис и апоптоз нейтрофилов;
- подавляет окислительный «взрыв» нейтрофилов, в результате чего уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, способных повреждать клетки и ткани;
- ингибирует синтез и секрецию провоспалительных цитокинов — интерлейкинов, фактора некроза опухоли α ;
- усиливает секрецию противовоспалительных цитокинов;
- уменьшает гиперреактивность бронхов, снижает бронхоконстрикцию, обусловленную угнетением выработки ацетилхолина;
- на раннем этапе подавляет продукцию интерлейкина 8, имеет высокую степень проникновения в полиморфноядерные лейкоциты и задерживается в них, что повышает способность к фагоцитозу и антиинфекционной защите.

Азитромицин может применяться при ступенчатой антибактериальной терапии в связи с его способностью сочетаться с другими группами антибиотиков. Все это способствует более быстрому разрешению воспаления, уменьшению симптомов заболевания, в том числе при рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваниях.

В последние годы при изучении влияния азитромицина на белки, образующие межклеточные соединения в респираторном эпителии, были получены новые данные о неантибактериальных свойствах азитромицина, которые носят обратимый и дозозависимый характер [24]. Установлено, что азитромицин увеличивает электрическое сопротивление респираторного эпителия за счет влияния на регуляцию транспорта ионов и растворов через межклеточное пространство. Кроме того, препарат регулирует локализацию белков межклеточных контактов

эпителия (клаудин 1, клаудин 4, адгезивная молекула А), которые обеспечивают целостность эпителия и являются ключевым компонентом структурной и функциональной защиты эпителия дыхательных путей. Этими свойствами не обладают другие антибиотики. Важным является отсутствие отрицательного влияния азитромицина на жизне-способность респираторного эпителия.

Новые данные о неантибактериальных свойствах азитромицина могут иметь определенное значение для показаний его применения при таких заболеваниях, как диффузный панбронхиолит, внебольничные пневмонии, муковисцидоз и др. [12, 25–28]. Это позволяет расширить границы использования азитромицина как вспомогательного средства, обеспечивающего повышение неспецифической резистентности к инфекциям при лечении широкого спектра заболеваний.

В настоящее время многочисленные исследования позволили установить высокую эффективность азитромицина при острых заболеваниях верхних дыхательных путей (риносинусита, тонзиллофарингита, острого среднего отита), что особенно важно для часто болеющих детей, составляющих группу риска по развитию бактериальных осложнений при острых респираторных вирусных инфекциях. Рандомизированные исследования доказали, что включение азитромицина в сочетании с симптоматической терапией при рецидивирующих респираторных заболеваниях способствовало не только уменьшению острого периода заболевания, но и риска возникновения рецидивов повторных заболеваний ОРИ по сравнению с детьми, получающими только симптоматическое лечение [9, 29]. Кроме того, в рандомизированных многоцентровых исследованиях была доказана высокая эффективность азитромицина (91–98%), превышающая в ряде случаев эффективность бета-лактамов (87%), при лечении внутрибольничных пневмоний у детей. При этом отмечена хорошая переносимость препарата [3, 12, 15].

Проведенное нами в НИИ педиатрии НЦЗД РАМН изучение эффективности применения азитромицина у детей с острой пневмонией и при обострении хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний (хронического бронхита) позволило подтвердить высокую эффективность этого препарата. При острой пневмонии выздоровление отмечено у 94% больных, стихание или ликвидация обострения при обострении хронической патологии — у 92%. Только у четырех (2,9%) пациентов наблюдались нежелательные побочные реакции — диспептические явления (у 3) и аллергическая сыпь (у 1), не требующие отмены препарата. Постмаркетинговое многоцентровое исследование безопасности и эффективности азитромицина при заболеваниях органов дыхания у детей и взрослых ($n = 580$), проведенное в 2008–2009 гг., позволило подтвердить сохранение высокой эффективности и безопасности препарата спустя 20 лет его применения.

В последние годы внимание ученых и врачей привлечено к способностям бактерий к колонизации и образованию биопленок, в результате чего снижается активность применяемых антибиотиков. Мукоидные колонии бактерий, объединяющиеся матрицей (биофильм), прикрепляются на поверхности дыхательных путей (слизистой бронхов)

и других органов. Альгинатная оболочка (или мукоиды) обволакивает бактерии, делая их неуязвимыми для антибиотиков [30–34]. Имеются указания, что около 65% нозокомиальных инфекций образуют биофильм [34].

Следует подчеркнуть, что в группу бактерий, образующих колонии, входят и бактерии, этиологически значимые при заболеваниях органов дыхания у детей: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. pyogenes*, *Enterobacter ssp.* и др. Как известно, эти бактерии принимают нередко определяющее значение в возникновении заболеваний верхних и нижних дыхательных путей у детей.

Особое внимание уделяется тяжелому наследственному заболеванию детей — кистозному поджелудочной железы — муковисцидозу, при котором развиваются тяжелые воспалительные изменения в легких (пневмонии, хронические бронхиты, бронхоэктазы и др.). Известно, что при муковисцидозе такие микроорганизмы, как *P. aeruginosa* и *S. aureus*, вызывающие тяжелые воспалительные острые рецидивирующие и хронические процессы в легких, устойчивы к большинству антибиотиков.

Сложную проблему представляет хроническое носительство *P. aeruginosa*. Несмотря на то, что макролиды не обладают бактериологической активностью в отношении *P. aeruginosa*, имеются доказательства их непрямого действия в отношении этого микроорганизма [28, 35, 36].

При муковисцидозе происходит колонизация дыхательных путей синегнойной палочкой, продуцирующей альгинат, который способствует образованию биопленок. Установлено, что азитромицин препятствует адгезии *P. aeruginosa* к слизистой оболочке респираторного тракта, нарушает продукцию альгината, подавляя образование биопленок синегнойной палочки, облегчает фагоцитирование бактерий нейтрофилами [37–39]. Кроме того, в ряде работ также показано, что стафилококк может вызывать мощный «окислительный взрыв», приводящий к образованию плацдарма для *P. aeruginosa* в виде дисбалансированного иммунитета поврежденных тканей, что коррелирует со снижением объемных и скоростных показателей вентиляции легких. При этом известно, что макролиды, в том числе азитромицин, оказывают антиоксидантный эффект. Подавление окислительного взрыва способствует уменьшению образования окисляющих соединений, что ведет к снижению способности повреждать собственные ткани. Учитывая способности азитромицина проникать внутрь клетки, нарушать целостность биопленки, оказывать антиоксидантный эффект и регулирующее влияние на проникновение ионов в бронхи, появились рекомендации о необходимости включения препарата в комплексную терапию муковисцидоза.

Имеются указания, что современные макролиды при длительном применении в малых подавляющих концентрациях обладают:

- противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами;
- ингибируют экспрессию флагелл, обеспечивающих подвижность *P. aeruginosa*;
- ингибируют образование микроколоний, компонентов биофильма и экзопродуктов;
- нарушают структуру липосахаридов и белков внешней мембраны *P. aeruginosa*;

- усиливают действия применяемого антибиотика, способствуя облегчению проникновения внутрь клетки;
- восстанавливают секрецию ионов хлора (возможно в результате активации Р-гликопротеина (полирезистентный белок), гомологичного белку трансмембранному регулятору муковисцидоза).

В настоящее время схема терапии муковисцидоза субингибирующими дозами макролидов введена в стандарты лечения муковисцидоза в ряде стран (США, Великобритания, Франция). В России также имеется сообщение о применении азитромицина длительными курсами с использованием субингибирующих доз [38–41]. Некоторые авторы предлагают назначение азитромицина при муковисцидозе в дозе 250 мг через 2 дня в течение 6 мес или по 250 мг 1 раз в 3 дня в течение 6 мес на протяжении 2 лет. Однако общепринятых рекомендаций по режиму дозирования и длительности лечения азитромицином в России еще нет [38, 39].

Включение длительных курсов приема азитромицина в субингибирующих дозах в комплексную терапию муковисцидоза может способствовать более выраженной клинико-функциональной эффективности снижения числа обострений и повышения качества жизни больных муковисцидозом.

Основными показаниями для назначения азитромицина при заболеваниях органов дыхания у детей являются:

- атипичные воспалительные заболевания органов дыхания (бронхиты, пневмонии) хламидийной и микоплазменной этиологии;
- внебольничные неосложненные пневмонии легкого или среднетяжелого течения при установленной или вероятной этиологии (с учетом чувствительности);
- обострения рецидивирующих бронхитов и хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний (легкое или среднетяжелое течение);
- неэффективность бета-лактамов антибиотиков;
- непереносимость препаратов пенициллинового ряда;
- наличие общего аллергологического анамнеза или аллергических заболеваний у ребенка;
- необходимость проведения антибактериальной терапии больным бронхиальной астмой.

Заключение

Анализ литературы и результатов собственных наблюдений позволяет прийти к заключению, что азитромицин (Сумамед) является эффективным антибактериальным препаратом при лечении внебольничных неосложненных пневмоний и препаратом выбора при лечении атипичных микоплазменных и хламидийных пневмоний, а также обострении хронических бронхолегочных заболеваний (легкое и среднетяжелое течение) у детей. Высокая чувствительность к азитромицину основных пневмотропных и атипичных возбудителей, удобство в применении, наличие детских лекарственных форм, сокращение кратности приема до одного раза в сутки при коротких курсах, высокая эффективность и отсутствие выраженных нежелательных явлений позволяют рекомендовать этот антибиотик для широкого применения у детей раннего и старшего возраста при легких и средней тяжести заболеваниях органов дыхания как в стационарах, так и в поликлинических условиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Почивалов А.В. Клинико-иммунологические аспекты рецидивирующих бронхитов и бронхиальной астмы у детей: проблемы оптимизации диагностики, лечения и реабилитации. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Воронеж, 1998. — 40 с.
2. Куличенко Т.В., Климанская Е.В., Лукина О.Ф., Балыдина Г.Н. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Рос. вест. перинатол. и педиатрии. — 2000; 45 (6): 25–30.
3. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста. Справочник. — М.: Медицина, 2000. — 268 с.
4. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии. — М.: Союз педиатров России, 2010. — С. 21–27.
5. Таточенко В.К., Середа Е.В., Федоров А.М. и др. Антибактериальная терапия пневмоний у детей // Антибиотики и химиотерапия. — 2000; 45 (5): 33–40.
6. Середа Е.В., Катосова Л.К. Оральные антибактериальные препараты при бронхолегочных заболеваниях у детей // Русский медицинский журнал. — 2001; 16–17: 706–709.
7. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. — М.: Боргес, 2002. — 436 с.
8. Козлов Р.С. Состояние антибиотикорезистентности в России. В кн. Пневмококки: уроки прошлого, взгляд в будущее. — Смоленск: МАКМАХ, 2010. — С. 55–71.
9. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. — Смоленск: Русич, 1998. — С. 304.
10. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. — М., 2010. — 83 с.
11. Самсыгина Г.А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. — М.: Миклош, 2009. — 279 с.
12. Синопальников А.И. Атипичная пневмония // РМЖ. — 2002; 19 (23): 1080–1085.
13. Катосова Л.К., Спичак Т.В., Бобылев В.А. и др. Этиологическое значение *Chlamydia pneumoniae* у детей с рецидивирующими и хроническими болезнями легких // Вопросы современной педиатрии. — 2003; 2 (1): 47–50.
14. Лазарева А.В. Современный спектр возбудителей хронического воспаления при болезнях органов дыхания у детей и оптимизация антибактериальной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 26 с.
15. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. — М., 2000. — 191 с.
16. Onodera S., Shiba K. Tissue and body fluid concentrations of azithromycin // JCMAS. — 1996. — С. 414.
17. Azithromycin. Drug Facts and Comparisons, 2005. Available from Wolters Kluwer Health, Inc. Accessed 3/16/5.
18. Woo P.C., Lau S.K., Yuen K.Y. Macrolides as immunomodulatory agents // Curr. Med. Chem. — 2002; 1: 131–141.
19. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides — an underappreciated benefit in the treatment of community — acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? // J. Antimicrob. Chemother. — 2005; 55 (1): 10–21.
20. Culic O., Erakovic V., Pamham M.J. Antiinflammatory effects of macrolide antibiotics // Eur. J. Pharmacol. — 2001; 429: 209–229.
21. Labro M.T., Abdelghaffar H. Immunomodulation by macrolide antibiotics // J. Chemother. — 2001; 13: 3–8.
22. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells // Chest. — 2004; 125: 41–51.
23. Uriate S.M., Molestina R.E., Miller R.D. et al. Effect of macrolide on human endothelial cells activated by *Chlamidia pneumoniae* infection and tumor necrosis factor alfa // J. Infect. Dis. — 2002; 185: 1631–1636.
24. Agriusson V., Gudjonsson T., Gudmusson G.H., Baldursson O. Novel effects of azithromycin on tight junction proteins in human airway epithelia // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006; 50 (5): 1805–1812.
25. Keicho N., Kuboh S. Diffuse panbronchiolitis: role of macrolides in therapy // Am. J. Respir. Med. — 2002; 1: 119–131.
26. Saiman L., Marshall B.C., Mayer-Hamblett N. et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial // JAMA. — 2003; 290: 1749–1756.
27. Schultz M.J. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis // J. Antimicrob. Chemother. — 2004; 54: 21–28.
28. Жарикова Л.П. Азитромицин: что нужно знать педиатру? // Фарматека. — 2007; 17: 31–37.
29. Principi N., Esposito S., Cavagna R. et al. Recurrent respiratory tract infections in pediatric age, a population — based survey of the therapeutic role of macrolides // J. Chemother. — 2003; 15 (1): 53–59.
30. Esposito S., Bosis S., Faelli N. et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2005; 24 (5): 438–444.
31. Greenberg E.P. The Group behavior of pseudomonas: Learning to fight bacterial biofilm infections in the Genomic Era. Oral report and slide presentation. In: 14 th North American cystic fibrosis conference. November 9–12, 2000. Baltimore, Maryland, USA. Data on Highlights CD from the conference. URL: <http://www.cff.org>.
32. Klausen M., Heyborg A., Ragat P. et al. Biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* wild type, flagella and type IV pili mutants // Mol. Microbiol. — 2003; 48 (6): 1511.
33. Gibson R.L., Burns J., Ramsey B. Pathophysiology & management of pulmonary infections in CF // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003; 168: 918–951.
34. Persival S.L., Bowler P.G. MPhil biofilms and their potential in wound healing // Wounds. — 2004; 16 (7): 234–240.
35. Hoiby N. *Pseudomonas* in cystic fibrosis: past, present, future. In: 22nd European cystic fibrosis conference. The Joseph Levy Memorial Lectur. — Berlin, 1998.
36. Maiz Carro L., Canton Moreno R. Azithromycin therapy in cystic fibrosis // Med. Clin. (Barc). — 2004; 122 (8): 311–316.
37. Saiman L., Marshall B.C., Mayer-Hamblett N. et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial // JAMA. — 2003; 290: 1749–1756.
38. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе // Медицинская генетика. — 2004; 9: 398–412.
39. Власова А.В., Ашерова И.К. Влияние длительной терапии азитромицином в субингибирующей дозе на развитие повторных обострений хронического бронхита, показатели функции внешнего дыхания, нутритивный статус и микробиологический спектр мокроты у детей, больных муковисцидозом в течение двух лет / Сборник статей и тезисов VII Национального конгресса по муковисцидозу. — Воронеж, 2005. — С. 35–36.
40. Лубская Т.В., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. и др. Клинический эффект длительного применения малых доз макролидов в комплексном лечении муковисцидоза у детей // Пульмонология. — 2001; 3: 41–45.
41. Андреева И.В., Стецюк О.У. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2009; 11 (2): 1–8.

С.Л. Мукомолов, А.В. Сталевская, Н.В. Железнова, И.А. Левакова

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

Некоторые особенности эпидемического процесса гепатита А, определяющие стратегии профилактики и контроля этой инфекции на современном этапе

Контактная информация:

Мукомолов Сергей Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией вирусных гепатитов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера

Адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, тел.: (812) 232-90-68, e-mail: s.mukomolov@mail.ru

Статья поступила: 13.05.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

131

Гепатит А остается ведущей нозологической формой в группе острых вирусных гепатитов во многих странах мира, в том числе Российской Федерации. Важной эпидемиологической чертой инфекции является высокая заболеваемость детей. В статье представлен сравнительный анализ заболеваемости гепатитом А в индикаторных группах — у детей в возрасте 3–6 лет и взрослых 20–29 лет на 78 территориях Российской Федерации в 2010 г. Коллективный иммунитет к вирусу гепатита оценивали по выявлению антител к возбудителю класса IgG (анти-ВГА) у детей в возрасте 0–17 лет и взрослых 20–39 лет в Санкт-Петербурге в 2009 г., всего у 872 человек. Установлено, что по уровню заболеваемости гепатитом А и частоте обнаружения анти-ВГА Санкт-Петербург является территорией с промежуточной эндемичностью, для которых ВОЗ рекомендует плановую вакцинацию детей.

Ключевые слова: дети, гепатит А, заболеваемость, эпидемиология.

Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в декабре 2007 г. в Майами (США) было организовано первое большое совещание, посвященное гепатиту А (ГА), под девизом: «Пришло ли время контроля ГА на глобальном уровне?» [1]. В выступлениях предста-

вителей 46 стран отмечалась высокая актуальность проблемы вирусного гепатита А для общественного здравоохранения во всем мире и необходимость глобального контроля инфекции с помощью вакцинопрофилактики. На совещании было доложено о существенных изменениях в эпидемиологии гепатита А. Это, в первую очередь,

S.L. Mukomolov, A.V. Stalevskaya, N.V. Zheleznova, I.A. Levakova

Pasteur Scientific Research Centre of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg

Peculiarities of Hepatitis A epidemic process, that determine modern prophylaxis and infection control strategies

The incidence of Hepatitis A still remains one the highest among other types of viral hepatitis in many countries in the world including Russia. An important epidemiological trait of the disease is its high prevalence among children. This article contains results of the comparative analysis of prevalence of hepatitis A in two indicator groups — children 3–6 years old and adults 20–29 years old from 78 regions of the Russian Federation. Antiviral collective immunity was assessed by the levels of IgG to hepatitis A virus (anti-HAV) in 2009 among children 0–17 y.o. and adults 20–39 y.o. from St. Petersburg (in total among 872 patients). Judging upon incidence of hepatitis A infection and rate of anti-HAV detection it was stated that St. Petersburg is a region with interim endemicity that requires planned immunization according to the WHO recommendations.

Key words: children, hepatitis A, incidence, epidemiology.

снижение заболеваемости среди детей дошкольного возраста и, как следствие, увеличение среднего возраста заболевших и числа больных, подлежащих госпитализации по клиническим показаниям. Второе важное изменение — увеличение потенциала для вспышек инфекции за счет вовлечения старших возрастных когорт, включая подростков и взрослых. В-третьих, уровень заболеваемости гепатитом А по-прежнему сильно варьирует даже в пределах одной страны и групп населения, проживающих в одном населенном пункте. Доказательства этим изменениям можно обнаружить в публикациях, посвященных современным эпидемиологическим характеристикам гепатита А, включая данные сероэпидемиологических исследований разных стран [2–8].

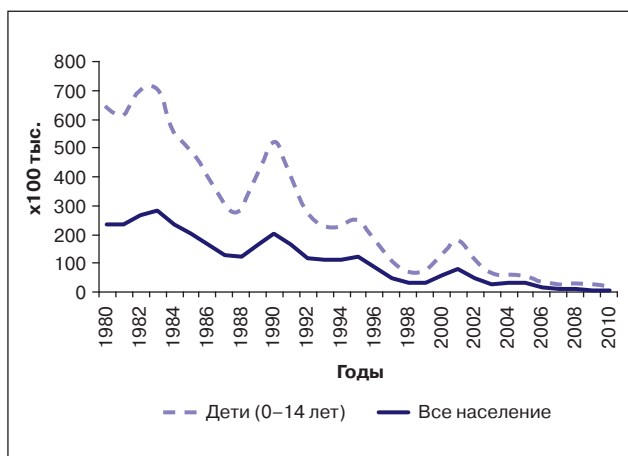
Для решения вопроса о стратегии вакцинопрофилактики гепатита А в каждой стране было рекомендовано руководствоваться данными эпидемиологического надзора и уровнем эндемичности территории.

Исследование коллективного иммунитета к вирусу гепатита А проведено в 1999 г. на четырех территориях России (Дальний Восток, Северо-Запад, Юг, Центр) [9]; продемонстрировано, что по динамике нарастания частоты антител к вирусу (анти-ВГА) от младших возрастных групп к старшим все территории могут быть отнесены к среднеэндемичным. Более поздние данные (середины 2000-х гг.) показали существенное снижение иммуноструктуры населения к вирусу гепатита А [10, 11]. В последние годы в России зарегистрированы беспрецедентно низкие показатели заболеваемости гепатитом А [12], что дает основание некоторым специалистам, в том числе педиатрам, сомневаться в необходимости вакцинации против гепатита А для контроля этой инфекции.

Ниже представлены результаты исследования, в котором изучалась возрастная структура заболеваемости гепатитом А и естественного коллективного иммунитета к вирусу гепатита А у детей для обоснованного внедрения плановой вакцинации против этой инфекции.

Многолетняя динамика заболеваемости детей и всего населения оценивалась по аналитическим материалам «Вирусные гепатиты в Российской Федерации», подготовленным Санкт-Петербургским НИИЭМ им. Пастера [12].

Рис. 1. Заболеваемость гепатитом А в Российской Федерации в 1980–2010 гг.



В рамках настоящего исследования проведен анализ заболеваемости ГА во всех федеральных округах Российской Федерации (РФ) в индикаторных возрастных группах. Базой для анализа послужили 745 и 2231 случаев гепатита А (возрастные группы 3–6 и 20–29 лет, соответственно), зарегистрированных в стране в 2010 г. Рассчитывались интенсивные показатели заболеваемости на 100 тыс. населения соответствующей возрастной категории, а также доля заболевших в структуре общей заболеваемости.

Уровни коллективного иммунитета к вирусу гепатита А определяли по частоте обнаружения анти-ВГА у 537 детей различных возрастных групп и 223 взрослых людей в возрасте 20–39 лет в 2009 г. (в исследование целенаправленно включали взрослых в возрасте до 39 лет для получения репрезентативного результата по частоте антител). Сравнение показателей частоты анти-ВГА у детей и молодых взрослых стало необходимым условием для объективного заключения об уровне эндемичности территории по гепатиту А. Сыворотки крови получали от пациентов крупных соматических стационаров города. Все обследуемые были объединены в несколько возрастных групп: до 1 года, 1–2, 3–6, 7–14, 15–17, 20–39 лет. В каждой возрастной группе обследовано около 100 человек обоего пола, при этом соотношение обследованных лиц в возрастных группах было сопоставимо.

Для оценки изменений в иммунологической структуре детского населения Санкт-Петербурга к вирусу гепатита А наряду с результатами настоящего исследования были использованы данные аналогичного тестирования 872 человек, проведенного в 1999 г. [9].

Определение влияния коллективного иммунитета к вирусу гепатита А на заболеваемость проводилось методом корреляционного анализа при сопоставлении показателей частоты обнаружения анти-ВГА и заболеваемости в отдельных группах населения.

Все сыворотки были исследованы на наличие анти-ВГА методом иммуноферментного анализа (реактивы «Вектор-Бест», Россия), а также компьютеризированного считывающего вертикального спектрофотометра Reader 680 (Bio-Rad Laboratories, США).

Многолетняя динамика заболеваемости гепатитом А детей в возрасте 0–14 лет так же, как и всего населения РФ, характеризуется нисходящей кривой. За период с 1980 по 2010 гг. показатели заболеваемости у детей сократились более чем в 50 раз (642 и 12,1 на 100 тыс. населения, соответственно), а у всего населения — почти в 40 раз (рис. 1). Все 30 лет наблюдения характеризовались примерно двукратным превышением заболеваемости у детей по сравнению со всем населением. В 2010 г. у детей гепатит А регистрировался с частотой 12,1 на 100 тыс. населения соответствующего возраста, а у всего населения — 6,3 на 100 тыс. человек.

В целом по стране в 2010 г. удельный вес детей в возрасте 3–6 лет в структуре заболевших гепатитом А составил 8,9%, а молодых взрослых 20–29 лет, также представляющих собой индикаторную группу, — 26,8%, то есть в 3 раза больше. Тем не менее, заболеваемость гепатитом А детей в возрасте 3–6 лет (13,3 на 100 тыс.

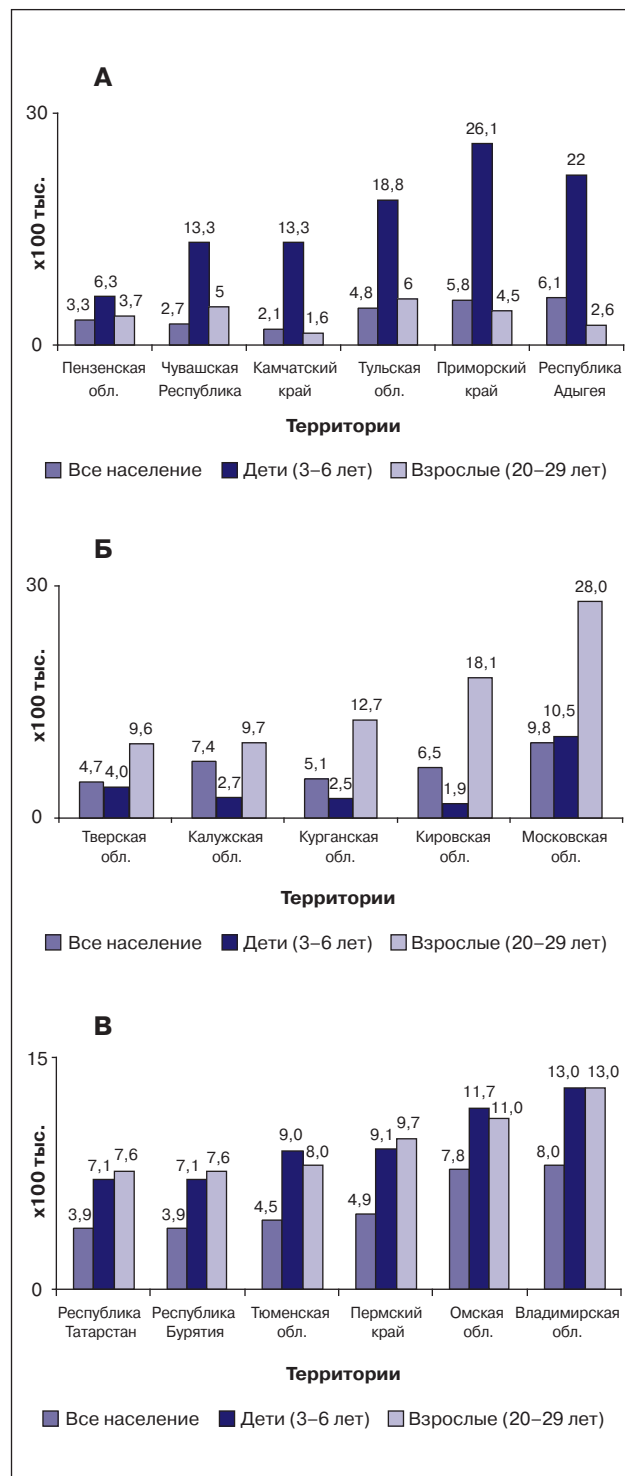
населения) оказалась выше, чем у взрослых 20–29 лет (9,8 на 100 тыс. населения).

Территории РФ могут быть разделены на 3 группы в зависимости от соотношения показателей заболеваемости в двух перечисленных индикаторных группах. На рис. 2А представлены территории, на которых заболеваемость гепатитом А детей в возрасте 3–6 лет превысила показатель у взрослых 20–29 лет. Кратность превышения значительно варьировала и составила от 1,7 в Пензенской области до 8,5 — в Республике Адыгея. В целом по стране территорий с такой характеристикой возрастной заболеваемости оказалось 27 (34,6%). На рис. 2Б представлены территории с противоположными соотношениями заболеваемости гепатитом А в индикаторных группах: превышение заболеваемости у 20–29-летних над показателями у детей 3–6 лет. Кратность различий в этой подгруппе также варьировала от 2,4 в Тверской области до 9,5 — в Кировской. Доля территорий с таким соотношением заболеваемости составила 39,7% (31 субъект). И, наконец, 3-я группа объединила территории, характеризующиеся одинаковой заболеваемостью детей в возрасте 3–6 лет и взрослых 20–29 лет (рис. 2В). Подобные особенности повозрастной заболеваемости в целом наблюдались на 20 территориях страны (25,6%).

На пространстве, объединяющем 43 территории трех Федеральных округов (Северо-Западного, Центрального и Поволжского), оказалось всего 8 субъектов (18,6%), в которых заболеваемость детей в возрасте 3–6 лет превысила показатель у 20–29-летних. В то же время доля территорий, на которых было зафиксировано превышение заболеваемости у взрослых над показателем у детей, достигла 53,5% (23 субъекта). Противоположное распределение территорий установлено для пространства от Урала до Сибири и Дальнего Востока. В указанных федеральных округах доля субъектов, в которых заболеваемость гепатитом А детей в возрасте 3–6 лет превышала заболеваемость у лиц 20–29 лет, составила 54,2% (13 из 24). В то же время удельный вес территорий с превышением заболеваемости у 20–29-летних оказался равным 20,8% (5 территорий). Субъекты юга России (Южный и Северо-Кавказский федеральные округа) по изучаемым характеристикам заболеваемости гепатитом А в большей степени были похожи на территории азиатской части страны: 50% территорий показали в 2010 г. более высокие показатели заболеваемости у детей 3–6 лет.

Санкт-Петербург в 2010 г. характеризовался более высокими показателями заболеваемости у лиц 20–29 лет по сравнению с детьми 3–6 лет (11,2 и 8,3 на 100 тыс. населения, соответственно). При обследовании 537 детей на анти-ВГА в 2009 г. (см. табл.) частота выявления этого маркера в возрасте 1–17 лет составила 28,3%, что достоверно меньше зафиксированного в этой же возрастной группе в 1999 г. — 44,9% ($p < 0,01$). Это различие было связано только с более высоким показателем анти-ВГА у школьников в 1999 г. (53,3%) по сравнению с 2009 г. — 33,3% ($p < 0,05$). В остальных группах детского населения статистически значимых изменений коллективного иммунитета выявлено не было.

Рис. 2. Заболеваемость гепатитом А на некоторых территориях Российской Федерации в 2010 г.



В 1999 г. наблюдалось существенное различие между выявлением анти-ВГА у детей в возрасте 1–17 (44,0%) и взрослых 20–39 (66,0%) лет. В 2009 г. такого различия не установлено, а показатели частоты обнаружения протективных антител у лиц в возрасте 1–17 и 20–39 лет оказались практически равными — 28,3 и 24,2%, соответственно. Между показателями частоты обнаружения анти-ВГА в 2009 г. и заболеваемости гепатитом А в 2010 г. в отдельных возрастных



Таблица. Частота выявления антител к вирусу гепатита А класса IgG (анти-ВГА) у детского населения Санкт-Петербурга в 1999 и 2009 гг.

Возрастная группа, лет	1999 г.		2009 г.		p
	Обследовано	Анти-ВГА, абс. (%)	Обследовано	Анти-ВГА, абс. (%)	
до 1 года	99	58 (58,6)	99	51 (51,5)	0,317
1–2	101	34 (33,7)	141	39 (27,7)	0,315
3–6	100	38 (38,0)	84	18 (21,4)	0,015
7–14	199	106 (53,3)	105	35 (33,3)	0,001
15–17	70	33 (47,1)	108	32 (29,6)	0,018
Итого 1–17	470	211 (44,9)	438	124 (28,3)	0,001
20–39	303	200 (66,0)	223	54 (24,2)	0,001

группах выявлена сильная обратная корреляционная связь ($r = -0,91$).

Эксперты ВОЗ предложили несколько подходов к программам вакцинопрофилактики гепатита А в зависимости от эндемичности территорий [13]. В странах с высокой эндемичностью широкие мероприятия по вакцинации взрослого населения против гепатита А не имеют клинического значения, поскольку практически все случаи этой инфекции регистрируются у детей младше 10 лет. В развитых странах с высокими санитарно-гигиеническими стандартами жизни, то есть низкоэндемичных по гепатиту А, также не рекомендована плановая вакцинация всего населения, поскольку она оказывается экономически нецелесообразной. На таких территориях должны прививаться только лица, относящиеся к группам риска (путешественники в эндемичные страны; лица, использующие инъекционные психоактивные препараты; некоторые этнические и религиозные сообщества и др.). Для территорий с промежуточной эндемичностью (вовлечение в эпидемический процесс и детей, и взрослых), на которых возникают периодические эпидемические подъемы заболеваемости или крупные вспышки гепатита А, однозначно рекомендуется проведение широких мероприятий по вакцинации населения, что позволяет эффективно контролировать распространение инфекции.

В настоящем исследовании предпринята попытка охарактеризовать современное состояние эндемичности территорий России по гепатиту А. Использованы два разных критерия оценки: заболеваемость в индикаторных возрастных группах детей (3–6 лет) и взрослых (20–29 лет), а также состояние коллективного иммунитета к вирусу гепатита А у детей и молодых взрослых. Эта часть исследования выполнена на примере популяции Санкт-Петербурга.

Интенсивность распространения гепатита А среди 3–6- и 20–29-летних свидетельствует об актуальности специфических путей и факторов передачи возбудителя и дает представление об иммунитете населения к вирусу. В целом на большей части территорий России (47 территорий — 60,2%) наблюдалось превышение заболеваемости в группе детей в возрасте 3–6 лет по сравнению

с 20–29-летними, либо одинаковые показатели в этих двух индикаторных группах. Важно отметить, что такое распределение территорий оказалось характерным для южных и восточных регионов страны и явилось предиктором неблагоприятного развития эпидемического процесса с увеличением заболеваемости. С другой стороны, заболеваемость детей в возрасте 3–6 лет сама по себе — показатель продолжающейся циркуляции вируса гепатита А на территории, а следовательно, и ее эндемичности.

В Европейской части страны на значительной части территорий (79%) наблюдалось превышение заболеваемости гепатитом А у лиц 20–29 лет над показателями у детей 3–6 лет. Это свидетельствует в пользу изменений коллективного иммунитета со смещением его максимального уровня на более старшие (50 лет и старше) возрастные группы. Как результат: крупные вспышки инфекции, зафиксированные в последние годы в Нижнем Новгороде, Санкт-Петербурге, а также странах Европы — Латвии, Чехии [14–16], с вовлечением взрослого населения.

О снижении коллективного иммунитета к вирусу гепатита А свидетельствуют и специально проведенные сероэпидемиологические исследования в Санкт-Петербурге в 2009 г. Только 24,2% лиц в возрасте 20–39 лет имели протективные анти-ВГА. С другой стороны, дети в возрасте 1–17 лет оказались иммунными в такой же пропорции, как и лица 20–39 лет — 28,3%. Это однозначно подтверждает достаточную интенсивность распространения вируса гепатита А среди детей и принадлежности Санкт-Петербурга к территориям с промежуточной эндемичностью по этой инфекции. Для таких территорий еще в середине 1990-х гг. с появлением первых вакцин против вируса гепатита А было рекомендовано широкое использование вакцинопрофилактики инфекции [17].

Заключение

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что Россия, по-прежнему, может быть отнесена к территориям с промежуточной эндемичностью по гепатиту А. Об этом свидетельствуют повсеместно регистрируемые случаи этой инфекции как среди детей, так и взрослых.





Хаврикс®
Вакцина против Гепатита А

**Надежная защита
против гепатита А**



Инструкция по применению вакцины Хаврикс® (в сокращении)

ХАВРИКС® — вакцина против гепатита А инактивированная
РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013236/01 — 310810
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для внутримышечного введения для детей - 720 ЕД в 0,5 мл (1 доза), для взрослых — 1440 ЕД в 1 мл (1 доза). Хаврикс® — инактивированная вакцина для профилактики гепатита А, представляющая собой стерильную суспензию инактивированных формальдегидом вирионов гепатита А (штамм НМ175), выращенных в культуре диплоидных клеток человека МRC5, концентрированных и адсорбированных на алюминия гидроксиде.

Вспомогательные вещества: Алюминия гидроксид, полисорбат-20, натрия гидрофосфат, калия дигидрофосфат, натрия хлорид, калия хлорид, аминокислотный компонент, формальдегид, неомицина сульфат, вода для инъекций. Вакцина отвечает всем требованиям Всемирной Организации Здравоохранения к производству медицинских иммунобиологических препаратов.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Хаврикс® обеспечивает защиту против гепатита А, формируя длительный специфический иммунитет путем индукции выработки антител против вируса гепатита А (ВГА), а также путем активации клеточных механизмов иммунитета. Двукратная прививка с интервалом 6-12 месяцев обеспечивает длительное сохранение иммунитета. После введения одной дозы Хаврикс® достигается ранняя и быстрая сероконверсия. При этом уже через 13 дней после введения вакцины число лиц с защитным титром антител (> 20 мМЕ/мл) составляло 79%. С увеличением срока с момента введения препарата этот показатель значительно нарастал. Для обеспечения длительной защиты вводят ревакцинирующую дозу в период между 6-12 месяцев после введения 1-й дозы. Повторная прививка, проведенная через 12-60 месяцев лицам, ранее однократно привитым, обеспечивает адекватный иммунный ответ. Лицам с не измененным иммунным статусом после проведения курса вакцинации, состоящего из введения ревакцинирующей и ревакцинирующей доз, нет необходимости проводить повторную ревакцинацию.

НАЗНАЧЕНИЕ

Профилактика гепатита А с 12-месячного возраста.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины или на предыдущее введение Хаврикс®. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок; при нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях прививки проводят сразу после нормализации температуры.

Хаврикс® ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутривенно.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения: Хаврикс® вводится внутримышечно. Взрослым и детям старшего возраста вакцину следует вводить в область дельтовидной мышцы, а детям 12-24 месяцев — в переднелатеральную область бедра.

Схема вакцинации: Разовая доза при вакцинации для взрослых и подростков 16 лет и старше составляет 1,0 мл, для детей и подростков до 16 лет — 0,5 мл. Оптимальный срок введения ревакцинирующей дозы составляет 6-12 месяцев после введения ревакцинирующей дозы, что обеспечивает длительную защиту привитых. Если ревакцинация не проведена в срок от 6 до 12 месяцев, при необходимости защиты от заражения гепатитом А, ревакцинацию проводят в срок до 60 месяцев после введения первой дозы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Хаврикс® может вводиться одновременно с инактивированными вакцинами Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота встречаемости нежелательных явлений определяется следующим образом: очень часто: $\geq 10\%$; часто: $\geq 1\%$ и $< 10\%$; иногда: $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$; редко: $\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$; очень редко: $< 0,01\%$.

Данные клинических исследований:

Инфекции и инвазии: иногда — инфекции верхних дыхательных путей, ринит.

Со стороны обмена веществ и питания: часто — потеря аппетита.

Неврологические и психические расстройства: очень часто — раздражительность, головная боль; часто — сонливость; иногда — головокружение; редко — снижение чувствительности, парестезии.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто — диарея, тошнота, рвота.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: иногда — сыпь; редко — зуд.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: иногда — миалгия, скелетно-мышечное напряжение.

Общие и местные реакции: очень часто — боль и покраснение в месте введения, утомляемость; часто — недомогание, лихорадка ($> 37,5^\circ\text{C}$), припухлость и уплотнение в месте введения; иногда — гриппоподобные симптомы; редко — озноб.

Пострегистрационные данные:

Со стороны иммунной системы: анафилаксия, аллергические реакции, включая анафилактические реакции и симптомы аллергического состояния, напоминающие таковые при сывороточной болезни, ангионевротический отек, крапивница, мультиформная эритема.

Со стороны нервной системы: судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: васкулит.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: артралгия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.

В связи с отсутствием адекватных данных по применению вакцины в период беременности и лактации вводить Хаврикс® беременным и кормящим женщинам не рекомендуется, несмотря на минимальный риск воздействия инактивированных вакцин на плод и ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.

Иммунизация Хаврикс® особо рекомендуется лицам с повышенным риском инфицирования, а также лицам, у которых гепатит А может иметь тяжелое течение, или лицам, заболевание которых гепатитом А в силу их профессиональной принадлежности может привести к возникновению вспышек:

- лица, проживающие на территориях с высоким уровнем заболеваемости гепатитом А;
 - лица, выезжающие в регионы с высоким уровнем заболеваемости гепатитом А (военнослужащие, путешественники и др.);
 - лица, контактные в очагах.
 - лица, подверженные профессиональному риску заражения: медицинский персонал и персонал по уходу за больными (в особенности в инфекционных, гастроэнтерологических и педиатрических отделениях); персонал детских дошкольных учреждений; работники канализационных и водопроводных служб; персонал пищевой промышленности и предприятий общественного питания;
 - лица из числа особых групп риска (пациенты с хроническими заболеваниями печени; больные гемофилией; пациенты с множественными гемотрансфузиями; наркоманы; гомосексуалисты; лица, ведущие беспорядочную половую жизнь).
- Вакцинация Хаврикс® также показана всем другим группам населения.

ФОРМА ВЫПУСКА

По 0,5 мл или 1 мл в шприц-дозе. По 0,5 мл или 1 мл во флаконе.

УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ И ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 до 8 $^\circ\text{C}$. Не замораживать.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту врача.



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

Распространение гепатита А среди населения в значительном возрастном диапазоне подтверждает факт недостаточного коллективного иммунитета к возбудителю. Настоящее исследование установило наличие протективных антител к вирусу гепатита А в 2009 г. только у 28,3% детей и подростков Санкт-Петербурга в возрасте 1–17 лет и у 24,2% лиц 20–39 лет. Низкие показатели коллективного иммунитета у детей и молодых взрослых свидетельствуют о большой вероятности развития вспышек случаев заболевания гепатитом А и возрастании клинической значимости инфекции за счет вовлечения взрослого населения. Действующий календарь профилактических прививок в РФ предусматривает вакцинацию против вируса гепатита А только в отдельных группах риска по эпидемическим показаниям [18], т.е. соответствует стратегии ВОЗ для регионов с низкой энде-

мичностью. Следовательно, система вакцинопрофилактики гепатита А в России не отвечает требуемым уровнем и объемам. Новые санитарно-эпидемиологические правила «Профилактика вирусного гепатита А» рекомендуют опираться в том числе на региональные календари профилактических прививок, которые на некоторых территориях уже включают плановую вакцинацию детей против гепатита А (Москва, Свердловская и Ярославская области, Республика Саха (Якутия)). К сожалению, число территорий пока не велико, а их региональные программы не могут решить проблему распространения гепатита А в стране. Приведенные аргументы подтверждают настоятельную необходимость введения плановой вакцинации детей на территории РФ в целом с одновременным использованием программ массовой вакцинации наиболее уязвимых лиц из групп риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hepatitis A. Viral Hepatitis // Viral Hepatitis Prevention Board. — 2009; 18 (1): 2–12.
2. Cui F., Hadler S.C., Zheng H. et al. Hepatitis A surveillance and vaccine use in China from 1990 through 2007 // J. Epidemiol. — 2009; 19 (4): 189–195.
3. Chen J.-Y., Chiang J.-C., Lu S.-N. et al. Changing prevalence of anti-hepatitis A virus in adolescents in a rural township in Taiwan // Chang Gung Med. J. — 2010; 33: 321–326.
4. Moon H.W., Cho J.H., Hur M. et al. Laboratory characteristics of recent hepatitis A in Korea: ongoing epidemiological shift // World J. Gastroenterol. — 2010; 16 (9): 1115–1118.
5. Krebs L.S., Ranieri T.M., Kjeling C.O. et al. Shifting susceptibility to hepatitis A among children and adolescents over the past decade // J. Pediatr (Rio J.). — 2011; 87 (3): 26–29.
6. Sacy R.G., Haddad M., Baasiri G. et al. Hepatitis A in Lebanon: a changing epidemiological pattern // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 2005; 73 (2): 453–456.
7. Kiyohara T., Sato T., Totsuka A. et al. Shifting seroepidemiology of hepatitis A in Japan, 1973–2003 // Microbiol. Immunol. — 2007; 51 (2): 185–191.
8. Domingues A., Bruguera M., Plans P. et al. Declining hepatitis A seroprevalence in adults in Catalonia (Spain): a population-based study // BMC. Infect. Dis. — 2007; 7: 73.
9. Мукомолов С.Л., Шляхтенко Л.И., Валле М. и др. Характеристика манифестного и скрыто протекающего компонентов эпидемического процесса гепатита А в городах России // Журн. эпидемиол. микробиол. иммунобиол. — 2001; 3: 35–39.
10. Shliakhtenko L., Plotnikova V., Levakova I. et al. Modern epidemiology of hepatitis A in the north-western region of the Russian Federation // J. Viral. Hep. — 2008; 15 (Suppl. 2): 38–42.
11. Мукомолов С.Л., Сталевская А.В., Железнова Н.В. и др. Сero-эпидемиология гепатита А в Санкт-Петербурге в 2009 г. // Журн. эпидемиол. микробиол. иммунобиол. — 2010; 5: 15–20.
12. Вирусные гепатиты в Российской Федерации 2010. Справочник / под ред. Г.Г. Онищенко, А.Б. Жебруна. — СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2010. — 204 с.
13. Hepatitis A vaccines. WHO position paper // Weekly Epidemiological Records. — 2000; 75 (5): 37–44.
14. Мукомолов С.Л., Парков О.В., Давидкин И.И. др. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вспышки гепатита А среди работников сети продовольственных магазинов // Журн. эпидемиол. микробиол. иммунобиол. — 2008; 4: 42–45.
15. Perevoscikovs J., Lucenko I., Magone S. et al. Community-wide outbreak of hepatitis A in Latvia in 2008 — an update // Eurosurveillance. — 2009; 14 (3): 1–4.
16. Castkova J., Benes C. Increase in hepatitis A cases in the Czech Republic in 2008 — an update // Eurosurveillance. — 2009; 14 (3): 4–6.
17. Van Damme P., Kane M. Hepatitis A prevention measures // Viral Hepatitis Prevention Board. — 1995, 1 (3): 35.
18. Национальный календарь профилактических прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям Российской Федерации. Приказ Минздравсоцразвития от 31.01.2011 г. № 51н. — М., 2011.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline.

Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

GlaxoSmithKline не несет ответственности за любые возможные нарушения авторских прав и иных прав третьими лицами в результате опубликования и распространения данной информации.

Т.И. Каганова, А.А. Логинова

Самарский государственный медицинский университет
Городская детская клиническая больница № 1, Самара

Лечение при пролонгированной неонатальной желтухе

Контактная информация:

Логинова Анна Андреевна, неонатолог педиатрического отделения для новорожденных детей, аспирант кафедры педиатрии Института последипломного образования СамГМУ

Адрес: 443079, Самара, пр-т Карла Маркса, д. 165А, тел.: (8462) 260-36-95, e-mail: kvf6@rambler.ru

Статья поступила: 28.09.2010 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В последнее десятилетие значительно увеличилось количество новорожденных детей с затянувшейся гипербилирубинемией. Причина этого явления не ясна. Нет единых критериев тактики ведения детей с длительной желтухой. Приведены результаты анализа литературы, посвященной методам коррекции длительной гипербилирубинемии у детей раннего возраста.

Ключевые слова: новорожденные, гипербилирубинемия, желтуха, лечение.

137

Повышение уровня непрямого билирубина происходит у всех младенцев, но желтушность кожных покровов отмечается только у 60–70% детей. Как правило, у доношенных новорожденных она появляется при уровне билирубина > 85 мкмоль/л, у недоношенных — > 120 мкмоль/л [1]. К признакам патологической желтухи могут быть отнесены [2]:

- более раннее (до 24 ч жизни) появление или более позднее (после 3–4 сут) нарастание желтухи;
- длительное ее сохранение (более 3 нед);
- волнообразное течение;
- бледность кожных покровов или зеленоватый оттенок;
- ухудшение общего состояния на фоне прогрессирующего нарастания желтухи;
- темный цвет мочи или обесцвеченный стул;
- относительное увеличение прямой фракции билирубина;
- увеличение концентрации общего билирубина в крови (> 256 мкмоль/л — у доношенных и > 171 мкмоль/л — у недоношенных).

Вместе с тем до настоящего времени нет единых критериев диагностики патологической желтухи у новорожденных, даже термины, используемые для ее обозначения, различны. Большинство исследователей рассматривает физиологическую желтуху как проявление адаптационного периода. Однако, по мнению В.А. Таболина и А.И. Хазанова, этот термин не отражает сущности процесса, происходящего в организме ребенка, поскольку физиологическая желтуха бывает не у всех детей (зависит от особенностей липидного обмена, строения подкожно-жировой клетчатки и индивидуального оттенка кожи) [3, 4].

Педиатр первичного звена должен реагировать на появление желтушного синдрома и препятствовать повышению билирубина до критических значений, а также проводить дифференциальный диагноз. Так, например, хорошо известно, что при диагностике атрезии желчевыводящих путей после 2 мес жизни шансов на благополучную хирургическую коррекцию не остается [5]. Кроме того, желтуха может быть ранним признаком различных энзимопатий или инфекционно-воспалительного

T.I. Kaganova, A.A. Loginova

Samara State Medical University
City Children's Hospital № 1, Samara, Russia

Treatment of prolonged neonatal jaundice

In the past decade we have witnessed a dramatic increase in the incidence of prolonged neonatal hyperbilirubinemia. The reason for that is still unknown. Neither there're any standardised guidelines for treatment of infants with prolonged jaundice. The article contains results of the literature review related to methods of treatment of neonatal prolonged hyperbilirubinemia.

Key words: neonates, hyperbilirubinemia, jaundice, treatment.

процесса. Известно, что перенесенная в младенчестве длительная гипербилирубинемия становится фактором риска дискинезии желчевыводящих путей и камнеобразования [6].

Н. Н. Володина и соавт. указывают, что желтуха приобретает статус патологической, если длится более 3 нед постнатальной жизни, а не двух, как считалось ранее [2]. За последние годы отмечена тенденция к длительному (затяжному) течению гипербилирубинемии новорожденных, получающих не только грудное, но и смешанное или искусственное вскармливание, когда продолжительность желтухи превышает физиологические сроки [7].

Частыми причинами гипербилирубинемии являются: острая и хроническая гипоксия плода, фармакологические препараты (окситоцин; простагландины, используемые для стимуляции родовой деятельности роженицы; викасол, назначаемый новорожденному; антибактериальные препараты и др.), эндокринная патология у детей, избыточный гемолиз эритроцитов, нарушение пассажа кишечного содержимого, наследственные заболевания с непрямым гипербилирубинемией, инфекционные заболевания, сепсис [8].

В классификации неонатальной гипербилирубинемии особое место занимает желтуха, связанная с грудным вскармливанием. Этот тип желтухи стоит на границе нормы и патологии. Обобщенные данные литературы свидетельствуют, что у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании (в том числе донорским молоком), частота развития патологической гипербилирубинемии в течение первой недели жизни в 3 раза выше, чем у их ровесников, переведенных на искусственное вскармливание адаптированными смесями [1, 2, 8]. Различают раннюю и позднюю желтухи грудного вскармливания. При раннем начале (на 1-й нед жизни) обсуждается значение таких причинных факторов, как голодание, редкие кормления, выраженная потеря первоначальной массы тела (желтуха от недокорма). Установлено, что раннее прикладывание к груди и 8-разовое кормление уменьшают частоту гипербилирубинемий у новорожденных [9, 10]. Позднее начало желтухи, связанной с грудным вскармливанием, происходит на 10–14 день жизни. Желтуха у детей, находящихся на естественном вскармливании, впервые описана I. Arias и соавт. в 1963 г. [11]. Этиология желтухи от материнского молока объясняется наличием в нем веществ, снижающих активность трансфераз печени: метаболитов прогестерона, липазы, жирных кислот [12, 13]. Имеет значение наличие в материнском молоке β -галактозидазы (в молоке животных ее нет) — фермента, участвующего в трансформации конъюгированного билирубина в неконъюгированный и увеличении реабсорбции свободного билирубина в кишечнике новорожденного ребенка [14].

Диагностическим тестом для «желтухи от материнского молока» может быть снижение уровня билирубина ниже 85 мкмоль/л при прекращении грудного вскармливания на 48–72 ч и его увеличение — при возобновлении вскармливания грудью [8]. Билирубин представлен в неконъюгированном виде, его концентрация в сыворотке крови составляет 200–280 мкмоль/л. Этот уровень держится в течение 7–10 дней, затем постепен-

но снижается, но не более чем на 5–10 мкмоль/л в сутки [15]. Вероятно, существуют другие факторы, связанные с грудным вскармливанием и удлиняющие течение желтухи. Однако установить причину длительной гипербилирубинемии не всегда удается [16].

Лечение затянувшейся гипербилирубинемии у новорожденного — терапевтическая дилемма для практического врача. Предложенные методы лечения адаптируются практическими врачами и к случаям длительной желтухи. Основные методы лечения — заменное переливание крови и фототерапия. Заменное переливание крови у детей с доброкачественным течением гипербилирубинемии не проводится, так как риск от подобного вмешательства больше, чем возможная польза [1, 2]. Механизм терапевтического эффекта фототерапии (светолечения) сводится к образованию водорастворимых изомеров непрямого билирубина, называемых циклобилирубин-люмирубин. Начало фототерапии у доношенных детей после 7 дней жизни, по данным Американской академии педиатрии (1994), следует начинать при уровне непрямого билирубина > 340 мкмоль/л. Таким образом, большинству детей с затянувшейся неонатальной желтухой фототерапия не показана [17]. Вместе с тем существуют вспомогательные методы лечения гипербилирубинемии.

Энтеросорбция. Учитывая активность β -глюкуронидазы в стенке кишечника, возможно освобождение непрямого билирубина из глюкуронидов с последующим обратным всасыванием в кровь. Доношенный новорожденный ребенок обычно имеет около 200 г мекония, содержащего около 200 мг билирубина, тогда как в плазме при рождении — всего 10–15 мг [18]. К. Kemper и соавт., обобщив данные 9 исследований применения сорбентов, отметили, что положительный эффект достигнут только в 2 из них [19]. Таким образом, энтеросорбция при длительной неонатальной желтухе — запоздалая процедура.

Инфузионная терапия проводится только при невозможности удовлетворения физиологической потребности в жидкости (неэффективное кормление, срыгивание, потери жидкости при проведении фототерапии и невозможность восполнить их энтеральным путем, наличие других состояний, требующих проведения инфузионной терапии). Н. А. Володин и соавт. считают, что инфузионная терапия излишне часто используется при развитии гипербилирубинемии. Токсическим действием обладает не прямой жирорастворимый билирубин и его уровень не может быть снижен путем введения раствора глюкозы [20]. Недопустимо использование гипертонических растворов при проведении инфузионной терапии (в том числе 10% раствора глюкозы) [21].

Использование метаболитических препаратов в комплексной консервативной терапии новорожденных способствует повышению темпов обратного развития симптомов желтухи, снижению уровня непрямого билирубина. В частности, карнитин улучшает метаболизм жирных кислот, повышает эффективность образования белка из аминокислот. Назначение препарата ускоряет разрешение желтушного синдрома на 2–4 дня [22].

Гомеопатические препараты, по некоторым данным, не способствуют сокращению сроков гипербилирубинемии у детей. Вместе с тем на фоне их применения

отмечается повышение уровня общего белка, альбумина, что может быть связано с комплексным, системным воздействием препарата на организм ребенка, его функциональные возможности, белково-синтетическую функцию печени [23].

Индукция ферментов печени. Фенобарбитал способен активировать монооксигеназную и глюкуронидазную системы печени, чем ускоряет в ней процессы метаболизма различных экзогенных и эндогенных веществ, в том числе билирубина [24]. В России практика назначения фенобарбитала при неонатальной желтухе сохраняется, в Европе — не применяется уже более 20 лет [20].

Про- и эубиотики. Заселение кишечника новорожденного нормальной кишечной микрофлорой резко сокращает количество билирубина, всасываемого из кишечника, и способствует нормализации процессов его выведения из организма [8]. Одним из препаратов этой группы является лактулоза (представитель обширной группы олигосахаридов). В исследованиях И.А. Логиновой препарат применяли при длительной гипербилирубинемии с положительным эффектом. Средний показатель пребывания в стационаре (койко-день) у детей, получавших лактулозу, был ниже, чем у детей контрольной группы (соответственно, 8,5 и 10,2 дней) [25].

Гипербарическая оксигенация. Чистый кислород при повышенном барометрическом давлении оказывает заместительный эффект у детей с гипоксическими состояниями, повышает выработку эндогенных антиоксидантов, оказывает антистрессовое воздействие. При использовании гипербарической оксигенации в комплексном лечении гипербилирубинемии у новорожденных достигнуто интенсивное снижение уровня билирубина: > 50 мкмоль/л у 91% детей против 40% пациентов при традиционном лечении за тот же период времени [26].

Холекинетики. Применяются при лечении длительной неонатальной гипербилирубинемии. Одной из причин длительного течения желтухи является нарушение тонуса желчного пузыря, которое в сочетании с незрелостью эвакуаторной функции желчевыделительной системы приводит к замедлению элиминации билирубина из организма [6]. Назначение препаратов, усиливающих желчеобразование у ребенка, нежелательно. Однако возможно назначение холекинетики, которые повышают тонус стенок желчного пузыря и снижают тонус желчных путей. У детей возможно использование магния сульфата, который раздражает нервные окончания и действует как спазмолитик и холеретик. Ограничением к применению препарата является горький вкус. Подобным действием на желчевыводящие пути обладает сорбит. По холекинетиическим действиям этот препарат превосходит магния сульфат. В тканях и органах сорбит превращается в гликоген, стимулирует окисление желчных кислот, улучшает перистальтику кишечника [1, 18].

Г.В. Яцык и соавт. (2007) при лечении пролонгированной неонатальной желтухи использовали препарат растительного происхождения, содержащий экстракт из зеленых листьев артишока полевого. Препарат оказывает желчегонное и гепатопротекторное действие, нормализует обменные процессы. Было показано, что

разрешение желтушного синдрома на фоне приема препарата произошло на 4–5 дней раньше, чем в контрольной группе [7].

В настоящее время предпочтение отдается препарату урсодезоксихолевой кислоты, которая оказывает желчегонное действие, уменьшает токсичность желчных кислот, стабилизирует мембрану гепатоцита, снижает активность цитотоксических Т лимфоцитов. Выпускается в виде суспензии, отличается легкостью дозирования для новорожденных, характеризуется быстрым и отчетливым терапевтическим эффектом [27].

Коррекция связывающей функции альбумина. Теоретически увеличить количество альбумина возможно за счет введения раствора белкового препарата. Однако все формы выпуска альбумина стабилизированы консервантом, молекулы которого «экранируют» на альбумине сайты прочного связывания с непрямым билирубином [28]. Кроме того, введение препарата всегда несет риск развития аллергической реакции на чужеродный белок. Важно также учитывать, что альбумин получают из человеческой плазмы, поэтому препараты, его содержащие, потенциально опасны в отношении передачи патогенных организмов — микробов и вирусов [29].

Способностью улучшать связывающую функцию альбумина обладают актовегин [30], токоферол и мексидол [31], препараты гамма-оксимасляной кислоты [32].

Физиотерапевтическое лечение. При проведении аппаратом «Биоптрон» поляризованной некогерентной светотерапии видимого и инфракрасного диапазона на область печени происходит улучшение процессов микроциркуляции на системном уровне, снижается интенсивность перекисного окисления липидов, уменьшается литогенность желчи и явления дисхолии. Средняя длительность пребывания в стационаре при использовании аппарата «Биоптрон», по данным проведенного исследования, сократилась на 4 дня [33].

Существующие в настоящее время методы консервативной терапии неонатальной желтухи не всегда позволяют добиться быстрого и стойкого купирования гипербилирубинемии, в силу чего проблему лечения нельзя считать окончательно решенной.

Если исключены все возможные варианты патологической гипербилирубинемии у ребенка, если длительная (затяжная) неонатальная желтуха признана доброкачественной (поскольку желтуха не нарушает гармоничного нервно-психического и физического развития [34]), то все полученные литературные данные свидетельствуют в пользу выжидательной тактики. Каждый раз, принимая решение о коррекции гипербилирубинемии, педиатр должен взвешивать потенциальный риск, связанный как с самим состоянием, так и побочным действием лекарственного средства.

На основании проведенного анализа литературы предложено определять тактику длительной гипербилирубинемии по этапам.

Этап 1. Проведение профилактических мер и назначение препаратов, приносящих больше пользы, чем вреда:

- организация оптимального режима дня (прогулки, пребывание ребенка в хорошо освещенном месте, оптимальное питание кормящей матери);

- препараты метаболического действия;
- холекинетики.

Этап 2. Коррекция причин гипербилирубинемии:

- назначение пребиотиков при нарушении эвакуации кишечного содержимого и дисбиозе кишечника;
- назначение препарата урсодезоксихолевой кислоты при явлениях холестаза;
- стимуляция лактации матери с целью коррекции гипотрофии;
- дополнительное питье при полицитемическом синдроме;

- гипербарическая оксигенация при гипоксии плода в анамнезе.

Этап 3. Коррекция гипербилирубинемии, превышающей допустимые возрастные нормы в 10 и более раз (> 200–250 мкмоль/л):

- индукция ферментов печени с применением фенобарбитала;
- проведение фототерапии;
- инфузионная терапия при невозможности обеспечения достаточного энтерального питания (срыгивания, мальабсорбция).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шабалов Н.П. Неонатология. — М.: Специальная литература. — 1995; 2: 77–100.
2. Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Основные причины желтух у новорожденных детей и принципы дифференциальной диагностики // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2004; 5: 18–24.
3. Таболин В.А., Иванова А.В. Особенности метаболизма и печеночно-клеточной циркуляции желчных кислот у плода и новорожденного // Педиатрия. — 1997; 3: 89–98.
4. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени. — М.: Медицина, 1988. — 240 с.
5. D'Agata I.D., Balisteri W.F. Evaluation of Liver Diseases in the pediatric patient // *Pediatr. Rev.* — 1999; 20 (11): 376–389.
6. Нисевич Л.Л., Яцык Г.В., Аширова А.А., Дворяковский И.В. Затяжные желтухи у недоношенных новорожденных // Педиатрия. — 1998; 6: 59–63.
7. Яцык Г.В., Беляева И.А., Бомбардинова А.П. Эффективность препарата Хофитол в терапии желтух новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2007; 52 (2): 20–22.
8. Анастасевич Л.А., Симонова Л.В. Желтухи у новорожденных // *Лечебное дело.* — 2006; 10: 66–72.
9. Хазанов А.И. Клиническая неонатология. — СПб.: Гиппократ, 2009. — 424 с.
10. Newman J. Breast-feeding, gaudice and formula // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 1999; 153: 656–657.
11. Arias I.M., Gartner L.M., Seifter S., Furman M. Neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a factor in milk that inhibits glucuronide formation in vitro // *J. Clin. Invest.* — 1964; 43: 2037–2047.
12. Forsyth J.S., Donnet L., Ross P.E. A study of the relationship between bile salts, bile salt-stimulated lipase, and free fatty acids in breast milk: normal infants and those with breast milk jaundice // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1990; 11 (2): 205–210.
13. Donagh A.F. Is bilirubin good for you? // *Clin. Perinatal.* — 1990; 17: 359–269.
14. Gourley G.R., Arend R.A. Beta-glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed and formula-fed babies // *Lancet.* — 1986; 1: 644–646.
15. Gourley G.R., Kreamer B. The effect of diet on feces and jaundice during the first three weeks of life // *Gastroenterology.* — 1992; 103: 660–667.
16. Oski F.A., Naiman S.L. Haematologic problems in the newborns. — Philadelphia: Londres, 1982. — 360 p.
17. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn // *Pediatrics.* — 1994; 94: 558–562.
18. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. — СПб.: Сотис, 1993. — 373 с.
19. Kemper K., Horwith R., McCarthy P. Decreased neonatal serum bilirubin with plan agar: a meta-analysis // *Pediatrics.* — 1988; 82 (4): 631–637.
20. Володин Н.Н. Лечение гипербилирубинемий у детей раннего возраста // *Фарматека.* — 2004; 9/10: 24–28.
21. Bourdon E., Loreau N., Blache D. Glucose and free radicals impair the antioxidant properties of serum albumin // *FASEB J.* — 1999; 13: 233–244.
22. Ледяев М.Я., Заячникова Т.Е. Опыт применения препарата Элькар в практике неонатолога // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2004; 1: 22–29.
23. Таищева Н.Б. Оптимизация выхаживания недоношенных детей с непрямой гипербилирубинемией и нарушенной микробной колонизацией кишечника. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 23 с.
24. Yaffe S.J., Dorn L.D. Effect of prenatal treatment with phenobarbital // *Pharmacol. Ther.* — 1990; 15: 215–223.
25. Логинова И.А. Опыт клинического применения препарата Дюфалак в комплексном лечении неонатальных желтух // *Медицинский журнал Белорусского государственного медицинского университета.* — 2007; 3: 65–66.
26. Кулакова Н.И. Опыт применения гипербарической оксигенации для лечения конъюгационных желтух у недоношенных детей // *Вестник новых медицинских технологий.* — 1999; 1: 79–81.
27. Дегтярева А.В., Мухина Ю.С., Володин Н.Н. Дифференциальная диагностика и лечение синдрома холестаза у новорожденных детей (рекомендации РАСПМ, проект) // *Вопросы практической педиатрии.* — 2007; 2 (1): 55–63.
28. Ebbesen F., Jacobsen J. Bilirubin-albumin binding affinity and serum albumin concentration during intensive phototherapy (blue double light) in jaundiced newborn infants // *Eur. J. Pediatr.* — 1980; 134 (3): 261–263.
29. Лазарев В.В., Михельсон В.А. Применение высококонцентрированных растворов альбумина в терапии у детей: Учебно-методическое пособие. — М., 2005. — 27 с.
30. Сидорова И.С. и др. Выраженность процессов перекисного окисления липидов и состояние механизмов антиоксидантной защиты у новорожденных при различных способах интранатальной коррекции хронической фетоплацентарной недостаточности // *Проблемы репродукции.* — 2001; 7 (5): 17–21.
31. Афанасьева В.Н. Патофизиологическое обоснование использования антиоксидантов, дезагрегантов и лазеротерапии при угрожающем аборте. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 19 с.
32. Дубовая Т.К. и др. Связывающая способность сывороточного альбумина крыс в условиях интоксикации тетрахлорметаном и введением антиоксидантов, антигипоксантов и актопротекторов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 1996; 122 (12): 635–637.
33. Устинова Г.Н. Прогнозирование и оптимизация лечения неонатальной желтухи с применением поляризованной некогерентной светотерапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 2010. — 25 с.
34. Робертон Н.Р.К. Практическое руководство по неонатологии / пер. с англ. Л.Д. Шакиной. — М.: Медицина, 1998. — 520 с.

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Бзарова¹, С.И. Валиева¹, Р.В. Денисова¹, Н.А. Цурикова¹, Е.В. Митенко¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Терапевтические возможности этанерцепта в лечении системного варианта ювенильного ревматоидного артрита

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, декан ФПО педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 06.06.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье представлен случай тяжелого течения системного варианта ювенильного ревматоидного артрита, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами и недостаточной эффективностью химерных моноклональных антител к ФНО α . Пациентке было проведено 2 курса терапии антителами к CD20 на В лимфоцитах, что позволило купировать все системные проявления заболевания. Подавить активность суставного синдрома удалось лишь благодаря успешному применению растворимых рецепторов к ФНО α — этанерцепта в дозе 0,4 мг/кг массы тела. Больной проводится терапия этанерцептом в течение 24 нед. Уже через 4 нед от начала лечения уменьшились болезненность и экссудативные изменения в суставах, значительно увеличился объем движений в них. Через 6 мес терапии этанерцептом повысилось качество жизни ребенка и его семьи.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, этанерцепт, лечение.

141

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — системное хроническое заболевание, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет [1]. ЮРА — одно из наиболее распространенных и самых инвалидизирующих ревматических болезней у детей [2]. Заболеваемость ЮРА составляет от 2 до 16 случаев на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет; распространенность в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%. Весьма неблагоприятная ситуация по ревматоидному артриту в Российской Федерации наблюдается у подростков: распространенность заболевания составляет

116,4 на 100 тыс. (для сравнения: у детей в возрасте до 14 лет — 45,8 на 100 тыс.), а первичная заболеваемость — 28,3 на 100 тыс. (у детей в возрасте до 14 лет — 12,6 на 100 тыс.) [3].

ЮРА характеризуется преимущественно деструктивным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [2].

В основе возникновения и, как правило, прогрессирующего развития ЮРА лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции,

E.I. Alexeeva^{1, 2}, T. M. Bzarova¹, S.I. Valieva¹, R. V. Denisova¹, N.A. Tsurikova¹, E.V. Mitenko¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Therapeutic capabilities of etanercept in treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis

The article presents a clinical case of severe systemic juvenile rheumatoid arthritis, refractory to traditional immunosuppressive treatment and with insufficient efficacy of chimeric homogenous anti-TNF α antibodies. The patient received 2 courses of anti-B-lymphocyte's-CD20-antibodies that helped to arrest all systemic manifestations of the disease. Articular syndrome was arrested only with the help of soluble receptors to TNF α — etanercept, given in following dose — 0.4 mg per kg of body mass. The patient has been on treatment with etanercept for 24 weeks. Joint tenderness and exudation were diminished already after the first 4 weeks of treatment, also there was a dramatic increase in joint motion range. After 6 months of therapy we have managed to improve the patients and his family quality of life.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, etanercept, treatment.

которые проявляются определенной клинической картиной, снижением качества жизни и, нередко, тяжелой инвалидизацией детей [2, 4].

Один из самых тяжелых вариантов ЮРА — системный. Характеризуется острым началом с фебрильной или гектической лихорадкой; пятнистой, линейной, реже — пятнисто-папулезной и геморрагической сыпью; кардитом, полисерозитом, васкулитом, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, миалгиями, артралгиями. Суставной синдром протекает по типу олиго- или полиартрита. В ряде случаев наблюдается отставленный во времени суставной синдром, который развивается через несколько месяцев, а иногда и лет, после дебюта системных проявлений. В суставах преобладают экссудативные изменения. В более поздние сроки развиваются деформации и контрактуры суставов. Практически у всех больных в среднем на 4 году болезни (а иногда и раньше) развивается коксит с последующим асептическим некрозом головок бедренных костей. В клиническом анализе периферической крови отмечается значительный лейкоцитоз (до 30–50 тыс. лейкоцитов) с нейтрофильным сдвигом влево (до 25–30% палочкоядерных лейкоцитов, иногда — до миелоцитов), повышение СОЭ — до 50–80 мм/ч, гипохромная анемия, тромбоцитоз. Характерно также повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) и иммуноглобулина (Ig) G в сыворотке крови [5].

Пик заболеваемости системным вариантом ЮРА приходится на возраст от 1 до 5 лет, но может развиваться и у подростков. Системный ЮРА встречается с одинаковой частотой как у мальчиков, так и у девочек; может протекать с неожиданными обострениями и ремиссиями длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет. Примерно у половины больных суставной синдром характеризуется непрерывно рецидивирующим прогрессирующим характером течения [3].

До недавнего времени системный вариант ЮРА считался заболеванием с неблагоприятным прогнозом у большинства больных. Основными осложнениями этого варианта болезни являются вторичный амилоидоз, гемафагоцитарный синдром, выраженная задержка роста и полового развития, различные инфекции. В настоящее время при системном варианте ЮРА у 40–50% детей прогноз благоприятный, может наступить ремиссия продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет. Однако обострение заболевания может развиваться спустя годы после стойкой ремиссии. У 1/3 больных отмечается непрерывно рецидивирующее течение заболевания. Наиболее неблагоприятный прогноз — у детей с упорной лихорадкой, тромбоцитозом, длительной глюкокортикоидной терапией. У 50% больных развивается тяжелый деструктивный артрит. У 20% во взрослом возрасте отмечается амилоидоз, у 65% — тяжелая функциональная недостаточность [6].

Исход заболевания определяется ранним назначением адекватной терапии. Лечение одним или даже двумя традиционными иммуносупрессивными препаратами не всегда влияет на сложный многоплановый механизм развития болезни, динамику клинических показателей активности воспаления и скорость прогрессирования

костно-хрящевой деструкции. Достижение контроля над течением заболевания представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы его развития [6–10].

У каждого пациента структура и «траектория» патогенеза весьма индивидуальна: он может иметь разные «стартовые» звенья, различную взаимосвязь и последовательность активации отдельных компонентов механизма развития, включать или не включать «порочные» круги. В большей мере это связано с полиморфизмом генома пациента. Именно поэтому работа врача с каждым конкретным ребенком требует построение индивидуализированной схемы диагностического поиска, персональной этиотропной, патогенетической (в том числе фармакогенетической) и симптоматической терапии, первичной и вторичной профилактики [2, 11].

Развитие науки позволило лучше изучить отдельные звенья патогенеза ревматоидного артрита, роль ряда цитокинов в развитии основных событий, которые имеют место как на уровне целостного организма, так и отдельного сустава. Углубление знаний о механизмах развития аутоиммунных заболеваний, к которым относятся ревматоидный артрит взрослых и ЮРА, стало основой для развития новых биологических методов лечения. Они направлены на специфические субстанции, которые принимают участие в иммунологических процессах и развитии реакций воспаления [6]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии тяжелого полиартикулярного варианта ЮРА, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами [12–15]. Такими препаратами могут стать биологические агенты, полученные генно-инженерным путем [16].

Представляем историю болезни девочки с тяжелым системным вариантом ЮРА, торпидным к лечению классическим иммунодепрессантом и недостаточной эффективностью химерных моноклональных антител к ФНО α и антител к фосфопротеину CD20 на В лимфоцитах.

Больная Н., возраст 17 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с января 2009 г. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей физиологически (срочные роды). Масса при рождении составила 3200 г., длина тела — 51 см. До 1 мес ребенок находился на естественном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику. Реакция Манту — отрицательная. Перенесенные заболевания: редкие острые респираторные инфекции. Наследственный анамнез по заболеваниям соединительной ткани не отягощен.

Девочка заболела в июне 2001 г., в возрасте 9 лет, когда впервые появилась припухлость в подколенной области справа, расцененная как гигрома. В декабре 2001 г. появилась припухлость правого коленного сустава, красные пятна и узелки на задней поверхности голени и бедер, отмечен подъем температуры тела до 38°C. При обследовании в клиническом анализе крови выявлено ускорение СОЭ до 40 мм/ч. По месту жительства проводилась терапия антибактериальными препаратами (ген-

тамицин, рокситромицин, мидекамицин) и физиотерапия (магнитотерапия, гальвано- и фонофорез) — без эффекта. Проконсультирована в ортопедической поликлинике, поставлен диагноз «Ювенильный хронический артрит». Девочке проводилось лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) — диклофенак в дозе 100 мг/сут, на фоне приема которого отмечена умеренная положительная динамика. В январе 2002 г. ребенок был госпитализирован в один из стационаров Москвы. При обследовании в клиническом анализе крови: СОЭ — 57 мм/ч, уровень Hb — 96 г/л. Ревматоидный фактор (РФ) отрицательный, повышена сывороточная концентрация СРБ. При бактериологическом исследовании синовиальной жидкости правого коленного сустава выявлен рост стафилококка, в связи с чем проведен курс цефотаксима (при повторной пункции — роста микрофлоры не обнаружено). Проводились повторные пункции коленных суставов с введением глюкокортикоидов, курс индометацина (3 мг/кг в сутки). На фоне лечения сохранялись экссудативные изменения в правом коленном суставе, появилась припухлость левого коленного и правого локтевого сустава. В феврале 2002 г. в связи с прогрессированием суставного синдрома и нарастанием лабораторных показателей активности девочке был назначен метотрексат *per os* в дозе 10 мг/м² поверхности тела в неделю. В связи с выявленными лабораторными признаками активной хламидийной инфекции проведен курс антибактериальной терапии (рокситромицин), инфузии внутривенного иммуноглобулина человеческого, содержащего IgG и IgM. Часто вводились глюкокортикоиды внутрисуставно с кратковременным положительным эффектом.

На фоне лечения состояние девочки оставалось нестабильным, постоянно рецидивировал суставной синдром. В дальнейшем заболевание неуклонно прогрессировало, в патологический процесс постепенно вовлекались другие суставы, и уже через 1 год суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением коленных, голеностопных, локтевых и мелких суставов кистей рук. Появилась утренняя скованность до 120 мин.

В сентябре 2003 г. отмечены повышение температуры тела до 38°C, выраженная гипотрофия, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. При обследовании в клиническом анализе крови: СОЭ — 62 мм/ч, уровень Hb — 85 г/л, число лейкоцитов — $14,5 \times 10^9$ /л. В иммунологическом анализе крови: СРБ — резко положительный (+++), РФ — отрицательный. По данным эхокардиографии — сепарация листков перикарда. Ребенку поставлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант». Однако ретроспективный анализ истории болезни позволяет думать о системном варианте заболевания, о чем свидетельствуют фебрильная лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, перикардит, изменения в анализах крови: ускорение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение концентрации СРБ, IgG в сыворотке крови.

По тяжести состояния девочке была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 250 мг на введение № 2, повторные пункции суставов с введением глюкокортикоидов, а также продолжена терапия метотрексатом

per os в дозе 10 мг/м² поверхности тела в неделю, НПВП с добавлением гидроксихлорохина. На фоне проводимого лечения купированы явления перикардита, снизились лабораторные показатели активности, однако суставной синдром продолжал рецидивировать — сохранялись экссудативные изменения в коленных суставах. Повторные пункции суставов с введением глюкокортикоидов — с непродолжительным эффектом.

В декабре 2003 г. состояние девочки ухудшилось: вновь отмечена лихорадка до субфебрильных цифр, появились выраженные боли в коленных суставах и правом локтевом суставе. При обследовании в клиническом анализе крови: СОЭ — 47 мм/ч. Проводились повторные пункции суставов с введением глюкокортикоидов. С апреля 2004 г. повышена внутримышечная доза метотрексата до 15 мг/м² поверхности тела в неделю, продолжена терапия гидроксихлорохином и НПВП.

В дальнейшем (с 2004 по 2007 гг.) предпринимались попытки назначения других иммуноподавляющих препаратов: в разные периоды заболевания девочка получала сульфасалазин, лефлуномид, микофенолата мофетил; проводились сеансы плазмафереза с последующим введением метилпреднизолона. Однако положительный эффект был кратковременным, и улучшение наступало только после внутривенного или внутрисуставного введения глюкокортикоидов. Постепенно состояние девочки ухудшалось. Через 4 года от начала заболевания у ребенка развился генерализованный суставной синдром, больная перестала самостоятельно ходить; отмечалась лихорадка, выраженная гипотрофия, лимфаденопатия; сохранялись высокими лабораторные показатели активности; появились деструктивные изменения в суставах. Персистировали высокие лабораторные показатели активности заболевания. В клиническом анализе крови: СОЭ — 72 мм/ч, уровень Hb — 82 г/л, число лейкоцитов — $17,5 \times 10^9$ /л. В иммунологическом анализе крови: СРБ — резко положительный (+++), РФ — отрицательный.

В июне 2008 г. в связи с неэффективностью стандартной иммуносупрессивной терапии девочке начато лечение препаратом моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО) α — инфликсимабом в дозе 6 мг/кг массы тела. Уже после первой инфузии препарата отмечен положительный эффект: купировались островоспалительные изменения, увеличился объем движений в пораженных суставах, исчезла утренняя скованность. В анализах крови повысился уровень Hb (с исходных 87 до 109 г/л после лечения), снизилась СОЭ (с 72 до 14 мм/ч) и сывороточная концентрация СРБ (с резко положительного до отрицательного). Девочка начала расти и за последующие 2 мес выросла на 4 см.

Учитывая хороший ответ на терапию инфликсимабом, лечение было продолжено. Однако после 3-го введения препарата (в сентябре 2008 г.) утренняя скованность вновь выросла до 60 мин, появились островоспалительные изменения, болезненность и ограничение движений в коленных, голеностопных, локтевых и межфаланговых суставах кистей.

С октября 2008 г. у девочки появилась лихорадка, активный суставной синдром, снижение аппетита, тошнота,

слабость, выраженный болевой синдром. Для определения тактики дальнейшего ведения девочка была направлена в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

Впервые в отделение ребенок поступил в январе 2009 г., через 8 лет от начала заболевания. Состояние при поступлении расценивалось как тяжелое за счет признаков хронической интоксикации, надпочечниковой недостаточности, фебрильной лихорадки и полиартикулярного суставного синдрома. Лихорадка до 38,5°C — преимущественно в утренние часы. Отмечались выраженная мышечная и общая гипотрофия. В коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых, мелких суставах кистей рук были выражены экссудативно-пролиферативные изменения. Пальцы рук веретенообразно изменены, лодыжки сглажены, ахилловы сухожилия утолщены. Резко ограничены и болезненны движения во всех суставах, включая тазобедренный и шейный отделы позвоночника. В клиническом анализе крови: СОЭ — 70 мм/ч, Hb — 90 г/л, число эритроцитов — $3,93 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов — $14,8 \times 10^9/л$, тромбоцитов — $745 \times 10^9/л$. В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация IgG — 18,4 г/л (норма — 7,2–17,1 г/л), СРБ — 78 мг% (норма — < 5 мг%). Также были выявлены лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторных и инструментальных методов исследования был поставлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит, системный вариант». Констатирована гормонозависимость.

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности традиционной противоревматической терапии, включая блокатор ФНО α . Мы решили воздержаться от продолжения терапии инфликсимабом, основываясь на результатах проведенного в нашем отделении исследования эффективности препарата при различных вариантах ЮРА, которое показало, что у 81% больных системным вариантом ЮРА через 2–4 мес от начала лечения развивается вторичная резистентность к инфликсимабу (рецидивы системных проявлений, повышение активности суставного синдрома и лабораторных показателей активности болезни) [17, 18].

В данном случае были все показания для назначения глюкокортикоидов для перорального приема. Но кратковременный эффект от внутривенного и внутрисуставного введения глюкокортикоидов у этого ребенка свидетельствовал о том, что пероральный прием преднизолона, с одной стороны, скорее всего будет недостаточно эффективен, а с другой — вызовет неконтролируемую гормонозависимость, как у большинства детей, страдающих системным вариантом ЮРА [19]. Другой причиной отказа от перорального приема преднизолона у данного пациента стал высокий риск развития низкорослости (учитывались такие неблагоприятные факторы, как дебют заболевания в раннем возрасте, системный вариант болезни, генерализованное поражение суставов, высокая активность болезни, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, частое парентеральное введение глюкокортикоидов) [19]. Такие проявления болезни, как лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия,

полиартикулярный характер суставного синдрома, высокие лабораторные показатели активности заболевания, недостаточная эффективность стандартной иммуноподавляющей терапии и инфликсимаба, а также проведенное в нашем отделении исследование по эффективности антител к CD20 на В лимфоцитах у детей с ЮРА [20], дало основание воздержаться от назначения преднизолона *per os* и приступить к терапии биологическим агентом ритуксимабом.

Препарат вводился в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение в неделю по схеме 0–1–2–3 нед. Назначение препарата было одобрено локальным Этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата.

Терапия ритуксимабом была начата в марте 2009 г. В качестве фонового препарата девочка продолжала получать метотрексат из расчета 20 мг/м² в неделю (25 мг/нед). Через 6 мес лечения ритуксимабом в состоянии ребенка отмечалась отчетливая положительная динамика — купировалась лихорадка, уменьшились размеры лимфоузлов, печени, селезенки, сократилась продолжительность утренней скованности, но сохранялись островоспалительные изменения в суставах. В клиническом анализе крови: СОЭ — снизилась до 36 мм/ч, несколько повысился уровень Hb — до 96 г/л, число эритроцитов — до $4,37 \times 10^{12}/л$, нормализовалось число лейкоцитов — $8,1 \times 10^9/л$, сохранялся тромбоцитоз — до $678 \times 10^9/л$. В иммунологическом анализе крови: нормализовалась сывороточная концентрация IgG, уровень СРБ снизился до 6,23 мг%. Учитывая положительный ответ на первый курс терапии ритуксимабом и сохраняющуюся активность заболевания, повторный курс терапии был проведен в декабре 2009 г. После второго курса терапии ритуксимабом перестали рецидивировать системные проявления; нормализовались размеры лимфоузлов, печени, селезенки; исчезла утренняя скованность. Через 1 год от начала применения ритуксимаба в клиническом анализе крови: Hb — 113 г/л, число лейкоцитов — $11,4 \times 10^9$, тромбоцитов — 331×10^9 , СОЭ — 20 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация IgG — 1200 мг%, СРБ — 2,3 мг%. Сохранялись островоспалительные изменения в суставах: экссудативно-пролиферативные изменения в коленных, голеностопных, тазобедренных, лучезапястных и мелких суставах кистей рук.

В течение 2 лет от начала лечения ритуксимабом девочку не беспокоили системные проявления заболевания; она не лихорадила; размеры лимфоузлов, печени, селезенки соответствовали возрастным нормам. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и сердца патологических изменений не выявило. Со стороны лабораторных показателей активности отмечалось непостоянное повышение СОЭ до 30 мм/ч. Остальные показатели соответствовали нормальным значениям, однако выявлялся активный артрит; суставной синдром носил полиартикулярный характер; преобладали пролиферативные изменения в суставах.

В январе 2011 г. девочка повторно планово госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН. При

поступлении обращали на себя внимание выраженная утренняя скованность продолжительностью до 100 мин, полиартикулярный суставной синдром со значительным ограничением движений в коленных, тазобедренных, голеностопных, локтевых, плечевых и межфаланговых суставах кистей, а также шейном отделе позвоночника и челюстно-височных сочленениях.

Анализ истории болезни пациентки свидетельствовал о хорошей положительной динамике системных проявлений и лабораторных показателей на фоне терапии ритуксимабом и недостаточной эффективности его в отношении суставного синдрома. Перед нами стояла очень сложная задача: с одной стороны, были использованы и оказались недостаточно эффективными практически все основные схемы терапии системного варианта ЮРА. Проводить третий курс лечения ритуксимабом мы посчитали нецелесообразным в связи с отсутствием на данный момент системных проявлений и наличием нормальных лабораторных показателей, а также с учетом возможного риска инфекционных осложнений [21]. При этом мы хотели избежать назначения глюкокортикоидов для внутривенного, перорального и внутрисуставного введения. С другой стороны, первый ответ на терапию инфликсимабом свидетельствовал о том, что больная чувствительна к ингибиторам ФНО α . Вторичная неэффективность к химерным моноклональным антителам ФНО α развивается в связи с появлением нейтрализующих антител [18]. Учитывая первый ответ больной на ингибитор ФНО α и наш предыдущий опыт переключения с одного блокатора на другой [22], было принято решение о назначении второго ингибитора ФНО α , к которому не синтезируются нейтрализующие антитела. Таким препаратом стал этанерцепт (Энбрел).

Этанерцепт представляет собой комбинированный препарат, состоящий из 2 компонентов — Fc-фрагмента IgG человека и рекомбинантных димерных форм растворимых ФНО рецепторов-p75 [23]. Этанерцепт на 100% состоит из человеческого белка, что отличает его от инфликсимаба, который содержит 25% мышиного белка [24].

Эффективность монотерапии этанерцептом и его комбинации с метотрексатом была показана в открытых нерандомизированных и рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых с ревматоидным артритом и детей с ЮРА [23–29]. В одном из исследований проводилась оценка эффективности этанерцепта у 164 детей с различными вариантами ЮРА, из них у 45 (27%) — с системным вариантом, у 63 (38%) — с серонегативным полиартритом, у 31 (19%) — с олигоартритом. Как показали результаты исследования, 30% улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) было отмечено через 3 мес терапии этанерцептом. Клинико-лабораторная ремиссия зарегистрирована у 59 (36%) пациентов с поли- и олигоартритом. Наименее эффективной терапия этанерцептом была у больных с системным вариантом болезни, что отражает общую статистику эффективности ингибиторов ФНО α [26].

В исследовании, включавшем 40 пациентов с ЮРА, оценивалось влияние этанерцепта на прогрессирование

костно-хрящевой деструкции [27]. Результаты исследования показали, что 30, 50 и 70% улучшение по педиатрическим критериям АКР было зафиксировано у 77, 72 и 50% пациентов, соответственно. Кроме того, среднее изменение костно-запястного индекса Познански через 1 год от начала терапии составило +0,3, что свидетельствует о потенциальной способности этанерцепта замедлять костно-хрящевую деструкцию.

Одно из самых длительных исследований по оценке безопасности и эффективности терапии этанерцептом у пациентов с ЮРА проводилось на протяжении 8 лет [28]. В исследование вошло 69 больных, из них 42 получали терапию этанерцептом в течение 4 лет, 26 — в течение 8 лет. У 100% пациентов было зарегистрировано 70% улучшение по педиатрическим критериям АКР через 8 лет терапии. Случаев туберкулеза, оппортунистических инфекций, онкологических заболеваний, лимфом, системной красной волчанки, демиелинизирующих заболеваний и смерти не отмечалось. Таким образом, на протяжении 8 лет терапии этанерцептом допустимое число нежелательных реакций не повышалось, а клиническое улучшение сохранялось у всех пациентов, продолжавших лечение.

Исследования эффективности этанерцепта при системном варианте юношеского артрита немного. Этанерцепт применялся в сочетании с глюкокортикоидами для перорального приема и метотрексатом. Результаты немногочисленных исследований показали, что этанерцепт снижает активность суставного синдрома практически у всех пациентов, но в большинстве случаев продолжают рецидивировать системные проявления [29–31].

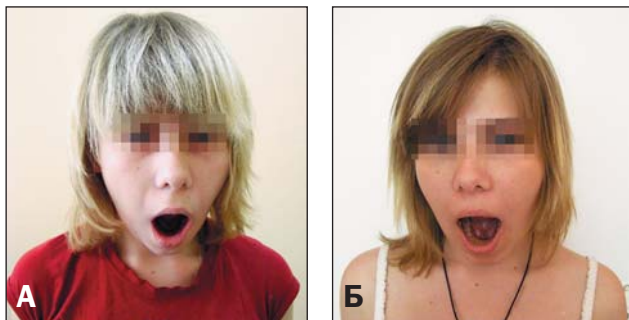
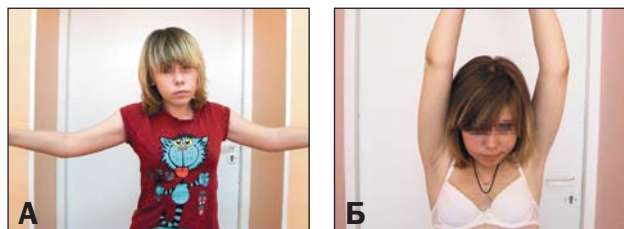
Учитывая положительные результаты клинических исследований эффективности и безопасности этанерцепта у детей, пациентке Н. была начата терапия препаратом в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение в виде подкожных инъекций 2 раза в нед. Назначение препарата было одобрено локальным Этическим комитетом НЦЗД РАМН. Девочка подписала информированное согласие на применение препарата. До начала лечения было проведено полное обследование с целью исключения активного и латентного туберкулеза (проведена реакция Манту, Диаскинтест и компьютерная томография органов грудной клетки).

До начала терапии этанерцептом состояние девочки расценивалось как тяжелое: отмечалась длительная (в течение 100 мин) утренняя скованность, слабость, артралгии, выраженные боли в тазобедренных суставах в ночные часы, ребенок самостоятельно не мог встать с постели (табл.). На момент поступления в стационар у ребенка зафиксирован активный полиартрит (рис. 1 А); экссудативно-пролиферативные изменения отмечались в височно-нижнечелюстных сочленениях (рис. 2 А), шейном отделе позвоночника (рис. 3 А), плечевых (рис. 4 А), локтевых, коленных, голеностопных (рис. 5 А), межфаланговых суставах кистей (см. табл.). Во всех группах суставов — выраженная болезненность и ограничение функциональной активности. В локтевых суставах сформировались сгибательные контрактуры (см. рис. 4 А). У ребенка отмечалось ограничение функциональной активности: уши, лопатки и плечи кистями рук не доста-

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии этанерцептом у больной Н.

Показатель	До терапии этанерцептом	Через 4 нед от начала терапии	Через 12 нед от начала терапии	Через 24 нед от начала терапии
Длительность утренней скованности, мин	100	0	0	0
Число болезненных суставов, абс.	23	4	0	0
Число суставов с экссудацией, абс.	20	5	0	0
Число суставов с ограничением функции, абс.	23	10	5	3
Индекс боли Ричи, баллы	46	4	0	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка врача), баллы	90	40	21	10
Активность заболевания по ВАШ (оценка родителей), баллы	75	30	12	5
Индекс качества жизни CHAQ, баллы	2,5	1,1	0,8	0
СОЭ, мм/ч	30	12	8	10
Нв, г/л	123	119	129	121
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,0	4,3	4,1	4,1
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	444	264	298	334
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	9,8	8,4	7,3	10,7
СРБ, мг% (норма < 5 мг%)	< 1,0	1,8	< 1,0	< 1,0

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (минимально возможное значение — 0, максимально — 100 баллов), CHAQ (Children Health Assessment Questionnaire) — модифицированный опросник оценки здоровья детей (минимальное возможное значение — 0, максимальное — 3 балла).

Рис. 1. Общий вид больной до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом**Рис. 2.** Функциональная способность височно-нижнечелюстных суставов до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом**Рис. 3.** Функциональная способность шейного отдела позвоночника до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом**Рис. 4.** Функциональная способность плечевых суставов до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом**Рис. 5.** Экссудативно-пролиферативные изменения в голеностопных суставах до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом

Энбрел

ИСПОЛНЯЕТ ЖЕЛАНИЯ

детей с ювенильным артритом



Единственный генно-инженерный биологический препарат в России
для терапии ювенильного идиопатического полиартрита у детей с 4-х лет
при неэффективности или непереносимости метотрексата¹⁻⁵

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел (лиофилизат), утверждена РЗН 23.07.2009 г., рег. уд. ЛСР-006031/09 от 23.07.2009 г. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ремикейд, зарегистрирован в РФ в 2001 г., рег. уд. П №012948/01
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Хумира, зарегистрирован в РФ 29.12.06 г., рег. уд. ЛС-002422 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Мабтера, зарегистрирован в РФ 08.12.06 г., рег. уд. П №013127/01 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Актемра, зарегистрирован в РФ 16.04.09 г., рег. уд. ЛСР-003012/09

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Один флакон с лиофилизатом содержит 25,0 мг этанерцепта. Данная лекарственная форма рекомендована пациентам с массой тела менее 62,5 кг, включая детей. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки, и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО.

Показания к применению: Ювенильный идиопатический полиартрит у детей с 4-х лет, ревматоидный артрит средней и высокой степени тяжести, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз у взрослых и детей с 8 лет.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы; сепсис или риск возникновения сепсиса; активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции (в т.ч. туберкулез); Беременность и период лактации; Детский возраст до 3 лет (растворитель содержит бензиловый спирт).

Меры предосторожности: Больные должны обследоваться на наличие инфекций до назначения Энбрела, в ходе лечения и после окончания курса терапии Энбрелом. Прием Энбрела следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. До назначения Энбрела все больные должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. В случае диагностики активного туберкулеза Энбрел назначаться не должен. Диагноз неактивного туберкулеза предполагает назначение стандартной

противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом.

Способ применения и дозы: Энбрел вводится подкожно. При терапии ювенильного идиопатического артрита доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалами 3-4 дня. По другим показаниям - см. полную информацию в инструкции по применению.

Побочное действие: Очень часто (>1/10): инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи), местные реакции после инъекций (включая кровотечение, образование подкожной гематомы, эритему, зуд, боль, припухлость). Частота и виды побочных реакций у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов с ревматоидным артритом.

Условия хранения: Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Восстановленный раствор хранить во флаконах при температуре от 2 до 8 °С не более 14 суток. Возможно использовать 2 дозы из одного флакона лиофилизата для одного пациента.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США):
Россия, 109147, Москва, Таганская ул., 17-23.
Тел.: (495) 258-5535. Факс: (495) 258-5543.



ENB-10-02

Рис. 6. Улучшение эмоционального состояния на фоне терапии этанерцептом



вала, не ходила, не садилась на корточки, пальцы в кулак не собирала, самостоятельно себя не обслуживала (см. табл.).

28 января 2011 г., продолжая терапию метотрексатом в дозе 20 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно, было начато лечение этанерцептом. Побочных реакций на введение препарата не отмечено. К настоящему моменту больная получает терапию этанерцептом в течение 24 нед. Анализ эффективности этанерцепта показал, что уже на следующий день после первой инъекции значительно уменьшилась выраженность боли в суставах, после второй инъекции сократилась продолжительность утренней скованности, девочка начала легче вставать по утрам после сна. В контрольном клиническом анализе крови через 1 нед от начала терапии нормализовалась СОЭ.

Через 4 нед от начала лечения этанерцептом в состоянии ребенка была отмечена явная положительная динамика: купировалась утренняя скованность (девочке больше не требовалась помощь в самообслуживании с самого утра, движения в суставах стали безболезненными), уменьшились экссудативные изменения, значительно увеличился объем движений во всех группах суставов, уменьшилась выраженность контрактуры в локтевых суставах, выросла общая активность ребенка. Уменьшилось число болезненных суставов, суставов с экссудацией, суставов с ограничением движений (см. табл.). Снизилась активность заболевания, оцененная с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) как врачом, так и родителем пациентки. В клиническом

анализе крови через 4 нед от начала терапии нормализовалась СОЭ (см. табл.).

Положительный эффект сохранился и к 12-й нед от начала лечения (см. табл.). Уменьшились экссудативные изменения в суставах, полностью исчезла утренняя скованность, вырос объем движений во всех пораженных суставах. В клиническом анализе крови — все показатели в нормальных пределах (см. табл.).

В настоящее время больной проводится терапия этанерцептом в течение 24 нед. Через 6 мес от начала лечения купировались воспалительные изменения и увеличился объем движений во всех пораженных суставах — голеностопных, коленных, тазобедренных, плечевых, локтевых, мелких суставах кистей (рис. 1–5 Б). Суставы с активным артритом не выявляются. Девочка полностью себя обслуживает, начала доставать руками лопатки, поднимать руки вверх (см. рис. 4 Б), хорошо собирает пальцы в кулак, свободно ходит на цыпочках, пятках, самостоятельно приседает, достает руками до пола. Нарос объем движений в челюстно-височных сочленениях и шейном отделе позвоночника, улучшилось открывание рта (см. рис. 2 Б), девочке стало легче поворачивать голову в стороны (см. рис. 3 Б). Сохраняется лишь ограничение движений в левом локтевом суставе, но без боли и экссудации за счет пролиферативных изменений.

Эффект терапии также оценивался по педиатрическим критериям АКР. К 4-й нед терапии этанерцептом удалось достичь 30%, к 12-й нед — 50%, а к 24-й нед — 70% улучшения в состоянии здоровья ребенка.

Функциональную активность пациентки определяли по индексу качества жизни в баллах от 0 до 3 (по опроснику CHAQ). До начала терапии этанерцептом оценка по CHAQ составила 2,5 балла. На фоне терапии качество жизни ребенка и ее семьи значительно возросло: оценка по CHAQ через 4 нед составила 1,1 балла, через 12 нед — 0,8; через 24 нед лечения растворимыми ФНО рецепторами — 0 баллов (см. табл.).

Анализ представленного клинического случая демонстрирует очень тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение системного варианта ЮРА, характеризующееся быстрой инвалидизацией, низким уровнем качества жизни, высоким индексом функциональной недостаточности и торпидностью к традиционным иммунодепрессантам и вторичной неэффективностью к химерным моноклональным антителам ФНО α . Девочке было проведено 2 курса терапии антителами к CD20 на В лимфоцитах, что позволило купировать все системные проявления заболевания, снизить лабораторные показатели активности. При этом сохранялись суставы с активным артритом. Подавить активность суставного синдрома удалось лишь благодаря успешному применению растворимых рецепторов к ФНО α — этанерцепта. Уже после первых инъекций препарата у ребенка снизилась активность болезни. Дальнейшее использование этанерцепта обеспечило снижение активности суставного синдрома, уменьшение числа суставов с активным артритом, восстановление функций в большинстве пораженных суставов, снижение лабораторных показателей активности и значительное повышение качества жизни девочки и ее семьи (рис. 6).

Заключение

Анализ терапевтической эффективности этанерцепта у девочки, длительно болеющей системным ЮРА, резистентным к стандартной противоревматической и био-

логической терапии, показал, что включение препарата в схему лечения этого варианта болезни (при отсутствии системных проявлений) может позволить индуцировать развитие клинко-лабораторной ремиссии заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Horneff G. Juvenile arthritides // J. Rheumatol. — 2010; 69 (8): 719–736.
2. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под общей ред. А. А. Баранова. — М., 2007. — С. 325–339.
3. Баранов А. А. Педиатрия. Клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 387–420.
4. Cassidy J. T., Petty R. E., Laxer R. M., Lindsley C. B. Textbook of pediatric rheumatology. 6 th ed. — Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. — 794 p.
5. Lomater C., Gerloni V., Gattinara M. et al. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years // J. Rheumatol. — 2000; 27: 491–496.
6. Алексеева Е. И., Шахбазян И. Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита / Серия Аутоиммунные заболевания № 5. — М., 2002. — 127 с.
7. Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // Med. Monatsschr. Pharm. — 2008; 31: 326–336.
8. Насонов Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов // Терапевтический архив. — 2007; 5: 5–8.
9. Kuek A., Hazleman B. L., Ostor A. J. K. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution // Postgrad. Med. J. — 2007; 83: 251–269.
10. Takeuchi T. Indications for and use of biologics in early rheumatoid arthritis based on the evidence // Nippon Rinsho. — 2009; 67 (5): 1043–1049.
11. Zhang Z., Bridges S. L. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes // Rheum. Dis. Clin. North. Am. — 2001; 27: 335–353.
12. Minden K., Niewerth M., Listing J. et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis. Rheum. — 2002; 46: 2392–2401.
13. Foster H. E., Marshall N., Myers A. et al. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study // Arthritis Rheum. — 2003; 48: 767–775.
14. El-Gabalawy H. S., Lipsky P. E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? // Arthritis Res. — 2004; 4 (Suppl. 2): P. 297–301.
15. Woo P., Wilkinson N., Prieur A. M. et al. Open label phase 2 trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement // Arthritis Res Ther. — 2005; 7: 1281–1288.
16. Woo P. The cytokine network in juvenile chronic arthritis // Rheum. Dis. Clin. North. Am. — 1997; 23 (3): 491–498.
17. Алексеева Е. И., Алексеева А. М., Валиева С. И. и др. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели

- активности при различных вариантах юношеского артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (2): 42–54.
18. Алексеева Е. И., Григорьева А. А., Денисова Р. В. Причины развития резистентности к ингибиторам ФНО α и пути ее преодоления // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (6): 42–47.
19. Бзарова Т. М., Алексеева Е. И., Петеркова В. А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (5): 13–18.
20. Kimura Y., Pinho P., Walco G. et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 2005; 32 (5): 935–942.
21. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М. и др. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (5): 51–57.
22. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Денисова Р. В. Перспективы применения растворимых рецепторов к ФНО α в терапии ювенильных артритов // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (5): 51–57.
23. Moreland L. W., Schiff M. H., Baumgarthner S. W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis // Ann. Int. Med. — 1999; 130: 478–486.
24. Moreland L. W., Scott M. D., Baumgarther W. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein // N. Engl. J. Med. — 1997; 337: 141–147.
25. Prince F. H., Twilt M., Ten Cate R. et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in JIA: the Dutch national register // Ann. Rheum. Dis. — 2008; 68 (5): 635–641.
26. Horneff G., De Bock F., Foeldvari I. et al. Safety and efficacy of combination of Etanercept and Methotrexate compared to treatment with Etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA Registry // Ann. Rheum. Dis. — 2008; 68 (4): 519–525.
27. Nielsen S., Ruperto N., Gerloni V. et al. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 2008; 26 (4): 688–692.
28. Lovell D. J., Reiff A., Ilowite N. T. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2008; 58 (5): 1496–1504.
29. Robinson R. F., Nahata M. C., Hayes J. R. et al. Quality-of-Life Measurements in Juvenile Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Etanercept // Clin. Drug Investig. — 2003; 23 (8): 511–518.
30. Russo R. A., Katsicas M. M., Zelazko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 2002; 20 (5): 723–726.
31. Quartier P., Taupin P., Bourdeaut F. et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type // Arthritis Rheum. — 2003; 48 (4): 1093–1101.

Р.В. Денисова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Человеческие моноклональные антитела к ФНО α : новые возможности в лечении ювенильного идиопатического артрита

Контактная информация:

Денисова Рина Валериановна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94, e-mail: denisovarv@yandex.ru

Статья поступила: 06.06.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье представлено успешное применение препарата человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО) α — адалимумаба при тяжелом течении ювенильного анкилозирующего спондилита, характеризующегося неэффективностью стандартной противоревматической терапии и вторичной резистентностью к химерным антителам к ФНО α . Лечение адалимумабом в короткие сроки обеспечило преодоление вторичной неэффективности инфликсимаба, быстрое снижение активности болезни, восстановление функции периферических суставов, повышение качества жизни пациента. Препарат предотвратил неуклонно прогрессирующую инвалидизацию больного и индуцировал развитие клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

Ключевые слова: дети, ювенильный анкилозирующий спондилит, адалимумаб, лечение.

150

Ювенильный идиопатический артрит — артрит неустановленной причины, длительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов. По критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) выделяют несколько вариантов ювенильного идиопатического артрита. Одним из них является энтезитный артрит, который по классификации Европейской лиги против ревматизма (EULAR) соответствует ювенильному анкилозирующему спондилиту.

Ювенильный анкилозирующий спондилит (ЮАС) — хроническое воспалительное заболевание периферических

суставов, сухожильно-связочного аппарата и позвоночника, начинающееся до 16-летнего возраста и характеризующееся преимущественной заболеваемостью лиц мужского пола, тенденцией к семейной агрегации и ассоциацией с HLA-B27. Лечение ЮАС — сложная проблема детской ревматологии. Лекарственные препараты, традиционно используемые для лечения ювенильного артрита, неэффективны или малоэффективны при ЮАС [1]. Большинство иммунодепрессантов не оказывают селективного действия на иммунную систему и не устраняют звено в патогенетической цепи ювенильного спондилита. Следствием этого становится неуклон-

R.V. Denisova¹, E.I. Alekseeva^{1, 2}

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Human monoclonal antibodies to TNF α : new opportunities in treatment of juvenile idiopathic spondylitis

This article contains an example of a successful clinical use of human monoclonal antibodies to tumor necrosis factor (TNF) α — adalimumab in patients with severe juvenile idiopathic spondylitis, characterized by resistance to standard antirheumatic treatment and secondary resistance to recombinant (chimeric) antibodies to TNF α . Adalimumab treatment in a short time has helped to overcome secondary ineffectiveness of infliximab treatment, to rapidly decrease the activity of the disease, to reach functional improvement of peripheral joints, to improve patient's quality of life. The aforesaid medication has stopped steady progression of further incapacitation of the patient and has evoked clinical remission of the disease.

Key words: children, juvenile idiopathic spondylitis, adalimumab, treatment.

ное прогрессирование заболевания, быстрое развитие деструкции суставов, инвалидизация пациентов и значительное снижение их качества жизни. В ряде случаев применение иммунодепрессантов сопровождается развитием тяжелых нежелательных явлений.

Таким образом, внедрение в практику новых лекарственных препаратов для лечения ЮАС весьма актуально. Такими препаратами являются блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО) α , полученные генно-инженерным путем. Это наглядно иллюстрирует представленный клинический случай.

Больной Р., возраст 16 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с июня 2009 г. Мальчик родился от первой беременности, протекавшей физиологически. Роды срочные, со стимуляцией. Масса при рождении составила 3200 г, длина тела — 50 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Ребенок приложен к груди в первые сутки. На грудном вскармливании находился до возраста 6 мес, на смешанном — до 1 года. Реакций при введении прикорма не отмечалось. Раннее физическое и психомоторное развитие мальчика соответствовало возрасту. До возраста 10 лет вакцинация проводилась согласно Национальному календарю профилактических прививок. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции (ОРИ) 2–3 раза в год, из детских инфекций — ветряная оспа. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Ребенок заболел в январе 2005 г. (в возрасте 10 лет), когда у него возникла припухлость правого коленного и левого голеностопного суставов. Через несколько дней мальчик стал предъявлять жалобы на утреннюю скованность, начались подъемы температуры тела до 38°C в утренние часы, появилась припухлость левого коленного и правого голеностопного суставов.

В феврале 2005 г. больной был госпитализирован в кардиоревматологическое отделение стационара по месту жительства в тяжелом состоянии. Отмечались ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных цифр, экссудативные изменения в коленных и голеностопных суставах, выраженная болезненность и ограничение движения в них. В клиническом анализе крови были выявлены лейкоцитоз до $17 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ до 56 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — резко положительный С-реактивный белок (СРБ ++++). В ходе проведенного обследования у пациента было исключено течение инфекционного и онкогематологического процессов. Установлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит, аллергосептический вариант». Мальчику назначались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), проводилась внутривенная терапия метилпреднизолоном, инфузии иммуноглобулина человеческого нормального, внутрисуставное введение гидрокортизона в сочетании с циклофосфамидом (4 инъекции). Отсутствие эффекта от указанной терапии явилось основанием для назначения больному преднизолона для перорального приема в суточной дозе 30 мг (около 1 мг/кг массы тела). На фоне приема глюкокортикоидов прекратились подъемы температуры, купировались воспалительные изменения в поражен-

ных суставах, восстановился объем движений в них, нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Пациент был выписан под наблюдение детского ревматолога с рекомендациями постепенного снижения дозы преднизолона для перорального приема до поддерживающей.

Вследствие развития побочных эффектов глюкокортикоидной терапии родители пациента в короткие сроки (в течение 3 мес) самостоятельно полностью отменили преднизолон. В период 2005–2007 гг. ребенок «лечился» у представителей нетрадиционной медицины, у ревматолога не наблюдался.

Состояние мальчика ухудшилось в ноябре 2007 г.: после перенесенной ОРИ вновь появились экссудативные изменения в коленных и голеностопных суставах, болезненность и ограничение движения в них. Ребенка беспокоили утренняя скованность продолжительностью до 120 мин, боль при движении в грудном и поясничном отделах позвоночника, подъемы температуры тела до фебрильных цифр. Пациент был госпитализирован в ревматологическое отделение одной из московских клиник. При проведении лабораторного обследования в клиническом анализе крови: лейкоцитоз — до $18 \times 10^9/\text{л}$, увеличение СОЭ — до 66 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — положительный СРБ (+++), сывороточный уровень ревматоидного фактора соответствовал нормативным значениям. В связи с тяжестью состояния больному проводилась внутривенная терапия метилпреднизолоном и внутрисуставные инъекции триамцинолона. В связи с отсутствием стойкого эффекта от указанной терапии ребенку были назначены метилпреднизолон для перорального приема в суточной дозе 16 мг (~0,7 мг/кг массы тела) и метотрексат в дозе 15 мг/м² стандартной поверхности тела в неделю. На фоне лечения состояние пациента несколько улучшилось: купировалась лихорадка, вырос объем движений в суставах, однако полностью купировать активность суставного синдрома не удалось — сохранялись периодические жалобы на боли при движении в спине и суставах, утреннюю скованность длительностью до 60 мин, что требовало периодического приема НПВП. После выписки из стационара проводилось постепенное снижение дозы метилпреднизолона. В мае 2009 г. доза препарата составила 7 мг/сут (0,3 мг/кг массы тела). В июне 2009 г. после инсоляции у больного развилось тяжелое обострение болезни: повысилась температура тела до фебрильных цифр, увеличилось число суставов с активным артритом (суставной синдром вновь стал носить полиартикулярный характер), неуклонно нарастала степень инвалидизации и снижение качества жизни. В июле 2009 г. (на 4-й год от начала болезни) для определения тактики дальнейшего лечения ребенок поступил в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

При поступлении в клинику состояние пациента расценено как тяжелое: отмечались ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных цифр, выраженная боль при движении в позвоночнике и суставах, продолжительность утренней скованности составляла 4–5 ч. Наблюдались симптомы интоксикации (бледность кожных покровов, «тени» под глазами), пациент был эмоционально пода-

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии адалимумабом у больного Р.

Показатель	Июль 2009 г.	Сентябрь 2009 г.	Апрель 2010 г.	Май 2010 г.	Июль 2010 г.	Апрель 2011 г.
	До назначения инфликсимаба	Через 6 нед терапии инфликсимабом	До назначения адалимумаба	Через 2 нед терапии адалимумабом	Через 8 нед терапии адалимумабом	Через 54 нед терапии адалимумабом
Длительность утренней скованности, мин	300	0	360	0	0	0
Число суставов с активным артритом	11	1	13	9	0	0
Число суставов с ограничением функции	9	1	11	9	0	0
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	10	2	10	5	0	0
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	2,2	0,75	3,0	1,6	0,2	0
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,0	4,2	3,8	4,52	4,4	4,66
Гемоглобин, г/л	103	112	98	104	118	128
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	11,9	8,5	13,3	10,51	8,9	7,72
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	438	300	523	404	347	276
СОЭ, мм/ч	45	15	55	37	10	7
СРБ, мг/л (норма < 5 мг/л)	24	4,5	100	35	3	1

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала; CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) — опросник для оценки качества жизни детей.

влен. Суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением шейного отдела позвоночника, коленных, тазобедренных, голеностопных суставов; движения в них ограничены и резко болезненны. У больного также определялись множественные энтезопатии и ригидность позвоночника в грудном и поясничном отделах: проба Томаера составила 32 см (норма < 20), симптом Отта — 3 см (норма > 5 см), тест Шобера — 10 см (норма > 15 см). Показатели лабораторных исследований соответствовали III степени воспалительной активности заболевания (табл.). По данным рентгенологического исследования пораженных суставов были выявлены единичные эрозии костной ткани, по результатам компьютерной томографии илеосакральных сочленений — признаки двустороннего сакроилеита. При иммуногенетическом обследовании обнаружен В27 антиген главного комплекса гистосовместимости. На основании клинической картины и данных лабораторно-инструментальных исследований диагноз «Юношеский анкилозирующий спондилит» (согласно МКБ-10–M08.1) не вызывал сомнений. В пользу диагноза свидетельствовали следующие данные: преимущественное поражение суставов нижних конечностей, двусторонний сакроилеит, ригидность и энтезопатии позвоночника, наличие HLA B27 антигена.

Учитывая агрессивное, неуклонно прогрессирующее течение заболевания, с целью предотвращения дальнейших деструктивных изменений в суставах, повышения функционального статуса и качества жизни пациенту начата терапия химерными моноклональными антителами к ФНО α — препаратом инфликсимаб. Назначение пре-

парата было одобрено Ученым Советом, а также локальным Этическим и Формулярным комитетами Научного центра здоровья детей РАМН. Пациент и его родители заполнили информированное согласие на применение инфликсимаба. С целью исключения туберкулеза перед началом терапии инфликсимабом больному были проведены реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки. По данным компьютерной томографии, очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено, реакция Манту — отрицательная. После исключения специфического процесса начата терапия инфликсимабом, при этом терапия метотрексатом продолжена в прежней дозе (15 мг/м² стандартной поверхности тела в нед).

На фоне лечения инфликсимабом состояние мальчика быстро и значительно улучшилось: уже после первой инфузии препарата прекратились подъемы температуры тела, значительно уменьшилась припухлость пораженных суставов, вырос объем движений в них, полностью купировался болевой синдром и скованность. К 6-й нед терапии нормализовались лабораторные показатели активности болезни, полностью исчезли воспалительные изменения в коленных суставах, восстановился объем движений в них, однако сохранялись умеренные проявления ахиллобурсита (см. табл.).

Пациенту Р. были проведены 5 введений инфликсимаба без нежелательных явлений. Через 2 нед после 5-го введения препарата состояние мальчика вновь ухудшилось: возобновились подъемы температуры тела, появились утренняя скованность и островоспалительные измене-

Рис. 1. Общий вид больного до начала (А) и через 12 мес (Б) терапии адалимумабом



Рис. 2. Воспалительные изменения в голеностопных суставах до начала (А) и на фоне терапии (Б) адалимумабом



Рис. 3. Воспалительные изменения в коленных суставах до начала (А) и на фоне терапии (Б) адалимумабом



Рис. 4. Функциональная способность тазобедренных суставов до начала (А) и на фоне терапии (Б) адалимумабом



Рис. 5. Функциональная способность суставов рук до начала (А) и на фоне терапии (Б) адалимумабом



ния в суставах, повысились лабораторные показатели активности болезни. Все свидетельствовало о развитии вторичной резистентности к химерным моноклональным антителам к ФНО α и послужило основанием для отмены инфликсимаба.

В апреле 2010 г. пациент вновь госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН. Состояние мальчика расценивалось как тяжелое. Ребенок был истощен, обращал внимание резкий дефицит массы тела. Отмечалась длительная (в течение 6 ч) утренняя скованность, ежедневные подъемы температура тела до фебрильных цифр, слабость, артралгии. Пациента беспокоили выраженные боли в позвоночнике и суставах, ребенок самостоятельно не мог встать с постели, не ходил, себя не обслуживал и нуждался в постоянной помощи матери. Суставной синдром носил полиартикулярный характер с преимущественным поражением суставов нижних конечностей. Отмечались выраженные экссудативно-пролиферативные изменения в коленных и голеностопных суставах с резким ограничением их функции, затруднены разведение и ротация в тазобедренных

суставах. В коленных и локтевых суставах сформировались сгибательные контрактуры. Обращали внимание ахиллобурситы, ригидность позвоночника, множественные энтезопатии (рис. 1–5 А). При обследовании в клиническом анализе крови: СОЭ повышена до 55 мм/ч; в иммунологическом анализе крови: концентрация СРБ превышала 20 нормативных значений (см. табл.). При проведении компьютерной томографии илиосакральных сочленений выявлено прогрессирование деструктивных изменений, что соответствовало 2-й рентгенологической стадии болезни.

Анализ истории заболевания больного Р. свидетельствовал о неэффективности противоревматической терапии, включавшей глюкокортикоиды для внутривенного, внутрисуставного и перорального приема, НПВП, метотрексат и блокатор ФНО α — инфликсимаб. В то же время тяжелое состояние пациента требовало активной терапевтической тактики. Перед сотрудниками клиники стояла сложная задача. С одной стороны, были использованы и оказались неэффективными практически все основные схемы терапии юношеского анкилозирующего

Рис. 6. Улучшение эмоционального фона в условиях терапии адалимумабом



спондилита (мы хотели избежать повторного назначения глюкокортикоидов для внутривенного, внутрисуставного введения и повышения дозы перорального метилпреднизолона, так как первоначальное его назначение не предотвратило развитие инвалидизации и вызвало тяжелые побочные эффекты). С другой стороны, ответ на терапию инфликсимабом свидетельствовал о том, что больной чувствителен к ингибиторам ФНО α . Вторичная неэффективность к химерным моноклональным антителам к ФНО α развивается в связи с появлением нейтрализующих антител [2]. Учитывая первый ответ пациента на ингибитор ФНО α и наш предыдущий опыт переключения с одного блокатора ФНО α на другой [3], было принято решение о назначении второго ингибитора ФНО α — препарата адалимумаб (Хумира), к которому нейтрализующие антитела не синтезируются.

Адалимумаб — генно-инженерное моноклональное антитело к ключевому провоспалительному цитокину — ФНО α , полностью состоит из человеческого белка. Препарат блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО α . В настоящее время адалимумаб зарегистрирован в США и стра-

нах Европы для лечения ювенильного идиопатического артрита с возраста 4 лет. В Российской Федерации препарат зарегистрирован для лечения ювенильного идиопатического артрита у детей с возраста 13 лет.

В мире имеется большой положительный опыт применения адалимумаба для лечения анкилозирующего спондилоартрита на основании данных. Первое исследование эффективности и безопасности адалимумаба у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом (ATLAS) показало высокую эффективность препарата по сравнению с плацебо [4]. У 94 из 208 пациентов (45,2%) было зарегистрировано 50% улучшение индекса активности болезни (BASDAI) по сравнению с 17 из 107 (15,9%) больных, получавших плацебо ($p < 0,001$). Статистически значимые различия между группами выявлены по всем критериям международной рабочей группы ASAS (ASsessment in Ankylosing Spondylitis). В результате проведенного исследования критериям неполной ремиссии соответствовали 22,1% больных, лечившихся адалимумабом, и лишь 5,6% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). По частоте возникновения инфекционных осложнений статистически значимых различий между сравниваемыми группами не обнаружено. В рамках данного исследования также проводилась оценка показателей качества жизни с помощью опросника SF-36. У пациентов, лечившихся адалимумабом, было выявлено повышение качества жизни по всем шкалам опросника в сравнении с больными, получавшими плацебо ($p < 0,001$) [5, 6]. В течение 2 последующих лет в исследовании ATLAS адалимумаб продолжали получать 255 из 311 (82%) пациентов. У 64,5 и 50,6% больных было зарегистрировано 20 и 40% улучшение по критериям ASAS, а у 33,5% — неполная ремиссия. Значение индекса BASDAI уменьшилось с 6,3 до 2,4, а индекса BASFI — с 5,2 до 2,9 ($p < 0,001$). За время наблюдения случаев туберкулеза и демиелинизирующих заболеваний не выявлено [7].

В другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучалось влияние адалимумаба на процесс деструкции позвоночника и илеосакральных сочленений у больных анкилозирующим спондилоартритом с аксиальными проявлениями. Контрольные МРТ исследования выявили торможение процессов костно-хрящевой деструкции у 84 пациентов, лечившихся адалимумабом, по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) [8].

Вызывает интерес высокая терапевтическая эффективность адалимумаба у пациентов с полным анкилозом позвоночника по критериям ASAS [9].

Последние публикации демонстрируют высокую эффективность и хороший профиль безопасности адалимумаба у большого числа пациентов с анкилозирующим спондилоартритом [10–14]. В то же время в доступной литературе мало статей, посвященных изучению эффективности адалимумаба при ювенильном анкилозирующем спондилите. Единичные наблюдения показывают высокую эффективность препарата у данного контингента больных [15].

Адалимумаб больному Р. был назначен в традиционной дозе — 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. Назначение препарата было одобрено Ученым Советом, локальным Этическим и Формулярным комитетами Научного центра



здоровья детей РАМН. Ученый Совет НЦЗД разрешил применение препарата адалимумаб у детей с ювенильным артритом в ревматологическом отделении НЦЗД. Пациент и его родители подписали информированное согласие на применение препарата. С целью исключения туберкулеза перед назначением адалимумаба больному повторно была проведена компьютерная томография органов грудной клетки и реакция Манту. Данных за специфический процесс получено не было.

Анализ темпов развития терапевтического эффекта адалимумаба показал, что уже после первого введения препарата мальчик стал более активным, купировалась лихорадка; через 2 нед лечения исчезла утренняя скованность, артралгии и энтезопатии (см. табл.); к 6-й нед полностью купировались экссудативные изменения в пораженных суставах, вырос объем движений в них (рис. 1–5 Б); через 4 нед нормализовались лабораторные показатели активности заболевания; через 8 нед зарегистрировано состояние неактивной болезни. Лечение адалимумабом также оказало позитивное влияние на качество жизни больного, улучшило физическую активность и эмоциональное состояние (рис. 6). Оценка качества жизни пациента на фоне лечения адалимумабом приблизилась к показателю качества жизни практически здоровых сверстников.

Пациент продолжает лечиться адалимумабом в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю в поликлинических

условиях по месту жительства. К настоящему времени длительность терапии составляет 54 нед. Единственное нежелательное явление терапии — жжение в месте инъекции в течение нескольких минут после введения препарата. Доза метилпреднизолона снижена до 2 мг/сут, полностью отменены НПВП. На фоне лечения адалимумабом у ребенка развилась клинико-лабораторная ремиссия.

Заключение

Анализ представленного клинического случая демонстрирует тяжелое, быстро прогрессирующее течение ЮАС, характеризующееся полиартикулярным поражением суставов, развитием двустороннего сакроилеита, быстрой инвалидизацией, низким качеством жизни и развитием вторичной резистентности к химерным моноклональным антителам к ФНО α . Терапия адалимумабом позволила преодолеть резистентность к химерным антителам, обеспечила полное восстановление функции во всех пораженных суставах, нормализацию лабораторных показателей активности болезни, ремиссию болезни и повышение качества жизни в короткие сроки. Необходимо отметить отсутствие серьезных нежелательных явлений на введение препарата. Полученные результаты свидетельствуют о том, что выбор препарата был правильным, и еще раз подтверждают высокую эффективность адалимумаба для лечения ЮАС, торпидного к традиционной противоревматической терапии и резистентного к химерным антителам к ФНО α .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Textbook of paediatric rheumatology / Cassidy J., Petty R., eds. 5th ed. — Elsevier Saunders, 2005.
2. Алексеева Е.И., Григорьева А.А., Денисова Р.В. Причины развития резистентности к ингибиторам ФНО α и пути ее преодоления // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (6): 42–47.
3. Алексеева Е.И., Лисицин А.О., Карагулян Н.А. Адалимумаб: новые возможности лечения ювенильных артритов // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (3): 88–94.
4. Van der Heijde D., Kivitz A., Schiff M. H. et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis // Arthritis Rheum. — 2006; 54 (7): 2136–2146.
5. Davis J. C., Revicki D., van der Heijde D. M. et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study // Arthritis Rheum. — 2007; 57: 1050–1057.
6. Revicki D. A., Luo M. P. et al. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS) // J. Rheumatol. — 2008; 35 (7): 1346–1353.
7. Van der Heijde D., Schiff M. H., Sieper J. et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (6): 922–929.
8. Lambert R. G., Salonen D. et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // Arthritis Rheum. — 2007; 56 (12): 4005–4014.
9. Van der Heijde D., Pangan A. L., Schiff M. H. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis // Ann. Rheum. Dis. — 2008; 67 (9): 1218–1221.
10. Rudwaleit M., Claudepierre P., Kron M. et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with ankylosing spondylitis associated with enthesitis and peripheral arthritis // Arthritis Res. Ther. — 2010; 12 (2): 43.
11. Van der Heijde D., Salonen D., Weissman B. N., Landewe R. et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years // Arthritis Res. Ther. — 2009; 11 (4): 127.
12. Van der Heijde D. M., Revicki D. A. et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis // Arthritis Res. Ther. — 2009; 11 (4): 124.
13. Rudwaleit M., Claudepierre P. J. et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis // Rheumatol. — 2009; 36 (4): 801–808.
14. Rudwaleit M., Olivieri I., Boki K. A. Adalimumab is effective and well tolerated in treating patients with ankylosing spondylitis who have advanced spinal fusion // Rheumatology (Oxford). — 2009; 48 (5): 551–557.
15. Sulpice M., Deslandre C. J., Quartier P. Efficacy and safety of TNF α antagonist therapy in patients with juvenile spondyloarthropathies // Joint Bone Spine. — 2009; 76 (1): 24–27.

Л.А. Балыкова¹, Н.В. Ивянская², Т.И. Корнилова², А.В. Балыкова¹

¹ Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск

² Мордовская детская республиканская клиническая больница № 2, Саранск

Эффективность инфликсимаба у больной с неблагоприятным течением ювенильного ревматоидного артрита

Контактная информация:

Балыкова Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева

Адрес: 430032, Саранск, ул. Р. Люксембург, д. 15, тел.: (927) 276-10-64, e-mail: larisabalykova@yandex.ru

Статья поступила: 11.05.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье приводятся сведения об агрессивном быстро прогрессирующем течении тяжелого полиартрикулярного варианта ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), резистентного к стандартной иммунодепрессивной терапии. Описано успешное применение генно-инженерного биологического агента инфликсимаба у пациентки со сверхранним (до 6 мес) артритом. Уже после первой инъекции существенно уменьшился болевой синдром, после второй — снизились лабораторные показатели активности болезни, после третьей — полностью купировались экссудативные явления в суставах, утренняя скованность, восстановилась функциональная активность ребенка. Таким образом, к 6 нед лечения достигнута неактивная фаза болезни, полностью восстановлены движения в суставах, отменены нестероидные противовоспалительные средства. Параллельно купированы изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Приведенный пример свидетельствует о высокой эффективности антагониста фактора некроза опухоли α — инфликсимаба у больной с агрессивным течением и маркерами неблагоприятного прогноза на очень ранних стадиях ЮРА, до развития необратимых изменений в суставах.

Ключевые слова: дети, ранний ювенильный ревматоидный артрит, инфликсимаб, лечение.

157

Несмотря на достигнутые за последние 20 лет успехи в лечении ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), проблема сохраняет свою актуальность [1]. Около 40% пациентов остаются нечувствительными даже к самым современным методикам лечения и имеют неудовлет-

ворительное качество жизни [2]. Для достижения цели лечения ревматоидного артрита — ремиссии или минимальной активности болезнь должна быть диагностирована как можно раньше, а лечение начато в дебюте заболевания. При нелеченном хроническом воспалении

L.A. Balykova¹, N.V. Ivyanskaya², T.I. Kornilova², A.V. Balykova¹

¹ N.P. Ogaryov Mordovia State University, Saransk

² Mordovia Children's Republic Clinical Hospital № 2, Saransk

Efficacy of infliximab in patient with unfavorable clinical course of juvenile rheumatoid arthritis

The article presents a case report of aggressive rapidly progressive severe polyarticular juvenile rheumatoid arthritis (JRA) resistant to standard immunosuppressive treatment. Patient with extra-early (up to 6 months) arthritis was successfully treated with genetically engineered biological agent infliximab. Pain decreased significantly after first injection of a drug, the second injection resulted in decrease of laboratory activity, third one completely stopped exudative lesion of joints, morning stiffness, and restored functional activity of a child. Thus, after 6 months the disease was transferred to inactive phase, motions of joints restored, there was no need in nonsteroid anti-inflammatory drugs. Cardiovascular symptoms stopped as well. The case report showed high efficacy of tumor necrotizing factor α blocker infliximab in patients with aggressive clinical course and markers of unfavorable prognosis at very early stages of JRA before irreversible lesions of joints happen.

Key words: children, early juvenile rheumatoid arthritis, infliximab, treatment.

Таблица 1. Факторы риска быстрого прогрессирования ревматоидного артрита

Клинические признаки	Лабораторные признаки
Начало в раннем возрасте Неэффективность терапии 2 базисными препаратами в течение 6 мес Более 3 отеčných суставов Высокий показатель активности DAS (> 4,02) Оценка по шкале HAQ > 4	Повышение СОЭ (> 28 мм/ч) Повышение СРБ (> 0,6 мг%) Признаки эрозии при рентгенографии или магнитно- резонансной томографии (показатель vdH > 2,6)

нарушается «тонкий» процесс регуляции синтеза медиаторов воспаления, что приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, 12, фактора некроза опухоли (ФНО) α , что ведет к необратимому повреждению хрящевой и костной тканей [3]. Длительно существующий ревматоидный артрит значительно увеличивает тяжесть этого повреждения, усугубляет имеющуюся функциональную недостаточность и снижает эффективность терапии [4]. Раннее начало болезнь-модифицирующей и/или биологической терапии, напротив, может остановить прогрессирование процесса и, в ряде случаев, инициировать развитие ремиссии заболевания [5].

Однако, следует заметить, что прогрессирование ревматоидного артрита независимо от длительности болезни индивидуально, вариабельно и, очевидно, генетически детерминировано [6], поэтому крайне важно раннее выявление и максимально активное лечение пациентов с активным прогрессирующим артритом [7]. Считается, что интенсивное лечение взрослых пациентов с ревматоидным артритом должно проводиться сразу после установления диагноза, при наличии следующих факторов неблагоприятного прогноза: раннее начало болезни, значительное увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), симметричная припухлость 20 и более суставов [8]. На основании результатов исследования ASPIRE были предложены 2 модели определения риска быстрого прогрессирования ревматоидного артрита, включающие число пораженных суставов, уровень ревматоидного фактора (РФ) и С-реактивного белка (СРБ)/СОЭ [9]. Результаты исследования BeSt позволили установить, что не только биохимические и иммунологические маркеры (РФ, уровень СРБ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду), но и число эрозий на суставной поверхности хряща являются независимыми и важными факторами прогрессирования ревматоидного артрита [10]. Р. Emery и соавт. (2008) считают, что факторы риска быстрого прогрессирования процесса имеют более половины больных с РА (табл. 1). Именно они в первую очередь нуждаются в ранней комбинированной терапии с использованием не только классических болезнь-модифицирующих средств, но и биологических агентов [11].

С другой стороны, высокий уровень острофазовых показателей (СОЭ, СРБ, сывороточного амилоида А) и провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ 6) обуславливают высокую вероятность развития атерогенных процессов в стенке сосудов и, как следствие, ранних кардиоваску-

лярных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом [12–14], особенно женщин, позитивных по РФ [15]. Безусловно, у детей эти процессы менее выражены, отсутствуют также и многие традиционные сердечно-сосудистые факторы риска. Вместе с тем закономерности формирования атеросклероз-опосредованных состояний при ревматоидном артрите у детей и взрослых имеют много общего [16, 17].

В педиатрической практике выявление пациентов с неблагоприятным прогнозом становится особенно важным еще и потому, что фактически у половины детей с ревматоидным артритом инвалидность развивается в течение 1-го года, у 95% — к концу 2-го года заболевания. По мнению проф. Е.И. Алексеевой (2009), не только системный, но и полиартикулярный вариант ЮРА имеет крайне неблагоприятный прогноз при условии раннего начала болезни (до 5 лет), быстрого (в течение 6 мес) формирования симметричного генерализованного суставного синдрома, непрерывно рецидивирующего течения заболевания, значительного и стойкого повышения СОЭ, концентраций СРБ, IgG и РФ в сыворотке крови, нарастания функциональной недостаточности суставов и ограничения способности к самообслуживанию в течение первых 6–12 мес болезни [18].

Подобное течение заболевания иллюстрирует следующий клинический пример. **Больная С.** наблюдается в Мордовской детской республиканской клинической больнице (МДРКБ) № 2 с ноября 2009 г. Девочка родилась от 1-й беременности, протекавшей на фоне рецидивирующей пиодермии, первых срочных родов. Вес при рождении — 3150 г. Период новорожденности протекал без особенностей. Физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Из перенесенных заболеваний родители отмечают острые респираторные вирусные инфекции, краснуху. Профилактические прививки проведены по календарю. Реакция Манту до 2008 г. — отрицательная, с 2008 г. — гиперемия 6–8 мм. Наследственность отягощена по линии отца: у бабушки — полиартрит, у дяди — хроническая ревматическая болезнь.

Дебют заболевания был зафиксирован в октябре 2009 г. в возрасте 10 лет: у ребенка появились боли, утренняя скованность и ограничения движений в коленных, голеностопных, лучезапястных суставах, мелких суставах кистей. Участковым педиатром назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антибиотик. Эффекта от лечения не получено, в связи с чем в ноябре 2009 г. госпитализирована в отделение кардиоревматологии МДРКБ № 2. Суставной синдром характеризовался тенденцией к прогрессированию: утренняя скованность до 2 ч; припухлость коленных, голеностопных, правого локтевого и плечевого суставов, ограничение движений и болезненность в этих суставах и суставах шейного отдела позвоночника. Периодически у ребенка фиксировались подъемы температуры до субфебрильных цифр без сопутствующих катаральных явлений. При обследовании: повышение лабораторных показателей: СОЭ — 21 мм/ч, СРБ — 13 мг/л (при норме < 6), серомукоид — 0,3 Ед (при норме < 0,22), РФ — 32 МЕ/мл (при норме < 16).

На рентгенограмме кистей от декабря 2009 г. на фоне умеренно выраженного остеопороза отмечаются элементы кистовидной перестройки дистальных метаэпифизов проксимальных фаланг 3 и 4-го пальцев правой кисти. На рентгенограмме коленных, голеностопных суставов, стоп — суставные щели сужены в латеральных отделах коленных суставов, межмыщелковые бугорки незначительно скошены, мягкие ткани уплотнены. В голеностопных суставах щели равномерные. Костная структура головок плюсневых костей изменена за счет участков кистовидной перестройки.

Поставлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, полиартритический вариант, серопозитивный, рентгенологическая стадия 1–2, лабораторная активность 2, нарушение функции суставов 2». Назначены базисная терапия метотрексатом (из расчета 20 мг/м² поверхности тела в неделю), фолиевая кислота, препараты кальция, НПВП. На фоне проводимой терапии состояние ребенка стабилизировалось.

Повторная госпитализация в МДРКБ № 2 — в январе–марте 2010 г. в связи с ухудшением состояния после перенесенной респираторной вирусной инфекции. Состояние при поступлении тяжелое. Отмечались подъемы температуры тела до фебрильных цифр. Выражена бледность кожи, «тени» под глазами, лимфаденопатия, увеличение печени на 1,5 см ниже края реберной дуги. Суставной синдром генерализованный с поражением позвоночника (главным образом, шейного отдела), умеренной припухлостью коленных, голеностопных, лучезапястных, сглаженностью контуров проксимальных межфаланговых суставов 2 и 3-го пальцев левой кисти, проксимальных межфаланговых суставов 1 и 4-го пальцев правой кисти, пястно-фаланговых суставов 3 и 4-го пальцев обеих кистей. Функция голеностопных, коленных, плечевых, локтевых, лучезапястных суставов, мелких суставов кистей и позвоночника резко нарушена. Утренняя скованность — до 3 ч.

Реакция Манту от 15.01.10 с 2 ТЕ — гиперемия 10 мм. Рентгенография органов грудной клетки патологии не выявила. Консультирована фтизиатром. Заключение: тубинфицирована. Консультирована гематологом, проведена костномозговая пункция. Данных о наличии гемобластоза не получено. В анализах крови признаки воспаления: СОЭ — 33 мм/ч, СРБ — 30 мг/л, серомукоид — 0,38 Ед, РФ — 72 МЕ/мл, а также атерогенные «сдвиги»: общий холестерин — 4,9 ммоль/л, α -холестерин — 0,74 ммоль/л (при норме 0,9–1,9 ммоль/л), антиатерогенный аполипопротеин А1 — 92 мг/дл (при норме ≥ 115 мг/дл), триглицериды — 1,89 ммоль/л, коэффициент атерогенности — 3,8 (при норме < 2,5). Тромбоциты — $431,5 \times 10^9$ /л, фактор Виллебранда — 137% (при норме 80–120%).

Учитывая тяжесть состояния и отдельные системные проявления, было решено провести пульс-терапию метотрексатом внутривенно капельно из расчета 45 мг/м² поверхности тела в неделю, № 8. После первых инъекций зафиксировано улучшение, однако после 4-й — очередное обострение в виде повышения температуры до фебрильных цифр, обострение суставного синдрома, вовлечения в процесс тазобедренных суставов, нарастания лабораторных признаков

активности (нейтрофильный лейкоцитоз — до 11×10^9 /л, из них сегментоядерных нейтрофилов — 90%, ускорение СОЭ — до 48 мм/ч), существенного ухудшения функциональной активности и качества жизни ребенка. В связи с этим в феврале 2010 г. в схему лечения введен второй базисный препарат — циклоспорин А (из расчета 4,0 мг/кг в сутки), проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (курсовая доза — 1495 мг). На фоне лечения сохранялись утренняя скованность до 5 ч, подъемы температуры и высокие лабораторные признаки активности болезни (лейкоцитоз — 12×10^9 /л, анемия со снижением уровня гемоглобина до 96 г/л, тромбоцитоз — 412×10^9 /л, увеличение СОЭ до 52 мм/ч, уровня СРБ — до 60 мг/л, РФ — до 96 МЕ/мл). Прогрессировал суставной синдром: девочка на корточки не присаживалась, пробы «домик» (рис. 1), «замок», Томайера не выполняла, пальцы в кулак не собирала, руками до плеч не доставала, в первой половине дня себя не обслуживала, нуждалась в помощи взрослых. Кроме того, было отмечено поражение печени (АЛТ — 78,2 Ед/л при норме < 42, АСТ — 53,7 Ед/л при норме < 37, билирубин — 23 мкмоль/л, альбумины — 43,2%). Выявлены признаки «ревматоидной» кахексии со значительным снижением мышечной массы и относительным увеличением жировой ткани, которая рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных [17].

Рис. 1. Функциональная активность больной С. (11 лет 4 мес) до начала лечения инфликсимабом



Примечание. А — функциональная способность лучезапястных суставов, Б — подвижность шейного отдела позвоночника, В — функциональная способность коленных суставов, Г — проба Томайера.

По данным эхокардиографии: легкая дилатация левого желудочка (конечный диастолический размер — 44 мм, при норме — 40 мм). По результатам суточного мониторинга артериального давления (АД): тенденция к повышению систолического АД в дневное время до 117 ± 21 мм рт. ст. (особенно в утренние часы) и снижению — в ночное время до 66 ± 14 мм рт. ст.; индекс времени гипертензии (процент измерений с повышенным АД) составил 23%, циркадный индекс — 25%, что свидетельствует об избыточном снижении АД в ночные часы. При суточной регистрации ЭКГ: тенденция к повышению частоты сердечных сокращений (109 ± 14 в мин) днем и к брадикардии (70 ± 9 в мин) — ночью, в результате чего отмечено повышение циркадного индекса до 1,45. Выявляемость эпизодов наджелудочкового ритма и синусоватриальной блокады превышала аналогичные показатели у здоровых детей. Кроме того, по данным мониторинга ЭКГ были зарегистрированы метаболические нарушения и признаки электрической нестабильности миокарда (увеличение QTc выше 460 мс в течение 34% времени наблюдения). Данные ультразвукового дуплексного сканирования: толщина комплекса интима-медиа для левой общей сонной артерии — 0,55 мм, для правой — 0,46 мм без изменения структуры сосудистой стенки. Выявленные изменения являются отражением высокой активности процесса и свидетельствуют о возможном риске формирования атеросклероз-опосредованных кардиоваскулярных нарушений в дальнейшем.

Учитывая имеющиеся признаки агрессивного течения заболевания — более 20 активных суставов, значительное увеличение СОЭ, уровней СРБ и РФ, значительное снижение качества жизни (индекс СНАQ — 2,5), неэффективность базисной (в т.ч. комбинированной) противоревматической терапии в течение 4 мес, анатомические изменения в суставах, встала задача смены тактики ведения больной. По рекомендациям EULAR, с учетом ключевой роли ФНО α в патогенезе ревматоидного артрита и его отрицательного влияния на состояние костной и хрящевой тканей [19, 20], для больных с неблагоприятным прогнозом при неэффективности базисных противоревматических препаратов средством первой линии должны быть блокаторы ФНО α .

Среди лекарственных средств этой группы наибольший опыт использования в России имеет инфликсимаб (Ремикейд, MSD, США) — химерные моноклональные антитела к ФНО α . По данным клинических исследований, инфликсимаб оказывает быстрый и выраженный терапевтический эффект при ревматоидном артрите, замедляя прогрессирование анатомической деструкции суставов и индуцируя в некоторых случаях развитие безмедикаментозной ремиссии [21–23]. Исследования по оценке эффективности инфликсимаба при ювенильных артритах охватывают гораздо меньший контингент больных (табл. 2) [24–36]. Самый большой опыт в этой области (172 ребенка, из них 122 — с ювенильным артритом) имеют сотрудники ревматологического отделения НЦЗД во главе с проф. Е.И. Алексеевой. Ими установлена способность инфликсимаба в короткие сроки индуцировать развитие клинико-лабораторной ремиссии у 61–83% пациентов с суставными формами

ЮРА [37, 38]. Единственное многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эффективности инфликсимаба при ювенильных артритах в открытой фазе также показало его преимущество перед метотрексатом: к 52-й нед 50% ответ по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR pedi) был получен у 70% пациентов, а к 204-й нед 30, 50, 70, 90% улучшение и отсутствие активности болезни (ремиссия) — у 44, 40, 33, 24 и 13% детей, соответственно [39, 40].

Мы имеем собственный небольшой опыт использования инфликсимаба (в комбинации с метотрексатом) у детей с тяжелым ЮРА, рефрактерным к стандартной базисной терапии. С 2004 г. нами пролечено 10 детей, среди которых 1 пациент — с системным, 6 — с поли- и 3 — с олигоартикулярным вариантом ЮРА. Средняя длительность болезни составила $5,9 \pm 2,8$ года, анатомическая стадия соответствовала $2,1 \pm 0,2$, лабораторная активность болезни — $2,4 \pm 0,2$ степени, индекс качества жизни СНАQ — $1,95 \pm 1,3$ баллов. Препарат назначался с одобрения локального этического комитета при Мордовском госуниверситете после получения информированного согласия родителей.

Назначение инфликсимаба приводило к быстрому (после 2–3-й инъекции) улучшению общего состояния и уменьшению выраженности болевого синдрома. После 14-й нед лечения у всех пациентов отмечалось уменьшение индекса Ричи, индексов припухлости и болезненности, а также индекса активности DAS28 — с $5,7 \pm 0,9$ до $2,2 \pm 0,3$ против $3,8 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) у пациентов контрольной группы (сопоставимых с обследованными по клинико-лабораторной активности, анатомическому и функциональному классу болезни, но не получавших биологической терапии). После 30-й нед лечения инфликсимабом отмечена практически полная редукция суставного синдрома, восстановление функциональной активности с $3,1 \pm 0,3$ до $1,1 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), тогда как в контрольной группе у 50% больных отмечено обострение заболевания. К 46-й нед наблюдения лечение продолжали получать 9 человек (у одного мальчика с системным вариантом болезни после кратковременного улучшения развилось обострение заболевания, в связи с чем препарат был отменен), из них у 2 достигнута ремиссия/неактивная стадия болезни, у 3–70%, у 3–50% и у 1 (с полиартикулярным вариантом) — 30% улучшение по критериям ACR pedi. При этом максимально выраженный эффект получен у детей с олигоартритом и небольшой (до 2 лет) длительностью заболевания.

Способность препарата в сочетании с метотрексатом при раннем ревматоидном артрите в более короткие сроки, в отличие от других методик лечения, улучшать функциональную активность суставов, замедлять прогрессирование костно-хрящевой деструкции и повышать качество жизни пациентов продемонстрирована в рамках многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований BeSt, ATTRACT, ASPIRE и др. [41–44]. Очевидно, что особенно актуальным раннее применение инфликсимаба будет для пациентов с быстропрогрессирующим агрессивным ревматоидным артритом.

Таблица 2. Результаты клинических исследований применения инфликсимаба при ЮРА

Исследования	Число больных	Диагноз	Эффективность	Побочные реакции, число больных (%)
Lahdenne и соавт., 2003	14	ЮИА	67, 83 и 78% пациентов ответили 50% улучшением по ACR pedi через 3, 6 и 12 мес. Через 1 год по ACR pedi — 75% улучшение у 67% пациентов	5 (36)
Scarazatti и соавт., 2001	9	ЮИА	После первой инъекции — значительное улучшение	1 (11)
Gerloni и соавт., 2005	24	ЮИА	Улучшение после первой инфузии. К концу года наблюдения 20% ответ выявлен у 67% пациентов	12 (50), в т.ч. у 29% — инфузионные реакции
Chaturvedi и соавт., 2002	9	ЮИА	После 4 инфузий ACR pedi 50% достигнут у 5 детей, ACR pedi 20% — у 2	3 (33), в т.ч. у 22% — инфузионные реакции
Honkanen и соавт., 2002	26	ЮИА	У 23% пациентов к концу 1-го года лечения отмечена ремиссия, у 11,5% — потеря первоначального эффекта, у других — значительное улучшение	4 (15,4)
Vinje и соавт., 2000	11	ЮИА	У большинства — значительное улучшение уже после первых инфузий	2 (18) — инфузионные реакции
Masatlioglu и соавт., 2002	12	ЮИА	Значительное клиничко-лабораторное улучшение к 24-й нед и снижение уровня ФНО α	2 (16,7)
Levalampi и соавт., 2007	8	ЮИА	Улучшение по всем параметрам после первой инфузии	—
Pontikaki и соавт., 2006	78	ЮИА	30% и более улучшение по ACR pedi получено у 60–64% пациентов. Препарат неэффективен — у 3,8%	28 (35)
Russo и соавт., 2006–2009	26	ЮИА	88% пациентов достигли 30% ответа по ACR pedi, 50 и 70% ответ наблюдался у 73 и 58%, соответственно. У 50% — ремиссия к концу года	6 (23) — тяжелые инфузионные реакции
Tynjala P. и соавт., 2009	104	ЮИА	Подавление воспаления увеличивало темпы роста детей. Неэффективность — у 20%, ремиссия болезни — у 16%	22%
Вахлярская С.С., 2008	26	ЮРА	Клиничко-лабораторное улучшение — у большинства детей	15,4% — инфузионные реакции
Никишина И.П., 2010	55	ЮИА	У абсолютного большинства — улучшение после 1-й инфузии. У 64% пациентов — 50–90% ответ по критериям ACR pedi	23 (41), в т.ч. у 11 (20) — инфузионные реакции
Алексеева Е.И. и др., 2002–2009	172 122	ЮА ЮРА	Ремиссия через 1–1,5 мес от начала лечения — у 83% больных с олигоартикулярным и у 61% — с полиартикулярным вариантом ЮРА. У 90% детей с системными вариантами — вторичная неэффективность	40 (23), в т.ч. у 30 (17) — инфузионные реакции, у 10 (5,8) — инфекции

В педиатрической практике единственное исследование, обосновывающее необходимость раннего назначения инфликсимаба при ЮРА, проведено Т.В. Слепцовой (2011) под руководством проф. Е.И. Алексеевой. По мнению авторов исследования, назначение инфликсимаба в ранние сроки от начала болезни позволяет достичь ремиссии к 30-й нед у 87% больных с ранним и у 57% — с поздним артритом [45]. Критериями раннего назначения инфликсимаба у детей и подростков авторы предлагают считать: олиго-, полиартикулярный варианты ЮРА, персистирование воспалительной активности болезни, нарастание функциональной недостаточности суставов, снижение повседневной активности и качества жизни пациентов, неэффективность метотрексата в дозе 15–25 мг/м² в неделю в течение 3–6 мес [45].

По согласованию с заведующей отделением ревматологии Научного центра здоровья детей РАМН проф. Е.И. Алексеевой, наша пациентка была направлена в ревматологическое отделение НЦЗД для решения вопроса о возможности лечения инфликсимабом.

Данный препарат не одобрен к использованию при ЮРА, но разрешен при болезни Крона у детей в возрасте старше 6 лет. Показанием к его применению в детской ревматологии проф. Е.И. Алексеева считает рефрактерный к стандартной базисной терапии олиго/полиартрит, артрит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит и артрит при воспалительных заболеваниях кишечника, при обязательном условии получения информированного согласия пациента и/или родителя. Одним из важных аргументов в пользу выбора именно этого препарата был опыт его использования врачами нашей клиники и наличие инфликсимаба в списке жизненно важных и необходимых лекарственных средств, что делало реальным продолжение лечения в местных условиях.

С учетом анамнеза и клиничко-инструментального обследования в НЦЗД больной С. был выставлен диагноз: «Юношеский полиартрит, активность 2–3 степени, рентгенологическая стадия 1–2, функциональный класс 3». Девочке назначена индивидуально подобранная доза

Таблица 3. Динамика показателей активности болезни больной С. на фоне лечения инфликсимабом

Показатель	Период наблюдения, нед (число инъекций инфликсимаба)						
	Исходно	0 (n = 1)	2 (n = 2)	6 (n = 3)	14 (n = 4)	30 (n = 6)	38 (n = 7)
Число опухших суставов, абс.	9	9	5	0	0	0	0
Число болезненных суставов, абс.	12	9	7	0	0	0	0
Число суставов с ограничением функции, абс.	12	12	9	3	3	2	0
Самочувствие (по ВАШ), баллы	72	62	49	43	17	9	3
Оценка качества жизни (опросник SNAQ), баллы	2,3	1,9	1,6	1,3	0,5	0,2	0
Гемоглобин, г/л	96	106	108	109	131	120	127
Лейкоциты, 10^9 /л	11,9	6,9	9,4	9,2	7,8	6,2	7,8
Тромбоциты, 10^9 /л	520	415	320	332	390	280	213
СОЭ, мм/ч	50	12	28	45	8	7	3
СРБ, мг/л	30	30,2	10,5	8,1	0,8	0,2	0,1
Ревматоидный фактор	114	76,5	69,2	74,6	54,3	31,7	20
Общий холестерин, ммоль/л	4,9	5,1	4,8	3,4	3,6	3,9	3,4
Глюкоза, ммоль/л	5,9	5,8	6,2	4,9	5,3	5,0	5,1
Доза инфликсимаба, мг/сут	5	5	5	5	5	5	4
Доза метотрексата, мг/м ² в неделю	21	21	21	21	21	21	17
Улучшение по критериям ACR pedi, %	–	–	30	70	90	90	90

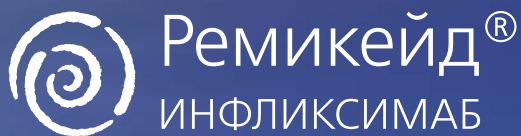
метотрексата (21 мг/м² в неделю, в/м), фолиевая кислота, нимесулид, кальций в сочетании с витамином D₃. При проведении рентгенокомпьютерной томографии легких выявлен очаг Гопа С₈ справа, который не был обнаружен на обычной рентгенограмме, в связи с чем по рекомендации фтизиатра проведена терапия комбинацией изониазида, рифампицина и пиразинамида на фоне витамина В₆ и урсоедоксихолиевой кислоты. Известно, что активный туберкулез является противопоказанием к использованию блокаторов ФНО α [46]. Но принимая во внимание агрессивное течение ЮРА (непрерывно-рецидивирующий прогрессирующий полиартикулярный суставной синдром с экссудативно-пролиферативными изменениями в суставах, высокие лабораторные показатели активности, неэффективность стандартной терапии), через 2 мес от начала противотуберкулезной терапии в отсутствие отрицательной динамики рентгенологических данных и туберкулиновых проб девочке была начата терапия инфликсимабом внутривенно капельно в дозе 5 мг/кг по схеме 0–2–6 и далее каждые 8 нед. Первые инъекции проведены в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН.

Уже после первой инъекции отмечено значительное уменьшение выраженности болевого синдрома, выраженности экссудации в межфаланговых и лучезапястных суставах (табл. 3). После второй инъекции — значительное улучшение общего состояния по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Существенно увеличился объем движений в коленных, голеностопных, тазобедренных, локтевых и плечевых суставах, шейном отделе позвоночника. После первой инъекции у девочки заметно снизилась потребность в НПВС, а после второй инъ-

екции — от них удалось полностью отказаться. После 3-й инъекции инфликсимаба (6 нед терапии) у девочки значительно снизились показатели активности ЮРА (СОЭ, сывороточные концентрации СРБ и серомукоида) и выраженность суставного синдрома, сохранялось лишь незначительное ограничение движений в лучезапястных суставах, шейном отделе позвоночника и утренняя скованность до 15 мин. К 14-й нед у ребенка нормализовались лабораторные показатели активности, практически купировался суставной синдром и восстановился объем движений в суставах (рис. 2). Это позволило констатировать неактивную фазу болезни, а к 38-й нед — медикаментозную ремиссию.

К настоящему времени проведено 7 инфузий инфликсимаба, без осложнений. Доза метотрексата снижена до 17 мг/м² в неделю. Повторное рентгенологическое обследование через 6 и 12 мес от начала терапии не выявило прогрессирования костно-хрящевой деструкции. На фоне лечения у девочки восстановилась мышечная масса, — она выросла на 7 см. Значительно улучшились эмоциональное состояние и качество жизни ребенка и ее семьи.

Нами отмечено положительное влияние инфликсимаба на выраженность атерогенных сдвигов и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы пациентки. Как видно из табл. 3, уже к 14-й нед терапии у ребенка нормализовались уровни глюкозы и общего холестерина, а к 22-й нед полностью восстановилось соотношение липидных фракций: в частности, отмечена нормализация уровней α -холестерина (1,5 ммоль/л), триглицеридов (1,23 ммоль/л) и коэффициента атерогенности (2,0). При этом содержание аполипопротеина А₁ (активирую-



ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышиных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. Показания к применению. Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых, болезнь Крона у детей и подростков, язвенный колит, анкилозирующий спондиллоартрит, псориазный артрит, псориаз. Противопоказания. Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзогенные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондиллоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориазного артрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондиллоартрита, псориазного артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызывать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Времени развития этих реакций различно. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больного следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления, частые (<1:10 - >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сыпчатой болезни, головная боль, головокружение; приливы, инфекции дыхательных путей, синусит, одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз. Нечастые (>1:1000 - <1:100): абсцесс, целлюлит, грибковая инфекция, сепсис, бактериальная инфекция, туберкулез, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (гм, рассеянный склероз), конъюнктивит, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, периорбитальный отек, эхиноз/гематома, гипертония, гипотензия, обморок, петеши, тромбофлебит, брадикардия, сердцебиение, спазм сосудов, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия, нарастающая сердечная недостаточность, носовое кровотечение, бронхоспазм, плеврит, отек легких, запор, желудочно-пищеводный рефлюкс, хейлит, дивертикулит, нарушение функции печени, холецистит, грибковый дерматит/онихомикоз, экзема, себорей, буллезная сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алопеция, миалгия, артралгия, боль в спине, инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, вагинит, отек, боль, озноб, замедленное заживление ран, реакции в месте инъекции, анафилактические реакции. Редкие (>1:10000 - <1:1000): менингит, тахикардия, выпот, плевральный стеноз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных очагов, оппортунистические инфекции (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, коцидиомиоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сыпчатая болезнь, васкулит, панцитопения, демиелинизирующее заболевание (рассеянный склероз, реперфузионный неврит), синдром Гийена-Барре, нейралгии, чувство онемения или покалывания, эпилептические припадки, интерстициальный пневмонит/фиброз, панкреатит, васкулит (преимущественно кожный), гепатит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности! Условия отпуска из аптек – по рецепту.

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Авторские права © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co, Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119049, г. Москва, Шаболовка, д. 10, корп. 2,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94
www.merck.com

03-2013-RMC-03-2011-RUS-010-JA



Рис. 2. Функциональная активность больной С. (12 лет) через 30 нед лечения инфликсимабом



Примечание. А — функциональная способность лучезапястных суставов, Б — функциональная способность коленных суставов, В — проба Томайера.

щего фермент лецитин-холестерин-ацилтрансферазу, катализирующий эстерификацию холестерина) возросло до нормальных значений лишь к 30-й нед терапии. Положительные биохимические сдвиги не могли не сказаться и на состоянии сосудистой стенки. К 30-й нед толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий слева составила 0,47, справа — 0,41, что соответствует показателям здоровых детей аналогичного пола и возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of Pediatric Rheumatology 5th ed. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2005.
2. Foster H.E., Marshall N., Myers A. et al. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study // *Arthritis Rheum.* — 2003; 48: 767–775.
3. Choy E.H., Panayi G.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2001; 344: 907–916.
4. Emery P., Seto Y. Role of biologics in early arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003; 21 (Suppl. 31): 191–194.
5. Combe B. Progression in early rheumatoid arthritis // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2009; 23(1): 59–69.
6. Dawidowicz K., Allanore Y., Guedj M. et al. The interferon regulatory factor 5 gene confers susceptibility to rheumatoid arthritis and influences its erosive phenotype // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011; 70: 117–122.
7. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003; 62 (Suppl. 2): 112–119.

Параллельно нами отмечена нормализация уровня АД и частоты сердечных сокращений, что можно объяснить восстановлением вегетативной и гуморальной (за счет уменьшения признаков эндогенного гиперкортицизма) регуляции кардиальных функций. Нами также зафиксировано исчезновение обменных нарушений на ЭКГ уже после второй инъекции инфликсимаба, однако легкая дилатация левого желудочка сохраняется и по настоящее время. Полученные данные подтверждают способность инфликсимаба тормозить процесс атерогенеза и снижать риск кардиоваскулярных осложнений у больных ревматоидным артритом [47, 48]. Вместе с тем до сих пор не ясно, является ли это следствием непосредственного действия препарата или данный эффект опосредован уменьшением выраженности воспаления и улучшением контроля над заболеванием [49]. И хотя в педиатрической когорте пациентов подобные исследования не проводились, мы полагаем, что изучение спектра сердечно-сосудистых изменений у детей с тяжелым ЮРА (особенно девочек, серопозитивных по РФ) и возможности их контроля с помощью средств биологической терапии представляет несомненный интерес.

Заключение

Представленное выше клиническое наблюдение продемонстрировало высокую эффективность раннего назначения инфликсимаба у пациентки с агрессивным течением полиартикулярного варианта ЮРА, что привело к длительной (в течение года) ремиссии заболевания, полному восстановлению активности ребенка и качества его жизни. Приведенный пример наглядно иллюстрирует необходимость разработки четких критериев раннего выявления пациентов с ЮРА, имеющих неблагоприятный прогноз, для активного (пропорционально агрессивности болезни) лечения тяжелых, быстро прогрессирующих форм болезни с использованием, в том числе, блокаторов ФНО α . Это позволит не только остановить прогрессирование изменений в суставах, но и, возможно, предупредит развитие потенциально опасных сердечно-сосудистых осложнений.

8. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2008; 59: 762–784.
9. Vastesaeger N., Xu S., Aletaha D. et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* — 2009; 48 (9): 1114–1121.
10. Visser K., Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K. et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010; 69 (7): 1333–1337.
11. Emery P., McInnes I.B., van Vollenhoven R., Kraan M.C. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* — 2008; 47 (4): 392–398.
12. Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J. et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden death in rheumatoid arthritis. A population-based controlled study // *Arthritis Rheum.* — 2005; 52: 722–732.

13. Chung C. P., Avalos I., Raggi P. Atherosclerosis inflammation: Insights from rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* — 2007; 26 (8): 1228–1233.
14. Tam L.S., Tomlinson B., Chu T.T. et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* — 2007; 26 (9): 1495–1498.
15. Goodson N., Marks J., Lunt M. et al. Cardiovascular admissions and morality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s // *Arthritis Rheum.* — 2005; 46: 2010–2019.
16. Гудкова Е.Ю., Алексеева Е.И. Факторы риска раннего развития кардиоваскулярной патологии у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2007; 6 (5): 74–79.
17. Kitas G.D., Gabriel S.E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011; 70: 8–14.
18. Алексеева Е.И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // *Качество жизни. Медицина.* — 2008; 1: 14–17.
19. Askermann C., Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease // *Expert Opin. Ther. Targets.* — 2007; 11: 1369–1384.
20. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // *Русский медицинский журнал.* — 2000; 8 (17): 718–722.
21. Lipsky P., Heijde van der D., Clair E. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // *New. Engl. J. Med.* — 2000; 343: 1594–1602.
22. Takeuchi T., Yamanaka H., Inoue E. et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J) // *Mod. Rheumatol.* — 2008; 18 (5): 447–454.
23. Smolen J.S., Han C., van der Heijde D.M. et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (6): 823–827.
24. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003; 62: 245–247.
25. Scarazatti M., Beltramelli M., Dell'Era L. et al. Infliximab in juvenile idiopathic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001; 60: 1117–1152.
26. Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M. et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-TNF- α monoclonal antibody (infliximab) in persistently active refractory juvenile idiopathic arthritis. Results of an open label prospective study // *Arthritis Rheum.* — 2005; 52 (2): 548–553.
27. Chaturvedi V.P. Pilot study of chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha anti-body (infliximab) with methotrexate in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. American College of Rheumatology 66th Annual Scientific Meeting, October 24–25, 2002. — New Orleans, LA. Abstract 1272.
28. Honkanen V.E., Tynjala P., Vahasalo P. et al. Infliximab in juvenile arthritis: 1-year follow-up. American College of Rheumatology 66th Annual Scientific Meeting, October 24–25, 2002. — New Orleans, LA. Abstract 1272.
29. Vinje O., Obiora E., Forre O. Juvenile chronic polyarthritis treated with infliximab // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000; 59: 713–749. Abstract 1125.
30. Masatlioglu S., Gogus F., Cevirgen D. et al. Infliximab in the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2002; 46: 481. Abstract 1276.
31. Levalampi T., Honkanen V., Lahdenne P. et al. Effects of infliximab on cytokines, myeloperoxidase, and soluble adhesion molecules in patients with juvenile idiopathic arthritis // *Scand. J. Rheumatol.* — 2007; 36: 189–193.

32. Russo R.A., Katsicas M.M. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents // *J. Rheumatol.* — 2009; 36 (5): 1078–1082.
33. Pontikaki I., Gerloni V., Gattinara M. et al. Efficacy and safety of TNF α blockade in systemic JIA (SOJIA) compared to other JIA ILAR categories. Results of an open monocentric long-term prospective study of 155 patients. European League Against Rheumatism, June 21–24, 2006. — Amsterdam, the Netherlands. Abstract SAT0384.
34. Tynjala P., Vahasalo P., Honkanen V., Lahdenne P. Drug survival of the first and second course of anti-TNF agents in juvenile idiopathic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (4): 552–557.
35. Никишина И.П., Родионовская С.Р., Шаповаленко А.Н. и др. Инфликсимаб в терапии рефрактерных вариантов ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010; 9 (1): 142–149.
36. Вахлярская С.С., Кондратенко И.В., Бологов А.А. Инфликсимаб в терапии тяжелых форм ювенильного артрита у детей // *Педиатрия.* — 2008; 2: 19–21.
37. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И. и др. Влияние инфликсимаба на динамику функционального класса и рентгенологические изменения хрящевой и костной ткани суставов у больных с различными вариантами ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008; 7 (4): 30–44.
38. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008; 7 (2): 22–29.
39. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R. et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010; 69: 718–722.
40. Van der Kooij S.M., le Cessie S., Goekoop-Ruiterman Y.P. et al. Clinical and radiological efficacy of initial delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68: 1153–1158.
41. Smolen J.S., van der Heijde D.M., Clair E.W. et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial // *Arthritis Rheum.* — 2006; 54: 702–710.
42. Durez P., Malghem J., Nzeusseu Toukap A. et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone // *Arthritis Rheum.* — 2007; 56: 3919–3927.
43. Takeuchi T. Indications for and use of biologics in early rheumatoid arthritis based on the evidence // *Nippon Rinsho.* — 2009; 67 (5): 1043–1049.
44. Quinn M.A., Conaghan P.G., O'Connor et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2005; 52 (1): 27–35.
45. Слепцова Т.В. Эффективность и безопасность ингибитора ФНО α — инфликсимаба при раннем ювенильном ревматоидном артрите. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2011. — С. 29.
46. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010; 9 (6): 78–104.
47. Ferrante A., Parinello A.G., Avellone G. et al. Atherosclerosis in females patients with rheumatoid arthritis; a two years follow-up // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005; 64 (Suppl. 3): 91–98.
48. Wolfe F., Nadareishvili Z., Hallebeck J. et al. Antitumor necrosis factor therapy with infliximab decreases the risk of stroke in patients with rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* — 2004; 50: 4099.
49. Askling J., Dixon W. Influence of biological agents on cardiovascular disease in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011; 70 (4): 561–562.

М.В. Туральчук¹, Г.А. Новик¹, А.Я. Гудкова²

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

Гипертрофическая кардиомиопатия в структуре врожденных полиорганных синдромов у пациентов раннего детского возраста

Контактная информация:

Туральчук Марина Витальевна, аспирант кафедры педиатрии им. проф. И.М. Воронцова Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 295-14-04, e-mail: ten_puppies@mail.ru

Статья поступила: 29.01.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

166

Обсуждаются материалы историй болезней двух пациентов детского возраста с гипертрофической кардиомиопатией, диагностированной в периоде новорожденности. Рассматриваются вопросы гипертрофического фенотипа в структуре врожденных полиорганных синдромов.

Ключевые слова: дети, гипертрофическая кардиомиопатия, синдром LEOPARD, синдром Нунан.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) характеризуется разнообразием молекулярно-генетических механизмов и широким спектром клинико-морфологических проявлений. Тяжесть течения и прогноз заболевания во многом зависят от этиологии и возраста дебюта ГКМП. Открытие факта мутаций генов саркомерных белков в качестве причины заболевания позволило говорить о ГКМП как о «болезни саркомера». В настоящее время установлено, что мутации в саркомерных генах определяются только у 40–60% взрослых пациентов с ГКМП, чаще при семейных случаях заболевания [1–3]. В то же время при позднем дебюте заболевания (в возрасте > 40 лет) у 9% мужчин и 12% женщин причиной гипертрофического фенотипа, имитирующего ГКМП, является болезнь Фабри [4–6].

По мнению В. Maron и соавт., при классифицировании кардиомиопатий с гипертрофическим фенотипом следует выделять собственно ГКМП, в основе которой лежат саркомерные мутации, и ГКМП в структуре синдромов [7], отличающихся полиорганным поражением (рис. 1). По данным Регистра кардиомиопатий у детей (США), который ведется с 1994 г. и включает 855 детей с ГКМП, структура причин заболевания в детской когорте пациентов выглядит следующим образом: в 74% — считается идиопатической в 26% — находится в структуре какого-либо синдрома (нервно-мышечных заболеваний — 8%, врожденных нарушений метаболизма и врожденных полиорганных синдромов — по 9%; рис. 2) [8]. При этом дебют заболевания на первом году жизни часто носит

M.V. Turalchuk¹, G.A. Novik¹, A.Ya. Gudkova²

¹ St.-Petersburg State Pediatric Medical Academy

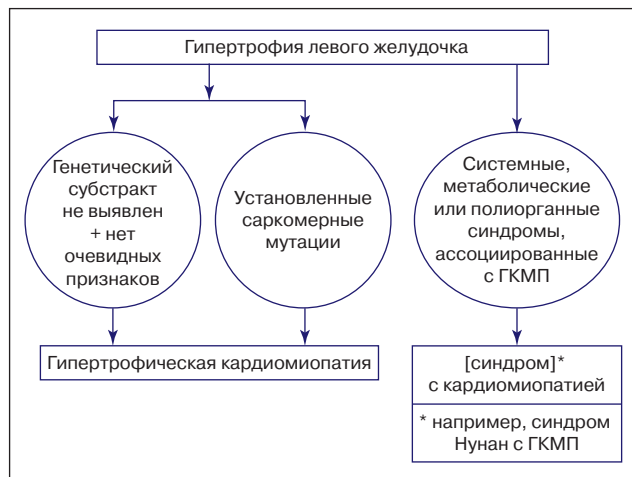
² I.P. Pavlov St.-Petersburg State Medical University

Hypertrophic cardiomyopathy as a part of inherited malformation syndromes in infants

The data of clinical and instrumental examination of two infantile patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy in association with marked multisystem involvement as a picture of inherited malformation syndromes are given.

Key words: infants, hypertrophic cardiomyopathy, LEOPARD syndrome, Noonan syndrome.

Рис. 1. Классификация кардиомиопатий с гипертрофическим фенотипом (по В. Магон и соавт., 2009)



Примечание. ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

синдромальный характер (до 30%) и проявляется более тяжелым течением [3].

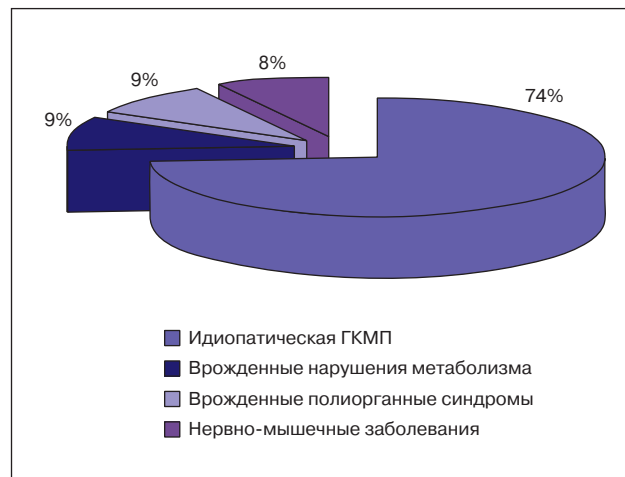
Одной из причин формирования врожденного полиорганного синдрома, сочетающегося с развитием гипертрофического фенотипа в раннем детском возрасте, могут быть мутации гена *PTNN11*, кодирующего синтез тирозин фосфатазы 11. Тирозин фосфатазы известны как семейство сигнальных белковых молекул, регулирующих разнообразные клеточные процессы (такие, как клеточный рост и дифференцировка, митотический цикл и онкогенная трансформация). Тирозин фосфатаза 11 широко представлена в человеческом организме, играет важную роль в разнообразных сигнальных путях, связанных, прежде всего, с активацией митоза, контролем метаболизма, регуляцией транскрипции и клеточной миграции. Мутации этого гена могут стать причиной синдромов LEOPARD и Нунан, а также ряда лимфопролиферативных заболеваний [9, 10].

Ярким примером ГКМП в структуре врожденных полиорганных синдромов является синдром LEOPARD — редкое аутосомно-доминантное заболевание с высокой пенетрантностью и разнообразной экспрессивностью. LEOPARD — акроним, отражающий основные проявления заболевания:

- **L** — lentigines (лентиго — пятна на коже цвета кофе с молоком и/или темно-коричневые «кофейные» пятна)
- **E** — electrocardiographic abnormalities (изменения на ЭКГ — как правило, нарушения проводимости)
- **O** — ocular hypertelorism (глазной гипертелоризм)
- **P** — pulmonary stenosis or HCM (пульмональный стеноз или ГКМП)
- **A** — abnormalities of genitalia (изменения со стороны гениталий)
- **R** — retardation of growth (задержка роста)
- **D** — deafness (глухота).

Диагностическими критериями синдрома LEOPARD (по Voron и соавт., 1976) являются: множественное лентиго + 2 других признака или наличие множественного лентиго у родственника 1-й линии родства + 3 других признака заболевания у пациента [11, 12].

Рис. 2. Этиологическая структура ГКМП у детей (по данным Регистра кардиомиопатий у детей, США)



Аллельным вариантом синдрома LEOPARD при мутациях гена *PTNN11* является синдром Нунан, частота которого оценивается как 1 случай на 1000–2500 новорожденных. По данным Регистра кардиомиопатий у детей (США), среди ГКМП в структуре врожденных полиорганных синдромов синдром Нунан встречается наиболее часто — в 78% случаев. Проявляется врожденными пороками сердца (преимущественно правосторонними) и/или ГКМП в сочетании с лицевым диморфизмом (птоз, низко посаженные ушные раковины, микрогнатия), низкорослостью, деформацией грудной клетки, широкой шеей, задержкой психического развития разной степени, крипторхизмом, гидронефрозом [13]. Кардиальная патология играет важнейшую роль в прогнозе у таких пациентов [14].

К настоящему времени стали известны особенности гипертрофического фенотипа при конкретных врожденных полиорганных синдромах. У пациентов с ГКМП в структуре синдромов LEOPARD и Нунан, по сравнению с идиопатической ГКМП, при эхокардиографическом исследовании более выражена гипертрофия миокарда желудочков, в большей степени изменена диастолическая функция миокарда; чаще наблюдается обструкция выходного тракта левого желудочка, нередко в сочетании с обструкцией выходного тракта правого желудочка, дилатацией коронарных артерий и изменениями со стороны клапанного аппарата [15].

Приводим собственные данные наблюдения двух пациентов с ярко выраженным гипертрофическим фенотипом в структуре врожденных полиорганных синдромов у детей раннего детского возраста, в том числе в периоде новорожденности.

Пациент К., 2002 г.р. Предъявляет жалобы на утомляемость, одышку при физических нагрузках (быстрой ходьбе, беге). Из анамнеза заболевания известно, что диагноз «Гипертрофическая кардиомиопатия» установлен в 8-дневном возрасте. С 2-месячного возраста у пациента определяется нарушение ритма и проводимости сердца — атриовентрикулярная блокада I степени и блокада передневерхней ветви левой ножки пучка Гиса, экстрасистолия, с 2 лет — дисфункция синусового узла,

брадикардия, парасистолия. Из анамнеза жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне аутоиммунного тиреоидита, анемии, варикозной болезни, гестоза I половины, угрозы прерывания с 9 по 13 нед. Роды первые, запоздалые: на 41-й нед путем кесарева сечения. Вес при рождении — 3560 г, рост — 51 см. Апгар — 7/8 баллов. В периоде новорожденности находился на лечении в Детской городской больнице с диагнозом «Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, сегментарная недостаточность шейного и поясничного утолщения спинного мозга. Гипертрофическая кардиомиопатия». На первом году жизни наблюдался невропатологом (с диагнозом «Перинатальная энцефалопатия смешанного генеза, пирамидная недостаточность, синдром нервно-рефлекторной возбудимости») и хирургом (по поводу пупочной грыжи и сообщающейся водянки яичек). С 5-месячного возраста — отставание в физическом развитии: гипотрофия I степени. С рождения — пятнистые высыпания по типу «кофе с молоком», количество которых увеличивается с возрастом, расцениваемые как факоматоз, кожная форма. Семейный анамнез по заболеваниям сердца не отягощен. Родители здоровы.

При обследовании в возрасте 7 лет обращает внимание отставание в физическом развитии, широко посаженные глаза (гипертелоризм). Психомоторное развитие соответствует возрасту. На коже тела пятнистые высыпания по типу «кофе с молоком», на ногах — темно-коричневые мелкие «кофейные» пятна (впервые появились в 7-летнем возрасте). На ЭКГ: синусовая брадиаритмия с ЧСС 66 уд/мин, АВ-блокада 1-й степени. Признаки гипертрофии всех отделов сердца. Вторичные нарушения процессов реполяризации. Единичные желудочковые экстрасистолы, на вдохе — эпизод желудочкового ритма с ЧСС 57 уд/мин. По результатам суточного мониторирования ЭКГ: желудочковая экстрасистолия 5-й градации по Lown, эпизоды замещающего ритма из АВ-соединения, желудочковый ритм. Удлинение интервала QT_c > 450 мс 85% времени регистрации ЭКГ. По данным эхокардиографии: выраженная асимметричная гипертрофия левого желудочка, максимальная толщина миокарда в области передней части межжелудочковой перегородки и передней стенки левого желудочка — до 20 мм. Створки аортального и митрального клапанов уплотнены по краям и у оснований. Допплер-эхокардиография: кровоток в выходном отделе левого желудочка ускорен в покое до 30 мм рт. ст., после нагрузки увеличивается до 55 мм рт. ст. Повышена скорость кровотока на уровне срединных сегментов левого желудочка (максимальный градиент — 11 мм рт. ст.), ускорение кровотока в выходном отделе правого желудочка. Диастолическая дисфункция левого желудочка по псевдонормальному типу. Нарушение диастолической функции правого желудочка.

Диагноз основной: Асимметричная гипертрофическая кардиомиопатия с двухуровневой обструкцией левого желудочка и обструкцией правого желудочка (**P**). Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков. Хроническая сердечная недостаточность I функционального класса. Нарушение ритма сердца и проводимости: синдром дисфункции синусового узла, атриовентрикулярная блокада 1-й степени, желудочковая экстрасистолия, синдром удлиненного интервала QT (**E**).

Диагноз сопутствующий: Факоматоз, кожная форма (пятна «кофе с молоком»)/множественные лентиги (**L**). Пупочная грыжа. Гидроцеле справа (**A**). Дистрофия по типу гипотрофии 1-й степени (**R**). Гипертелоризм (**O**). **Синдром LEOPARD?**

Пациент Д., 2008 г.р. Ребенок от первой беременности, протекавшей без патологии. Семейный анамнез не отягощен. Родители здоровы. В периоде новорожденности находился в отделении патологии новорожденных с диагнозом «Недифференцированный генетический синдром: врожденный порок сердца — клапанно-подклапанный стеноз легочной артерии. Гипертрофическая кардиомиопатия. Двусторонний крипторхизм. Синдром двигательных нарушений. Гипотрофия 2-й степени». В 5-месячном возрасте поступил в кардиохирургическое отделение Детской городской больницы с жалобами на сниженный аппетит, срыгивания, недостаточную прибавку веса, потливость. При осмотре: гипотрофия 2-й степени. Грубый систолический шум над всей поверхностью сердца. По данным эхокардиографии: выраженный клапанно-подклапанный стеноз легочной артерии (градиент давления — 100 мм рт. ст.), дисплазия клапана легочной артерии, гипертрофия межжелудочковой перегородки (13 мм) без обструкции выходного тракта левого желудочка. Диастолическая дисфункция левого желудочка (псевдонормальное наполнение). В связи с выраженным вкладом в формирование правосторонней обструкции мышечного компонента баллонная вальвулопластика оказалась неэффективной. Пациенту была выполнена хирургическая коррекция — «устранение клапанного и подклапанного стеноза легочной артерии», после чего градиент давления выходного тракта правого желудочка составил 10 мм рт. ст. С 1 года 4 мес наблюдается нефрологом: гидронефроз 1-й степени справа, пиелозктазия слева, почечная недостаточность O. Наблюдается неврологом с диагнозом «Задержка психомоторного развития». **Синдром Нунан?**

В обоих приведенных случаях с высокой долей вероятности можно говорить о наличии гипертрофического фенотипа в структуре врожденного полиорганного синдрома, вызванного (предположительно) генетически обусловленным заболеванием с экспрессией мутантного гена (PTNN11) в двух и более системах. Диагностика гипертрофического фенотипа в структуре полиорганных синдромов позволяет отбирать пациентов для специального генетического исследования, проведения генетического консультирования семьи, использования мирового опыта для выбора оптимальной тактики ведения таких пациентов (в том числе особенностей хирургической коррекции [16]), а при энзимопатиях (таких, как болезнь Помпе или болезнь Фабри) — своевременного начала заместительной терапии [17].

Заключение

Гипертрофический фенотип как часть какого-либо синдрома — явление нередкое. Он составляет до четверти всех случаев ГКМП среди пациентов детского возраста. Преобладание кардиальных проявлений заболевания может привести к гипердиагностике случаев собственно ГКМП, однако тщательный анализ анамнестических данных и сопутствующей патологии помогает уловить черты того или иного синдрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maron B.J., McKenna W.J. et al. ACC/ESC Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy // JACC. — 2003; 42: 1–27.
2. Keren A., Syrris P., McKenna W.J. Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. — 2008; 5 (3): 158–168.
3. Colan S.D., Lipshultz S.E., Lowe A.M. et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children findings from the pediatric cardiomyopathy registry // Circulation. — 2007; 115: 773–781.
4. Hoffmann B., Mayatepek E. Fabry disease-often seen, rarely diagnosed // Dtsch. Arztebl. Int. — 2009; 106 (26): 440–447.
5. Veinot J.P. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. — 2002; 106 (15): 1407–1411.
6. Chimenti C., Pieroni M. et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. — 2004; 110 (9): 1047–1053.
7. Maron B.J., Seidman C.E., Ackerman M.J. et al. How should hypertrophic cardiomyopathy be classified? What's in a name? Dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy // Circ. Cardiovasc. Genet. — 2009; 2 (1): 81–85.
8. Wilkinson J.D., Sleeper L.A., Alvarez J.A. et al. The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995–2007 // Prog. Pediatr. Cardiol. — 2008; 25 (1): 31–36.
9. Gelb B.D., Tartaglia M. Noonan syndrome and related disorders: dysregulated RAS-mitogen activated protein kinase signal transduction // Hum. Mol. Genet. — 2006; 15 (2): 220–226.
10. Digilio M.C., Conti E., Sarkozy A. et al. Grouping of multiple-lentigines/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene // Am. J. Hum. Genet. — 2002; 71 (2): 389–394.
11. Sarkozy A., Conti E., Digilio M.C. et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome // J. Med. Genet. — 2004; 41 (5): e68.
12. Sarkozy A., Digilio M.C., Dallapiccola B. Leopard syndrome // Orphanet J. Rare Dis. — 2008; 3: 1–8.
13. Allanson J.E. Noonan syndrome // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. — 2007; 145: 274–279.
14. Gibson W., Trevenen C., Giuffre M., Leung A.K. Noonan syndrome in a premature infant with hypertrophic cardiomyopathy and death in infancy // J. Natl. Med. Assoc. — 2005; 97 (6): 805–807.
15. Cerrato F., Pacileo G., Limongelli G. et al. A standard echocardiographic and tissue Doppler study of morphological and functional findings in children with hypertrophic cardiomyopathy compared to those with left ventricular hypertrophy in the setting of Noonan and LEOPARD syndromes // Cardiol. Young. — 2008; 18 (6): 575–580.
16. Formigari R., Michielon G., Digilio M.C. et al. Genetic syndromes and congenital heart defects: how is surgical management affected? // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2009; 35 (4): 606–614.
17. Arad M., Maron B.J., Gorham J.M. et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. — 2005; 352 (4): 362–372.

OLYMPUS

Your Vision, Our Future



ООО «ОЛИМПАС МОСКВА» 107023, Москва, ул. Электrozаводская, д.27, стр.8
Тел.: (495) 730-21-57, 735-45-78 www.olympus.com.ru

EndoALPHA
OLYMPUS INTEGRATED ENDOSURGERY SYSTEM

И.П. Никишина¹, В.А. Малиевский², Е.С. Федоров¹, Е.П. Первушина³, А.Ж. Нуриахметова³

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

³ Республиканская детская клиническая больница, Уфа

Опыт применения абатацепта у больной ювенильным ревматоидным артритом с вторичной неэффективностью инфликсимаба

Контактная информация:

Малиевский Виктор Артурович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии БГМУ

Адрес: 450106, Уфа, ул. Ст. Кувыкина, д. 98, тел.: (347) 254-76-48, e-mail: vmalievsky@mail.ru

Статья поступила: 24.05.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

170

В последние годы возможности эффективной терапии ювенильных артритов значительно расширились в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Одним из препаратов первого выбора в ряду ГИБП для лечения рефрактерных вариантов ЮА является ингибитор фактора некроза опухоли (ФНО) α инфликсимаб. В настоящее время все большую актуальность приобретает проблема его первичной и вторичной неэффективности. В статье представлен опыт применения абатацепта у больной с полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) с поражением глаз. Успешный опыт применения абатацепта у больной ЮРА с резистентными к инфликсимабу высокоактивным полиартритом и увеитом позволяет рассчитывать на перспективность применения абатацепта при различных клинических проявлениях ювенильного артрита.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, инфликсимаб, абатацепт, лечение.

Ювенильный артрит (ЮА) — один из наиболее тяжелых хронических заболеваний в детском возрасте. В последние годы возможности эффективной терапии ЮА значительно расширились в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). ГИБП избирательно действуют на специфические иммунные процессы патогенеза болезни подавляют воспалительные реакции и их клинические проявления.

Препаратами первого выбора в ряду ГИБП для лечения рефрактерных вариантов ЮА являются ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО α) (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб). Наряду с широким внедрением ингибиторов ФНО α в клиническую практику, в том числе педиатрическую, в настоящее время все большую актуальность приобретает проблема их первичной и вторичной неэффективности. Разработка и внедрение ГИБП, механизм действия которых предусматривает отличные

I.P. Nikishina¹, V.A. Maliyevskiy², Ye.S. Fedorov¹, Ye.P. Pervushina³, A.Zh. Nuriakhmetova³

¹ Scientific Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Bashkiriya State Medical University, Ufa

³ Republic Children's Clinical Hospital, Ufa

Experience of treatment with abatacept in child with juvenile rheumatoid arthritis and secondary inefficiency of infliximab

Opportunities of effective treatment of juvenile arthritis became wide because of introduction of genetically engineered biological drugs to the clinical practice during last years. One of the genetically engineered drugs of first choice for the treatment of refractory types of juvenile arthritis is tumor necrotizing factor blocker infliximab. Nowadays the problem of its primary and secondary inefficiency becomes topical. The article presents an experience of treatment with abatacept in patient with polyarticular type of juvenile rheumatoid arthritis with eyes lesion. Successful treatment with abatacept in patient with high active polyarthritis and uveitis resistant to infliximab proves reasonability of therapy of different clinical symptoms of juvenile arthritis with abatacept.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, infliximab, abatacept, treatment.

от ингибиторов ФНО α мишени иммунопатогенеза, позволяет рассчитывать на оптимистический результат в лечении рефрактерных ЮА.

Среди ГИБП, рассматриваемых в качестве альтернативы ингибиторам ФНО α , особое внимание уделяется абатацепту, механизм действия которого связан с блокадой процесса активации Т лимфоцитов. Абатацепт представляет собой растворимый гибридный белок, состоящий из внеклеточного фрагмента человеческого цитотоксического Т лимфоцит-ассоциированного антигена 4 (CTLA 4) и модифицированного фрагмента человеческого IgG1 (CTLA4-IgG). Интересными и перспективными представляются отдельные наблюдения эффективности абатацепта в лечении увеита, рефрактерного к ингибиторам ФНО α [1, 2]. В ряде работ продемонстрирован парадоксальный эффект ингибиторов ФНО α , которые способны не только подавить активность увеита, но и вызвать его обострение или развитие *de novo* [3, 4].

В настоящем сообщении представлен опыт применения абатацепта у больной с полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита с поражением глаз.

Больная Г., 16 лет (21.03.1995 г.р.). Наблюдается в кардиоревматологическом отделении Республиканской детской клинической больницы г. Уфы (РДКБ) с марта 1997 г., в детском отделении НИИ ревматологии РАМН — с 2009 г. с диагнозом «Ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант, серонегативный по ревматоидному фактору, с поражением глаз (хронический двусторонний вялотекущий увеит, частичная осложненная катаракта), активность II ст., стадия II, ФК II».

Из анамнеза болезни известно, что девочка заболела в возрасте 1 года, когда появились боли и припухлость 2-го пальца правой стопы, правого голеностопного сустава. В марте 1997 г. в возрасте 2 лет впервые находилась на лечении в РДКБ с диагнозом «Ювенильный ревматоидный артрит, суставная форма, олигоартрит». В анализах крови выявлены лейкоцитоз ($10,0 \times 10^9/\text{л}$) и увеличение СОЭ до 40 мм/ч. На фоне лечения (диклофенак, хлорохин, препараты кальция, бетаметазон внутрисуставно, аппликации с диметилсульфоксидом) отмечалась положительная динамика: ребенок в удовлетворительном состоянии выписан домой. В течение года состояние и самочувствие девочки оставалось удовлетворительным.

В мае 1997 г. отмечалось обострение заболевания, сопровождавшееся повышением температуры тела до 38,4°C, появлением боли и припухлости в правом голеностопном суставе, шейном отделе позвоночника, увеличением СОЭ до 63 мм/ч, лейкоцитозом — до $24 \times 10^9/\text{л}$, гиперфибриногенемией (9,7 г/л). Обострение было купировано внутривенным капельным введением метилпреднизолона в дозе 125 мг, № 3.

С февраля 1998 г. заболевание приняло непрерывно-рецидивирующий характер с персистирующей высокой активностью воспалительного процесса, вовлечением в него правого коленного сустава. Был назначен метотрексат по 2,5 мг/нед, преднизолон — по 10 мг/сут с положительным эффектом. В возрасте 12 лет — выраженное обострение, быстрое прогрессирование суставного синдрома с присоединением артрита тазобедренных, лучезапястных, локтевых суставов, в связи с чем с февраля 2007 г. терапия была усилена за счет увеличения дозы метотрексата до 10 мг/нед, назначен циклоспорин в дозе 100 мг/сут с положительной дина-

микой, что позволило снизить дозу метилпреднизолона до 4 мг/сут.

В июне 2009 г. девочка впервые находилась на лечении в детском отделении НИИ ревматологии РАМН. Суставной синдром был представлен активным полиартритом I плюснефаланговых, голеностопных, коленных, тазобедренных, лучезапястных, локтевых, проксимальных межфаланговых суставов II–V пальцев кистей. Клиническая картина заболевания коррелировала с лабораторными данными активности воспалительного процесса: СОЭ — 50 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) — 8,2 мг/мл. Число болезненных суставов — 22, припухших суставов — 14. Индекс DAS28 — 7,14. Впервые выявлен острый двусторонний увеит. Учитывая неэффективность проводимой ранее терапии, была увеличена доза метотрексата до 15 мг/нед с одновременной отменой циклоспорина, назначен инфликсимаб в разовой дозе 100 мг (3 мг/кг массы тела) по общепринятой схеме. После первых двух введений препарата с интервалом между инфузиями 2 нед отмечалась положительная динамика: исчезли боли и утренняя скованность в суставах, уменьшилось число суставов с активным артритом (сохранялась болезненность только в тазобедренных и I плюснефаланговых суставах), улучшилась функциональная способность, купирована активность увеита, СОЭ снизилась до 20 мм/ч, DAS28 — до 3,17. В последующие 8 мес терапия инфликсимабом была продолжена с сохраняющимся положительным эффектом.

С весны 2010 г. эффект от применения инфликсимаба стал ослабевать. Увеличение разовой дозы инфликсимаба до 200 мг (5,2 мг/кг) в мае, июле и октябре 2010 г. (соответственно, 8, 9 и 10-я инфузии) к восстановлению эффективности препарата не привели: тяжесть состояния прогрессивно нарастала. Выявлены признаки активного увеита («запотелость» эндотелия, клетки в стекловидном теле, парамакулярный отек). Больная повторно госпитализирована в детское отделение НИИ ревматологии РАМН в декабре 2010 г. с активным полиартикулярным суставным синдромом (рис. 1–3); число активных суставов — 28, оценка активности заболевания врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 64 мм. Учитывая вторичную неэффективность инфликсимаба, персистирующую клинику-лабораторную активность заболевания, был назначен препарат 2-й линии ГИБП — абатацепт (Оренсия) в разовой дозе

Рис. 1. Суставы кистей больной ЮРА, 16 лет



Рис. 2. Ограничение функции сжатия кистей и деформация 2 пястнофаланговых суставов у больной ЮРА, 16 лет



Рис. 3. Суставы стоп больной ЮРА, 16 лет



380 мг (10 мг/кг) по схеме 0–2–4 нед, далее каждые 4 нед. Всего к настоящему времени проведено 7 инфузий препарата.

В условиях терапии абатацептом отмечалась положительная динамика: длительность утренней скованности сократилась до 15 мин, увеличился объем движений в суставах, улучшилась способность к самообслуживанию. Оценка активности заболевания врачом по ВАШ снизилась до 25 мм, число суставов с активным артритом — до 4, купировались активности увеита, нормализовался уровень СОЭ, снизился сывороточный уровень СРБ.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует несколько важных положений, характеризующих современный статус проблемы ЮА. Следует обратить внимание на особенности течения заболевания, которое дебютировало в раннем возрасте олигоартритом, имевшим ограниченный характер в течение первых 10 лет, хотя и сопровождавшимся высокой лабораторной активностью. Только к 12-летнему возрасту количественное прогрессирование суставного синдрома привело к развитию тотального полиартрита. Международной классификацией ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) ILAR такой клинический вариант выделяется в отдельный субтип — распространившийся олигоартрит (англ. *extended oligoarthritis*) в рамках олигоартрикуляр-

ного ЮИА. Этим подчеркивается, что при формальном сходстве с полиартрикулярным вариантом, при котором в первые 6 мес болезни поражается ≥ 5 суставов, основные закономерности течения и клинические особенности в большей степени соответствуют олигоартрикулярному варианту. К числу таких особенностей следует отнести риск развития увеита у девочек с ранним возрастом дебюта, реализовавшийся у нашей пациентки только через 14 (!) лет от начала болезни. Обращает также внимание, что развитие стойких деформаций произошло в тех суставах, с которых дебютировал артрит (2-й палец правой стопы, правый голеностопный; см. рис. 3). Симптомокомплекс «ревматоидной кисти» (см. рис. 1, 2) в виде симметричного полиартрита кистей с ограничением сгибания в суставах пальцев и снижением силы сжатия кистей также сформировался через 10 лет от начала болезни. Одним из возможных объяснений этого феномена может служить потенциальное влияние эндокринных изменений пубертатного периода на иммунную систему, способствующее манифестации клинической картины типичного ревматоидного артрита, который во взрослом возрасте отличается половой избирательностью.

Наличие увеита обуславливает определенные ограничения в выборе ГИБП, в частности этанерцепта, применение которого, как правило, неэффективно в отношении увеита и может ассоциироваться с развитием увеита *de novo*. Напротив, применение других ФНО α ингибиторов (адалимумаба или инфликсимаба) при увеитах, ассоциированных с ЮА, патогенетически обосновано, вследствие чего их относят к первой линии ГИБП. Вторичная неэффективность ФНО α ингибиторов у больных ЮА приобретает все большую актуальность по мере того, как увеличивается когорта пациентов, получающих инфликсимаб и адалимумаб в течение года и более. Закономерное снижение терапевтической эффективности как инфликсимаба, так и адалимумаба нередко наблюдается в клинической практике не только в отношении суставных проявлений, но и поражения глаз. По-видимому, эта закономерность связана не столько с иммуногенностью моноклональных антител, сколько с участием принципиально иных звеньев иммунитета, в том числе Т-клеточной регуляции. У нашей пациентки при первоначальном очень высоком ответе на терапию инфликсимабом в течение 1-го года терапии прогрессивно нарастали симптомы «ускользания» терапевтического эффекта на втором году лечения, что к декабрю 2010 г. проявилось выраженным обострением полиартрита и увеита.

Применение абатацепта при полиартрикулярном варианте ЮА, клинические особенности которого практически эквивалентны ревматоидному артрит у взрослых, имеет весьма благоприятные перспективы. Несмотря на то, что в первой, открытой, части рандомизированного контролируемого исследования [5, 6] абатацепт показал не столь высокие в сравнении с аналогичными исследованиями других ГИБП параметры эффективности, убедительно доказанная возможность потенцирования эффекта при длительном (в течение 6 мес и более) применении абатацепта [6, 7] и исключительно хорошая переносимость объясняют высокую приверженность пациентов терапии, что выгодно отличает препарат, например, от инфликсимаба [8]. Недавно опубликованные данные успешного применения абатацепта при рефрактерном к ФНО α ингибиторам увеите, ассоциированном с ЮИА

ОРЕНСИЯ® –

**время новых возможностей
терапии РА и ЮИА**



 **ОРЕНСИЯ®**
(абатацепт)
Откройте новые возможности



Bristol-Myers Squibb

Адрес: ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 9
Телефон: +7 (495) 755-92-67



[1], и доказанное на биологических моделях животных патогенетическое обоснование важной роли блокады костимуляции Т лимфоцитов в генезе аутоиммунного увеита позволяет рассматривать рефрактерный увеит у больных ЮА в качестве дополнительного показателя к применению абатацепта.

Заключение

Успешный опыт применения абатацепта у больной ЮРА с резистентным к инфликсимабу высокоактивным полиартритом и увеитом позволяет считать перспективным применение абатацепта при различных клинических проявлениях ЮА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zulian F., Balzarini M., Falcini F. et al. Abatacept for severe Anti-Tumor Necrosis Factor-refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis // *Arthr. Care Res.* — 2010; 62 (6): 821–825.
2. Angeles-Han S., Flynn T., Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a case report // *J. Rheumatol.* — 2008; 35: 1897–1898.
3. Saurenmann R.K., Levin A.V., Feldman B.M. et al. Risk of new-onset uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis treatment with anti-TNF agent // *J. Pediatr.* — 2006; 149: 833–836.
4. Foeldvari I., Nielsen S., Kummerle-Deschner J. et al. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey // *J. Rheumatol.* — 2007; 34: 1146–1150.
5. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P. et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial // *Lancet.* — 2008; 372 (9636): 383–391.
6. Ruperto N., Lovell D.J., Li T. et al. Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Care Res.* — 2010; 62 (11): 1542–1551.
7. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P. et al. Longterm safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2010; 62 (6): 1792–1802.
8. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R. et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension // *Ann Rheum. Dis.* — 2010; 69 (4): 718–722.

174

Информация для педиатров

РЕЦЕНЗИЯ

На учебник «Клиническая генетика» под редакцией академика РАМН Н. П. Бочкова

Достижения современной науки со всей очевидностью показали возрастание удельного веса наследственных факторов в развитии патологии. Полный сиквенс генома человека и идентификация многих тысяч структурных и регуляторных генов дали новую точку отсчета для понимания генной природы и молекулярных механизмов многих наследственных и многофакторных заболеваний, роли генетических факторов в этиологии и патогенезе различных патологических состояний и того, каким образом изменения в геноме resultируются в болезнь. Обращает на себя внимание как большое разнообразие генетически детерминированных форм патологии, так и увеличение социальной и медицинской значимости широко распространенных болезней, в основе которых лежат факторы наследственной предрасположенности (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь, сахарный диабет и др.). В настоящее время известно уже около 5000 наследственных болезней. Успехи в развитии клинической генетики сделали возможными предупреждение и лечение ряда наследственных болезней. Один из эффективных методов профилактики — медико-генетическое консультирование.

Предлагаемый вниманию читателей учебник отражает опыт педагогической и научной работы кафедр медицинской генетики Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова и кафедры медицинской генетики ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России (г. Томск). Материал изложен на современном научном уровне и включает новейшие сведения о геноме человека и значении его расшифровки для клинической медицины, а также об открытых недавно новых генетических закономерностях: однородительские дисомии, экспансии нуклеотидов, эпигенетические регуляции, роль малых интерферирующих РНК. Отдельная глава посвящена фармакогенетике. Последние достижения в области молекулярной генетики показали, что фармакогенетическое тестирование является новой медицинской технологией в области фармакотерапии и одним из инструментов персонализированной медицины. Клиническая фармакогенетика активно развивается и уже вплотную подошла к внедрению в реальную клиническую практику, в т. ч. в России. Открытия молекулярной генетики расширяют наши представления о спектре наследственной патологии детского возраста. Учитывая высокую распространенность врожденных пороков развития необходимо повышать уровень пре- и постнатальной генетической диагностики, а также эффективность медико-генетического консультирования и профилактики наслед-

ственных болезней у детей. Основой для проведения адекватных лечебных и профилактических мероприятий является подготовка высококвалифицированных врачей — специалистов по клинической генетике, как в отдельных регионах, так и в масштабе всей страны. В этой связи издание современного учебника, направленного на наращивание знаний и компетенции врачей, является особенно актуальным.

Авторами приведены современные данные об общих закономерностях наследственной патологии человека, клинической и лабораторной диагностике наследственных болезней, методах лечения и профилактики. Весь теоретический материал проиллюстрирован таблицами, схемами, рисунками и фотографиями больных. Учебник снабжен словарем генетических терминов. В приложении на компакт-диске размещены дополнительные статьи о лечении наследственных болезней, мутагенезе, евгенике.

Учебник необходим для студентов медицинских вузов. Он также будет полезен врачам всех специальностей, студентам биологических факультетов и научным работникам.

Проректор по научной работе
и последипломной подготовке
ГОУ ВПО СибГМУ
Минздравсоцразвития России,
д. м. н., профессор,
член-корреспондент РАМН
Л. М. Огородова



С.В. Осмоловский¹, В.Н. Лучанинова², Т.И. Бурмистрова³, Д.С. Осмоловский²

¹ Краевой центр восстановительной медицины и реабилитации, Владивосток

² Владивостокский государственный медицинский университет

³ Департамент здравоохранения Приморского края, Владивосток

Комплексная реабилитация детей с ограниченными возможностями жизнедеятельности

Контактная информация:

Осмоловский Сергей Васильевич, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе центра восстановительной медицины и реабилитации

Адрес: 690068, Владивосток, ул. Кирова, д. 66, тел.: (4232) 32-42-69, e-mail: cvlds@rambler.ru

Статья поступила: 14.07.2010 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

На протяжении многих лет главной причиной инвалидизации детей в России в целом и Приморском крае, в частности, остается детский церебральный паралич (ДЦП). Оказание полноценной помощи всем нуждающимся детям-инвалидам затруднительно вследствие отсутствия единой научно-методической основы организации реабилитационного процесса. Не разработаны комплексные программы реабилитации детей-инвалидов с ДЦП в зависимости от возраста, формы и степени тяжести заболевания. Стандарт медицинской помощи больным ДЦП (приказ Минздрава РФ № 288 от 29.11.2004 г. «Об утверждении стандартов медицинской помощи больным детским церебральным параличом») отражает только медицинские методы обследования и лечения, но не включает социальные и психолого-педагогические технологии, направленные на интеграцию детей с ограниченными возможностями в общество. Не определена система оценки функционального состояния ребенка-инвалида, его реабилитационного потенциала и эффективности восстановительных мероприятий.

Цель исследования — разработать программу комплексной медико-социальной и психолого-педагогической реабилитации детей-инвалидов с ДЦП с учетом степени и способа оценки их функциональной зависимости от окружающих.

Сплошное когортное исследование проведено на базе Краевого центра восстановительной медицины и реабилитации (Владивосток). Диагноз ДЦП ставился детскими неврологами на основании клинической картины болезни и результатов функционального исследования (нейросонографии, электроэнцефалографии, электромиографии). Верификация диагноза осуществлена в соответствии с приказом Минздрава РФ № 1013н от 23.12.2009 г. «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы». Устанавливали наличие спастической, атонически-астатической и гиперкинетической клинических форм ДЦП.

Анализ результатов разработанной нами комплексной медико-социальной и психолого-педагогической программы реабилитации был выполнен в 4 возрастных группах: 1-я — дети в возрасте от 6 мес до 2 лет, 2-я — от 3 до 6 лет, 3-я — от 7 до 12 лет, 4-я — от 13 до 17 лет. Деление на указанные возрастные группы осуществлялось по соответствующим возрасту различным видам, методам и методикам реабилитации при едином (строго индивидуальном) подходе к восстановительному лечению детей-инвалидов. В программе, кроме возраста, были учтены формы заболевания и степени функциональ-

S.V. Osmolovskiy¹, V.N. Luchaninova², T.I. Burmistrova³, D.S. Osmolovskiy²

¹ Regional Center of Restorative Medicine and Rehabilitation, Vladivostok

² Vladivostok State Medical University

³ Department of Healthcare, Primorskiy Region, Vladivostok

Complex rehabilitation of children with limited life abilities

ной зависимости от окружающих. Лечение проводилось при непосредственном участии членов семьи ребенка-инвалида. Длительность наблюдения составила 3 года. В комплексе реабилитационных мероприятий применялись физические (массаж, мануальная терапия), физиотерапевтические (диадинамические токи, вибромассаж и др.), медикаментозные методы восстановительного лечения. Использовались также современные компьютерные комплексы с биологической обратной связью, тренажеры Гросса. Психолого-педагогическая реабилитация осуществлялась методами психологической и речевой коррекции, посредством сенсорной, талассо-, иппо-, зоо-, Монтессори- и музыкотерапии. Много времени уделялось овладению навыкам самообслуживания и профессией (вышивание, рисование и др.). Оценка соматического состояния здоровья детей основной и контрольной групп проводилась при непосредственном объективном исследовании в процессе лечения и ретроспективном изучении медицинской документации (ф. 112/у, ф. 026/у, ф. 003/у).

Физическое развитие и его гармоничность оценивались по антропометрическим показателям с использованием центильных таблиц. Оценка полового развития детей проводилась по J. Tanner (1966), а распределение по группам здоровья — по критериям С. Громбах (1981) и в соответствии с приказом МЗ РФ № 621 от 30.12.2003 г. «О комплексной оценке состояния здоровья детей». Степень функциональной зависимости оценивали с помощью разработанного нами интегративного показателя коррекции (ИПК) с учетом стойких ограничений жизнедеятельности у больного (4 основных групп системных нарушений): двигательной и речевой сферы, психического и психологического состояния (патент на изобретение № 2391899 от 20.06.2010 г.; компьютерная программа «Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011613032 от 18.04.2011 г.). Использование алгоритма расчета эффективности реабилитации детей-инвалидов позволяет обосновать переоценку степени тяжести функциональных ограничений (зависимости) на любом этапе реабилитационного процесса и своевременно откорректировать индивидуальный план лечения. Таблицы по всем видам нарушений заполнены несколькими специалистами (неврологом, психиатром, психотерапевтом, врачом по лечебной физической культуре, психологом, логопедом) по единой схеме с оценочной шкалой от 0 до 1. Вносимая в таблицы информация отражает истинное исходное состояние ребенка или уровень закрепленных им умений на момент проводимого обследования.

Статистический материал обработан с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Статистически значимыми считали различия (или наличие связи) при $p < 0,05$.

В исследование были включены 913 детей с ДЦП, состоявшие на диспансерном учете в Центре, из них мальчиков — 512 (56%), девочек — 401 (44%). Все дети имели статус ребенка-инвалида. Основную группу составили 547 детей, проходившие на базе Центра 2–4 курса 3-недельного комплексного лечения в течение календарного года. В контрольную группу вош-

ли 366 детей, лечившихся преимущественно по месту жительства и обращавшихся за помощью в специализированное учреждение реже 2 раз в год. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, форме и степени тяжести инвалидизирующего заболевания. Дети со спастическими формами ДЦП составили большинство (77,4%), из них с нижним спастическим парапарезом — 72,2%, спастическим гемипарезом — 24,9%, спастическим тетрапарезом — 2,9% пациентов. Детей с атонически-астатической формой ДЦП было 11,7%, гиперкинетической — 10,9%.

Установлено, что у 757 (82,9%) детей, страдающих ДЦП, физическое развитие ниже среднего уровня и оно дисгармоничное; у 116 (12,7%) — очень низкое и резко дисгармоничное. Только у 40 (4,4%) детей с ДЦП было среднее гармоничное физическое развитие. Распределили детей по группам здоровья следующим образом: 314 (34,4%) — III, 582 (63,7%) — IV и 17 (1,9%) — V. Анализ результатов исследования уровня соматической заболеваемости показал превышение в 1,3 раза у детей с ДЦП по сравнению с региональным показателем (3215,7 против 2473,6‰), в том числе болезнями органов дыхания — в 1,45 (1770,0 против 1220,7‰), болезнями нервной системы — в 2,7 (227,4 против 83,6‰), болезнями органов зрения — в 1,8 (187,3 против 110,2‰), психическими расстройствами — в 2,2 (148,5 против 67,1‰), болезнями костно-мышечной системы — в 1,38 раза (143,1 против 103,2‰). В результате исследования функциональных возможностей детей с ДЦП выявлено, что нарушения двигательных функций в той или иной степени отмечены у всех (913; 100%) детей. У 749 (81,7%) пациентов обнаружена задержка психического развития, в том числе у 315 (34,5%) — с нарушениями интеллекта. Расстройства речи наблюдались у 656 (71,8%) обследованных; проблемы, связанные с самообслуживанием, — у 667 (73,1%); 362 (39,7%) ребенка страдали нарушениями сенсорных функций, в том числе 225 (62,2%) — зрительного и 91 (25,1%) — слухового восприятия, 65 (18,0%) — расстройствами тактильных ощущений.

В соответствии со значениями ИПК до проведения реабилитационных мероприятий пациенты распределялись по 3 степеням функциональной зависимости от окружающих: I степень (незначительная зависимость) — более 0,75, II степень (умеренная зависимость) — от 0,5 до 0,75, III степень (выраженная зависимость) — до 0,5 баллов. Итоговый ИПК двигательных нарушений среди детей всех возрастов основной группы составил 15,0% (в контроле — 1,9%); психических, соответственно, 9,9 и 5,9%; психологического развития — 28,2 и 7,8%, речевых нарушений — 33,1 и 14,5%. ИПК всех детей, вошедших в основную группу, составил 21,6%, что в 2,9 раза выше, чем в контрольной группе (7,5%). Установлено, что реабилитационный потенциал детей с ДЦП обратно пропорционален их возрасту. Выявлено, что процесс восстановления нарушений в двигательной сфере наиболее эффективно протекает у детей в возрасте 7–12 лет (21,7%) и подростков (17,2%; $p \leq 0,01$). Коррекции в сфере психологического

развития достоверно лучше поддаются дошкольники 3–6 лет (36,3%; $p \leq 0,01$) и дети раннего возраста (1-я группа — 29,7%; $p \leq 0,01$).

Эффективность коррекции психических и речевых нарушений характеризовалась медленным снижением по мере взросления детей. При этом результаты коррекции нарушений речи оказались более выраженными в младшей группе (52,6%; $p < 0,01$) и у детей дошкольного возраста (37,8%; $p < 0,01$). Коррекция психических нарушений достигнута у детей раннего (на 21%) и дошкольного возраста (на 12,8%) при незначительной динамике в старших возрастных подгруппах: 2,4 и 3,2%, соответственно ($p < 0,01$). По всем видам нарушений средний показатель эффективности реабилитации в 1-й группе (дети раннего возраста) составил 28,1 в сравнении с 12,2% в контрольной; во 2-й возрастной подгруппе — 24,7 и 9,4%, в 3-й — 20,0 и 5,4%, в 4-й (подростковой) — 13,2 и 3,2%. Таким образом, наиболее эффективно подвергаются коррекции нарушения речи и показатели психологического развития.

Существенная динамика психических расстройств отмечена в группах детей с ДЦП в форме спастического гемипареза и нижнего спастического парапареза; умеренная — у детей с гиперкинетической и атонически-астатической формами заболевания; у больных со спастическим тетрапарезом динамика оказалась самой низкой. В основной группе произошло перераспределение по степени тяжести функциональной зависимости от окружающих: 66 (28,7%) детей перешли из группы с выраженной функциональной зависимостью в группу умеренной (14; 2,3%) и незначительной (31; 51,7%) степени зависимости. Снята инвалидность у 21 (2,28%) ребенка; в контрольной группе — у 3 (0,3%).

Дифференцированная с учетом возраста психолого-педагогическая реабилитация детей-инвалидов приводила к снижению зависимости психологического развития от двигательных нарушений, что во многом определяет успешность социальной адаптации таких пациентов. Дополнительным подтверждением эффективности разработанной реабилитационной программы является и тот факт, что за время проведения исследования лишь 1 ребенок, из находившихся под нашим наблюдением, был передан в учреждение интернатного типа. Из 840 (92%) способных к обучению детей-инвалидов с ДЦП 557 (61%) учатся в общеобразовательных школах, 183 (20%) — в специализированных, 100 (11%) — на дому. Три ребенка из основной группы окончили школу с золотой медалью, 17 — поступили в высшие и 12 — в средние технические учебные заведения.

Заключение

Результаты исследования показали, что дифференцированная программа комплексной реабилитации детей-инвалидов, а также способ оценки функционального состояния и эффективности реабилитации детей-инвалидов с ДЦП имеют высокую практическую значимость и могут быть рекомендованы к использованию в реабилитационных учреждениях края и других регионов России.

Новинка

5 ЗВЕЗД ЗАЩИТЫ КОЖИ МАЛЫША



НАШ САМЫЙ
СУХОЙ и ТОНКИЙ

Теперь на 20% тоньше!

16-й Конгресс Европейского союза школьной и университетской медицины и здоровья «EUSUHM-2011» «Образование и здоровье с детства и до взрослой жизни» (Москва, 9–11 июня 2011 г.)

178

В работе Конгресса приняли участие 1197 специалистов из 22 стран (Беларусь, Бельгия, Великобритания, Венгрия, Германия, Дания, Индия, Испания, Италия, Киргизия, Китай, Молдова, Нидерланды, Объединенные Арабские Эмираты, Россия, Словения, Украина, Финляндия, Хорватия, Швейцария, Швеция, Эстония). Заслушаны 119 докладов. На постерной сессии представлено 98 докладов.

Научная программа конференции включала обсуждение следующих вопросов:

1. Сохранение и укрепление здоровья обучающихся, воспитанников образовательных учреждений; формирование здорового образа жизни.
2. Физическое здоровье дошкольников, школьников и студентов.
3. Здоровое питание и двигательная активность школьников.

4. Нервно-психическое, когнитивное развитие и здоровье дошкольников, школьников и студентов.
5. Сохранение репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи.
6. Клиники, дружественные молодежи.
7. Вакцинация детей, подростков и молодежи.
8. Соматическое здоровье учащихся: раннее выявление отклонений в развитии детей, влияющих на процесс обучения, и их профилактика.
9. Профессиональное консультирование и помощь в выборе профессии.
10. Дети с ограниченными возможностями: медико-психологическая и социальная реабилитация.
11. Международная классификация функционирования, нетрудоспособности и здоровья — версия для детей и молодежи (ICF CY).
12. Роль школьных медицинских сестер в охране здоровья детей.
13. Усиление роли родителей в охране здоровья детей.
14. Использование новых технологий в охране здоровья детей.
15. Медико-психологическое обеспечение детей и подростков, занимающихся спортом.
16. Межсекторальное взаимодействие в охране здоровья детей.

Было заслушано 7 лекций ведущих специалистов в области охраны здоровья школьников и студентов из Бельгии, Финляндии, Индии, а также представителя ВОЗ. Обсуждение проводилось в рамках 23 секционных заседаний и 1 семинара. Подготовлены материалы Конгресса, куда вошли 314 публикации, подготовленных 636 специалистами разных стран.

По итогам работы была принята резолюция конференции.



Лектор — В. Балтаг



Обсуждение постерной сессии



Во время заседания

Резолюция 16-го Конгресса Европейского союза школьной и университетской медицины и здоровья «Образование и здоровье с детства и до взрослой жизни» (EUSUHM-2011)

9–11 июня 2011 года в Москве состоялся 16-й Конгресс Европейского союза школьной и университетской медицины и здоровья «Образование и здоровье с детства и до взрослой жизни» — крупнейший медицинский форум, не имеющий аналогов в истории России.

Организаторами 16-го Конгресса «EUSUHM-2011» выступили Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Европейский союз школьной и университетской медицины и здоровья, Всероссийское общество развития школьной и университетской медицины и здоровья (РОШУМЗ), Союз педиатров России и Научный центр здоровья детей РАМН при поддержке Представительства ЮНИСЕФ в Российской Федерации и Европейского регионального бюро ВОЗ. На Конгрессе были представлены результаты исследований, проведенных в 22 странах (Беларусь, Бельгия, Великобритания, Венгрия, Германия, Дания, Индия, Испания, Италия, Киргизия, Китай, Молдова, Нидерланды, Объединенные Арабские Эмираты, Россия, Словения, Украина, Финляндия, Хорватия, Швейцария, Швеция, Эстония).

На рассмотрение научного комитета Конгресса поступило более 360 тезисов, подготовленных 636 специалистами разных стран. Опубликовано 314 тезисов. От Российской Федерации направлены в научный комитет Конгресса результаты исследований, выполненных в 30 городах (областях): Москва, Московская область, Санкт-Петербург, Архангельск, Сыктывкар, Салехард, Тверь, Ярославль, Иваново, Нижний Новгород, Чебоксары, Казань, Самара, Краснодар, Ставрополь, Астрахань, Ростов-на-Дону, Майкоп, Пермь, Ижевск, Уфа, Оренбург, Екатеринбург, Свердловская область, Омск, Красноярск, Кызыл, Иркутск, Томск, Якутск.

Научная программа Конгресса включала: 7 лекций, прочитанных ведущими учеными и специалистами школьной и университетской медицины и здоровья, 1 семинар, 119 устных и 98 постерных доклада участников Конгресса.

В работе Конгресса 9–11 июня 2011 г. приняло участие 1197 человек из 22 стран.

Заслушав и обсудив выступления и представленные материалы, Конгресс отмечает, что, несмотря на то, что мы живем в разных системах (организационных, образовательных и т.д.), постановка и рассмотрение медицинских и психолого-педагогических проблем обучения и воспитания детей, подростков и студентов в современных социально-экономических условиях высоко актуальна и своевременна во всех странах. В частности, остается актуальным усиление и укрепление охраны здоровья населения и служб охраны здоровья для детей и молоде-

жи во всей Европе, ориентированных на соответствующее детское учреждение и возраст детей, пребывающих в нем (например, центры полного дня для детей, детские дошкольные учреждения, школы, университеты).

В государствах европейского региона, России, Китае, Индии проводятся работы по изучению состояния здоровья подрастающего поколения и факторов, влияющих на его формирование. Накоплен определенный опыт взаимодействия министерств здравоохранения и министерств образования, муниципальных структур, общественных и религиозных организаций (партнерские группы) в проведении совместной работы по предотвращению развития нарушений здоровья детей, подростков и молодежи. Программы школьной и университетской медицины включают в себя обеспечение гарантий безопасности и надзор за осуществлением прав учащихся на медицинские услуги в соответствии с установленными протоколами, создание образовательной среды, способствующей сохранению и укреплению здоровья обучающихся.

В большинстве представленных на Конгрессе стран осуществляется разработка и внедрение современных здоровьесберегающих педагогических технологий. Совершенствуются разнообразные формы оказания медицинской и психологической помощи дошкольникам, школьникам, студентам, а также детям с ограниченными возможностями здоровья и нуждающимся в специальных условиях при получении образования. Проводятся различные мероприятия по формированию здорового образа жизни учащихся, профилактике отклоняющихся форм поведения и потребления психоактивных веществ, суицидов.

Усиливается работа по охране репродуктивного здоровья подростков и молодежи и профилактике заболеваний, передающихся половым путем, ВИЧ-инфекции (СПИДа) и ранних беременностей. Было отмечено, что актуальным на сегодняшний день является создание и функционирование в ряде стран, в том числе и России, клиник, дружественных молодежи, которые зарекомендовали себя с положительной стороны. Первая оценка их деятельности показывает, что в целом они отвечают стандартам качества жизни молодежи. Наиболее важные проблемы, которые решаются на базе этих клиник — сексуальное и психическое здоровье молодежи, профилактика употребления психоактивных веществ. Мониторинг сексуального поведения, психического здоровья молодежи, их отношения к наркотическим веществам показывает, что многие из них получили необходимые знания в этой области в данных учреждениях и в меньшей степени подвержены рискованному поведению. EUSUHM спосо-

бен оказать большую помощь в рамках сотрудничества стран Европы по этой проблеме. Расширяется волонтерское движение «равный равному», направленное на сексуальное образование и воспитание юношей и девушек. Возрастает взаимодействие педагогического и медицинского персонала образовательных учреждений с семьями учащихся, муниципалитетами и общественностью.

Во многих странах существенное внимание уделяется повышению качества питания и двигательной активности обучающихся в образовательных учреждениях, предупреждению ожирения и нарушений обмена веществ, профилактическим стоматологическим мероприятиям. Разработаны разнообразные обучающие программы для детей, подростков и молодежи, соответствующие возрасту и уровню образования.

В прививочные календари развитых, экономически благополучных стран Европы включены такие профилактические прививки, отсутствующие в российском национальном календаре, как ветряная оспа, пневмококковая, гемофильная и папилломавирусная инфекции и др. Расширение национальных календарей прививок в европейских странах привело к значительному снижению заболеваемости детского населения инфекционными болезнями.

Вместе с тем общими проблемами для всех стран, представленных на Конгрессе, являются: недостаточная эффективность физического воспитания в образовательных учреждениях и сложности с организацией качественного питания учащихся; продолжающееся ухудшение психического здоровья школьников и учащейся молодежи, требующее активизации работы в области психопрофилактики и психогигиены; недостаточная подготовка медицинских и педагогических кадров в области охраны здоровья детей. Осуществление медицинского обслуживания дошкольников, школьников и студентов, в том числе вакцинопрофилактика, сопряжено с трудностями материального, организационного и кадрового обеспечения. Далеко не во всех образовательных учреждениях как в России, так и за рубежом, достигнут надлежащий уровень санитарно-эпидемиологического благополучия. Отсутствие унифицированных методических подходов к оценке состояния здоровья детей и подростков не позволяет проводить сравнительный анализ показателей между странами.

В настоящее время в Российской Федерации происходит модернизация системы образования, реализуется Национальная образовательная инициатива «Наша новая школа», что требует соответствующего научно-методического и организационного обеспечения. Однако научное сопровождение модернизации системы образования и медицинского обеспечения обучающихся сталкивается с такими проблемами, как дефицит научных кадров и низкая оплата труда, устаревшая материально-техническая база и малое число подразделений, выполняющих исследования в области гигиены детей и подростков.

Профессиональное сообщество, в том числе РОШУМЗ, приняли активное участие в разработке Порядка и Стандарта оказания медицинской помощи детям в образовательных учреждениях. Однако в силу целого ряда причин соответствующие приказы Минздрава России, утверждающие указанные документы, до сих пор не подписаны.

Развивающееся в Российской Федерации движение школ, содействующих укреплению здоровья, не находит должной поддержки со стороны Минздрава России, что снижает уровень медицинского обеспече-

ния учащихся и качество проводимой профилактической и оздоровительной работы в образовательных учреждениях.

Конгресс выносит следующие предложения:

- Поддерживать органы законодательной и исполнительной власти:
 - в создании высококачественных служб здоровья для молодежи в своих странах;
 - осуществлении высококачественных последипломных обучающих программ для специалистов здоровья молодежи;
 - осуществлении действий по охране здоровья молодежи на научной основе.
- Способствовать межсекторальному общению и взаимодействию общественных организаций.
- Поддерживать сотрудничество с другими Европейскими организациями, ориентированными на здоровье молодежи.
- Способствовать научным исследованиям в области охраны здоровья детей и подростков, акцентируя внимание:
 - на оценке программ по обеспечению здоровья;
 - эффективности программ по раннему выявлению не только физических, но и психических проблем роста и развития;
 - идентификации факторов риска и/или защитных факторов, прогнозирующих результаты здоровья, роста и развития.

Просить Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации:

- Создать сеть научных лабораторий гигиены и охраны здоровья детей и подростков, а также университетской медицины в столицах федеральных округов и субъектов Российской Федерации.
- Завершить разработку и подписание приказов Минздрава России, утверждающих Порядок и Стандарт оказания медицинской помощи детям в дошкольных и общеобразовательных (начального общего, основного общего, среднего (полного) общего образования) учреждениях, учреждениях начального и среднего профессионального образования.
- Расширить Национальный календарь прививок. Включить в него профилактические прививки против ветряной оспы, пневмококковой, гемофильной и папилломавирусной инфекции.
- Включить специальность «дошкольно-школьная медицина» в номенклатуру специальностей специалистов с высшим и послевузовским, а также средним медицинским образованием.
- Расширить подготовку медицинских и педагогических кадров по проблемам сохранения и укрепления здоровья обучающихся на факультетах последипломного профессионального образования медицинских и педагогических вузов, а также в учреждениях среднего профессионального образования медицинского и педагогического профилей.
- Оказывать помощь в рамках сотрудничества стран Европы по работе клиник, дружественных молодежи.
- Создать Национальный центр поддержки развития сети школ, содействующих укреплению здоровья обучающихся и воспитанников.

Конгресс отмечает высокий уровень сделанных сообщений и их большое практическое значение, а также хорошую организацию мероприятий.

*Директор НЦЗД РАМН, академик РАМН А. А. Баранов
Директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей
и подростков НЦЗД РАМН, д.м.н., проф. В. Р. Кучма*

Единственный в России внутривенный
иммуноглобулин с содержанием IgG 100 мг/мл.¹

in the largest and longest clinical trial in CIDP
GAMUNEX significantly improved
CIDP patient outcomes



ГАМУНЕКС® - ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ



Высокая концентрация IgG в препарате Гамунекс® позволяет в 2 раза снизить нагрузку объемом при сохранении высокой скорости инфузии²



Применение препарата Гамунекс® приводит к значительному сокращению продолжительности инфузии и экономии времени медицинского персонала и пациента³



Гамунекс® обладает оптимальными свойствами, что позволяет проводить безопасную терапию даже у пациентов с сопутствующими заболеваниями^{2,4}



Гамунекс® значительно снижает частоту возникновения инфекций у пациентов с первичным иммунодефицитом, в том числе по сравнению с другими ВВИГ⁵



Гамунекс® обеспечивает быстрое повышение уровня тромбоцитов и его сохранение в пределах нормы у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой⁶

Литература: 1. Государственный реестр лекарственных средств 2010; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Гамунекс. ЛСР-002531/08 04.04.2008; 3. Gelfand EW, et al. Safety and Tolerability of Increased Rate of Infusion of Intravenous Immunoglobulin G, 10% in Antibody-Deficient Patients. Journal of Clinical Immunology. 2006; Volume 26, Number 3: 284-290; 4. Data on file. Tactris Biotherapeutics Inc. 5. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, et al, and the IGIV-C in PID Study Group. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency: a randomized double-blind trial. Int Immunopharmacol. 2003;3:1325-1333; 6. Busse J, Eldor A, Kelton JG, et al, and the IGIV-C in ITP Study Group. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action, and impact on quality of life. Thromb Haemost. 2004;91:771-778;



Tactris
BIOTHERAPEUTICS

ЗАО «Р-Фарм», 123154, Москва,
ул. Берзарина, д.19, к.1
тел: +7-495-956-79-37
факс: +7-495-956-79-38

Доказано наукой. Подтверждено пациентами.



гамунекс®



иммуноглобулин человеческий
нормальный 100 мг / 1 мл

5 Европейский Конгресс педиатров (Europaediatrics — 2011) (Вена, 23–26 июня 2011 г.)

Вена — город красивейших дворцов и парков, прекрасной музыки и великой архитектуры. В 2011 г. Вена приняла эстафету Московского Europaediatrics — 23–26 июня здесь состоялся 5-й Европейский Конгресс педиатров (Europaediatrics — 2011). В нем приняли участие 2169 делегатов из 93 стран. Детские врачи встретились в крупном современном Конгресс-центре Austria Center Vienna. В течение четырех дней в его залах и на постерных аллеях были представлены научные исследования и практические работы около 1000 ученых, работающих по всему миру. На конгрессе освещались вопросы здоровья детей и охраны окружающей среды, проблемы детей мигрантов в Европе, глобальные вопросы детского здравоохранения, лечения и профилактики инфекционных болезней, реабилитации детей-инвалидов. Внимание было также уделено проблемам неонатологии, детского питания, детской эндокринологии, гематологии, аллергологии, генетике.

Весомый вклад в организацию и проведение 5-го Европейского педиатрического Конгресса внесли также Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Детский фонд ООН (UNICEF), Европейское медицинское агентство (EMA), Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), международное общество талассемии.

Самой большой делегацией, по традиции, заложенной еще в 2008 г. на аналогичном конгрессе в Стамбуле, стала российская, возглавляемая председателем Исполкома Союза педиатров России, вице-президентом Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA), вице-президентом РАМН, академиком РАМН А.А. Барановым. Союз педиатров объединил для участия в Конгрессе более 180 человек из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Екатеринбурга, Томска, Ставрополя, Саратова, Красноярска, Якутска и многих других городов нашей страны.

Союз педиатров принимал активное участие и в подготовке этого форума. В состав Научного Комитета вошли российские ученые-педиатры, члены Исполкома СПР академик РАМН Н.Н. Володин, профессора Л.С. Намазова-Баранова, Л.М. Огородова. Журналы, издаваемые Союзом педиатров России («Педиатрическая фармакология», «Вопросы современной педиатрии») стали информационными партнерами Конгресса. На протяжении 2010–2011 гг. в них регулярно публиковалась актуальная информация о Europaediatrics-2011.

С докладами на пленарных сессиях Конгресса выступили ведущие российские специалисты, которые поделились своими знаниями по вопросам диагностики и лечения острых респираторных инфекций (Л.С. Намазова-Баранова), реабилитации детей с бронхолегочной



Делегация Союза педиатров России



Председатель симпозиума — Председатель Исполкома Союза педиатров России А.А. Баранов



Л.С. Намазова-Баранова



В.Р. Кучма



И.В. Давыдова

дисплазией (И.В. Давыдова), организации медицинской помощи детям в образовательных учреждениях (В.Р. Кучма). В постерных сессиях также приняли участие 30 российских ученых.

В рамках проведения 5-го Европейского конгресса педиатров в Вене состоялась Генеральная ассамблея Европейской педиатрической ассоциации, которая подвела очередные итоги работы, определила новые направления деятельности ЕРА. На заседании Генеральной ассамблеи состоялись выборы городов проведения следующих

Европейских конгрессов в 2013 и 2015 гг. Победителями стали: Глазго (Великобритания) — Europaediatrics-2013, Рим (Италия) — Europaediatrics-2015.

Прекрасная возможность принять участие в данном мероприятии, предоставленная Союзом педиатров российским коллегам, дала шанс еще раз обменяться клиническим и научным опытом, обсудить новые тенденции в детском здравоохранении и расширить рамки дальнейшего сотрудничества между педиатрами России и других стран.



Президенты трех Европейских конгрессов «Europaediatrics» (слева направо) Т. Стефенсон (Глазго, 2013), В. Каульферш (Вена, 2011) и А.А. Баранов (Москва, 2009)



На церемонии Открытия Конгресса выступил хор мальчиков

В.Ю. Альбицкий

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

К юбилею академика РАМН А.А. Баранова

Контактная информация:

Альбицкий Валерий Юрьевич, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом социальной педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (495) 967-14-19

Статья поступила: 29.04.2011 г., **принята к печати:** 10.06.2011 г.

184



Профессиональная деятельность академика РАМН, профессора Александра Александровича Баранова весьма многогранна. Прежде всего, он войдет в историю отечественного здравоохранения как деятель государственного масштаба в области охраны материнства и детства. Его по праву считают выдающимся ученым-педиатром, организатором педиатрической науки, лидером отечественной педиатрии конца XX начала XXI столетия. Он также известен как крупный общественный деятель, неутомимый борец за сбережение здоровья детей. Его лозунг «Сохраним здоровье детей — сохраним Россию» стал, по существу, программой деятельности педиатрического сообщества в условиях тяжелейшего социально-экономического кризиса 90-х годов прошлого века.

В подтверждение сказанному приведу только два факта. В начале 90-х годов, в самый разгар кризиса, когда не хватало средств даже на удовлетворение минимальных, первоочередных потребностей, А.А. Баранов сумел организовать проведение Конгрессов педиатров России, финансировать проезд на них многих детских врачей, даже из самых отдаленных территорий. Так педиатры страны получили возможность ежегодно собираться в Москве, чтобы обсуждать острейшие проблемы отрасли, привлекать к ним внимание власти и общества. Подобных форумов специалисты других профилей медицины в эти годы не проводили.

И второй факт. В начале текущего века Министерство здравоохранения РФ стало внедрять в деятельность отрасли концепцию семейного врача с передачей ему функций участкового педиатра. А.А. Баранов организовал и возглавил компанию против необдуманного «слепого» подражания западному образцу. Он привел убедительные аргументы и факты тому, что отечественная система охраны здоровья детей доказывает свою эффективность до сих пор, пока врача-педиатра готовят на специальном факультете медицинского вуза и особенно на амбулаторно-поликлиническом этапе, когда первичную врачебную помощь детям оказывает специально подготовленный детский доктор. В результате был найден компромисс: по сути верная концепция семейного врача стала осуществляться без педиатрической составляющей, но в работу участкового педиатра внедряются элементы деятельности врача общей практики.

При обдумывании биографии академика А.А. Баранова четко вырисовывается следующая периодизация его профессиональной жизни:

1958–1969 гг. — обучение профессиям врача и ученого;
1969–1979 гг. — становление как высококлассного профессионала-ученого в области педиатрии, общественного здоровья и организации здравоохранения;
1979–1987 гг. — формирование как организатора науки;
1987–1992 гг. — становление как выдающегося государственного и общественного деятеля;
1992–1998 гг. — активная педагогическая деятельность; поиск и реализация мер по сохранению здоровья детей в условиях системного кризиса;

с 1998 г. по настоящее время — высокоэффективная деятельность национального и международного масштаба в качестве ученого, организатора науки, педагога, общественного деятеля.

В рамках настоящей статьи сделана попытка проанализировать только одну грань в научном творчестве академика А. А. Баранова — его вклад в развитие профилактической и социальной педиатрии в каждом из обозначенных выше периодов его профессиональной жизни.

На кафедре социальной гигиены и организации здравоохранения Казанского медицинского института, где в 1966–69 гг. А. А. Баранов проходил обучение в аспирантуре, его учителя — профессора Т. Д. Эпштейн и М. Х. Вахитов постоянно говорили о большой роли Казанской медицинской школы, Казанского общества врачей в развитии профилактических и общественных начал в отечественной медицине. Именно тогда будущий ученый познакомился с профилактическими идеями и работами таких выдающихся деятелей земской и общественной медицины в России — выпускников и профессоров Казанского университета, как организатор первой кафедры гигиены в русских университетах профессор А. И. Якобий, профессора А. В. Петров, М. Я. Капустин, М. М. Гран, первый санитарный врач И. И. Моллесон, земские врачи Е. А. Осипов, Н. И. Тезяков, В. О. Португалов, П. Ф. Кудрявцев, выдающиеся деятели государственной (советской) системы здравоохранения Н. А. Семашко, З. П. Соловьёв, С. В. Курашов. Культ профилактики с тех пор стал доминирующим в научной и организаторской деятельности юбиляра.

В кандидатской диссертации, посвященной изучению причин детской смертности (так тогда называли младенческую смертность) в сельской местности Татарской АССР (1969), А. А. Барановым было сделано заключение о существенном (20–30%!) недоучете случаев смерти младенцев на селе. Это стало своего рода толчком в дальнейшей научной и организаторской деятельности ученого для активной работы по наведению порядка в статистическом учете младенческой смертности, итогом которой стало решение о переходе в стране с 2012 г. на международные критерии регистрации живорождений. С тех далеких аспирантских лет проблема младенческой смертности уже никогда не уходила из его поля зрения.

После окончания в 1969 г. аспирантуры А. А. Баранов начинает работать старшим научным сотрудником, а затем возглавляет организационно-методический отдел Горьковского научно-исследовательского педиатрического института. Защищенная им в 1977 г. докторская диссертация «Эпидемиология и организационные принципы лечения неинфекционных заболеваний органов пищеварения у детей» не только обогатила педиатрию новыми научными фактами (например, заболеваемость по обращаемости по поводу болезней пищеварительного тракта регистрировалась на порядок ниже, чем при целевом эпидемиологическом исследовании), но и имела большое методологическое значение. Прежде всего, диссертация носила пионерский характер — это было первое в отечественной педиатрии комплексное исследование по эпидемиологии неинфекционной патологии.

Была показана научная и практическая необходимость и важность аналогичных исследований в других сферах педиатрии. Во-вторых, был разработан план и программа (дизайн, говоря современным языком) эпидемиологического исследования. Наконец, был создан образец угрозометрического подхода к изучению факторов риска формирования патологии у детей.

В годы, когда А. А. Баранов возглавлял Горьковский научно-исследовательский педиатрический институт (1979–1987), ярко проявились качества ученого как незаурядного организатора науки. В это время под его руководством выполняется ряд научных проектов, внесших весомый вклад в развитие профилактической педиатрии. Так, была разработана и внедрена организационная модель профилактики желудочно-кишечных заболеваний путем оздоровления детей из групп риска по данной патологии в санаторных сменах пионерских лагерей и санаторных группах «Мать и дитя» на базе санаториев-профилакториев промышленных предприятий. Это был первый опыт **превентивной педиатрии** (определение А. А. Баранова. — Авт.), когда оздоравливали не больных детей, а контингент риска по конкретной патологии. В то время юбиляр сформулировал следующую важную парадигму: «Не констатация факторов риска, а активное наступление на них, вот в чем смысл и суть превентивной педиатрии».

Другим проектом, реализующим указанную парадигму, стала разработка под руководством А. А. Баранова профилактических и организационных принципов оздоровления часто болеющих детей. Накопленные знания и опыт по медико-социальному обеспечению контингентов риска в этом проекте получил дальнейшее развитие. Впервые были определены статистические критерии отнесения ребенка в группу часто болеющих, выявлены клинические и социально-гигиенические факторы риска формирования данного контингента и особенности состояния его здоровья. Но главным, пожалуй, стало создание образца (стандарта) межсекторального сотрудничества (органов здравоохранения, образования, профсоюзов, работодателей) в сфере охраны здоровья детей. В детских дошкольных учреждениях Горьковского автозавода (их насчитывалось у предприятия больше ста) были созданы специальные группы для комплексного оздоровления контингента часто болеющих. В оздоровительный комплекс наряду с традиционными формами и методами вошли новации того времени (например, лечебно-профилактическое питание). Часто болеющие дошкольники и школьники оздоравливались также в санаторных сменах на базе санаториев-профилакториев, в пионерских загородных и городских лагерях. Опыт горьковчан получил широкое распространение в стране, был отмечен серебряной медалью Всесоюзной выставки достижений народного хозяйства (ВДНХ). Монография «Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления» (1986), без преувеличения, стала в конце 80-х годов прошлого века настольной книгой педиатров и организаторов детского здравоохранения.

Существенный вклад в развитие профилактической и социальной педиатрии академик А. А. Баранов внес

в годы работы в должности заместителя и первого заместителя Министра здравоохранения СССР (1987–1992). С одной стороны, это было крайне тяжелое, тревожное время наступающего социально-экономического кризиса, а с другой стороны, в условиях дряхлеющей тоталитарной системы повысилась степень свободы в принятии и реализации управленческих решений. Последнее обстоятельство в известной мере способствовало разработке, а главное, реализации системного научного подхода к решению одной из «вечных» проблем Российского государства — высокого уровня младенческой смертности.

Под руководством и при непосредственном участии А.А. Баранова была научно обоснована методология и стратегия снижения младенческой смертности. Минздравом СССР совместно с ведущими научными учреждениями страны создается директивно-нормативная, научно-методическая и организационная база для преодоления стагнационных тенденций в динамике младенческой смертности. Основные направления разработанной стратегии включали: приоритетное финансирование службы охраны здоровья матери и ребенка; реализацию комплексных региональных программ медико-социальных мероприятий по охране материнства и детства, снижение младенческой смертности для территорий с высоким, средним и сравнительно низким ее уровнем; приоритетное воздействие на предотвратимые причины младенческой смертности; создание и развитие перинатальной и неонатальной помощи (пренатальная диагностика патологии плода); развитие и внедрение на всех этапах акушерской и педиатрической помощи реанимации и интенсивной терапии; создание учреждений нового типа (перинатального центра); внедрение современных технологий по выхаживанию недоношенных детей.

Именно успешной реализацией названной стратегии следует объяснять тот выдающийся феномен, когда в 90-е годы прошлого века на фоне обвального ухудшения большинства показателей в социально-экономической и демографической сферах уровень младенческой смертности не только не повысился, а неуклонно снижался.

О значимых результатах по снижению младенческой смертности в России свидетельствует тот факт, что уровень показателя снизился с 19,9 в 1993 г. до 8,2 в 2009 г. на 1000 живорожденных. Если бы смертность младенцев сохранялась на уровне 1993 г., то в стране за 15 лет было бы потеряно 85 000 детей на первом году жизни.

Результаты исследовательской и организаторской работы коллектива ученых, возглавляемого академиком А.А. Барановым, по снижению младенческой смертности получили высокую оценку в виде Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники 2010 г. В 90-е годы прошлого века, как уже сказано, А.А. Баранов направляет усилия на сохранение здоровья детского населения в условиях разразившегося социально-экономического кризиса. Он чутко улавливает, что основным (приоритетным) контингентом риска становятся дети подросткового возраста. Под его руководством разрабатывается Концепция совершенствования медицинской

помощи детям подросткового возраста, результатом реализации которой стали два принципиально важных организационных акта: создание системы непрерывного медицинского наблюдения за ростом, развитием и здоровьем подростков (до 17 лет включительно) в педиатрических амбулаторных учреждениях; и, начиная с 2011 года, ежегодный углубленный осмотр специалистами и проведение по расширенной программе инструментального и лабораторного обследования с последующим оздоровлением детей старшего подросткового возраста.

В 1998 г. по инициативе А.А. Баранова создается Научный центр здоровья детей РАМН, перед которым были поставлены 3 стратегические задачи:

- поиск и накопление фундаментальных знаний о закономерностях роста и развития здорового и больного ребенка, системных и межсистемных механизмах взаимоотношений в норме и при патологических состояниях;
- оказание детям высокотехнологичной специализированной медицинской помощи мирового уровня;
- развитие теории и практики профилактики детских болезней, сохранения и укрепления здоровья детского населения России.

Для развития научно обоснованного профилактического направления в НЦЗД создается уникальная инфраструктура. Это вошедший в Центр при его организации НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков, а также созданный в 2003 г. отдел социальной педиатрии. Наконец, важным организационным событием для профилактического направления стало создание в составе центра научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения. Так, исполнилась давняя мечта юбиляра — интегрировать под одной крышей профилактические, диагностические, лечебные и реабилитационные технологии и научные направления в педиатрии.

К наиболее важным достижениям последнего десятилетия в области профилактической и социальной педиатрии относятся следующие, выполненные под руководством А.А. Баранова научные проекты:

- Концепция государственной политики в области охраны здоровья детей в Российской Федерации.
- Концепция федерального закона «Об охране здоровья детей в Российской Федерации».
- Тенденции и закономерности состояния здоровья детского населения Российской Федерации.
- Региональные особенности состояния здоровья детей России.
- Изучение качества жизни в педиатрии.

В заключение не преувеличу, если скажу, что Александр Александрович Баранов на рубеже XX–XXI столетий в новых, чрезвычайно не простых условиях не только сохранил традицию важности и перспективности профилактического начала в педиатрии, завещанную нам классиками российской медицины, великими детскими докторами С.Ф. Хотовицким, Н.Ф. Филатовым, Н.П. Гундобиним, Г.Н. Сперанским, но приумножил и развил ее. Дай Бог ему здоровья и сил продолжать свою благородную деятельность на службе у Детства и Отечества.

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Серия «Клинические рекомендации для педиатров»

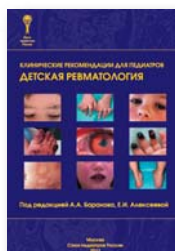


Аллергология и иммунология. 3-е издание

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. Обложка, 256 с., 2011 г.

Издание содержит клинические рекомендации по аллергическим болезням и патологии иммунной системы, а также вакцинации, которые подготовлены ведущими специалистами Союза педиатров России и других профессиональных ассоциаций врачей на основе принципов доказательной медицины. Рассмотрены вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы, алгоритм действия врача при неотложных аллергических состояниях. Представлены диагностические критерии основных форм иммунодефицитов и принципы их лечения. Книга предназначена практикующим врачам: педиатрам, терапевтам, аллергологам, дерматологам, иммунологам; студентам медицинских вузов, а также научным сотрудникам.

Цена без учета доставки: 450 руб. Наложным платежом: 592 руб. По предоплате: 546 руб.



Детская ревматология

Под редакцией: А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. Переплет, 236 с., 2011 г.

Издание содержит современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении ревматических болезней у детей.

Издание предназначено педиатрам, ревматологам, врачам общей практики, терапевтам.

Цена без учета доставки: 600 руб. Наложным платежом: 780 руб. По предоплате: 720 руб.



Лечебное питание детей первого года жизни

Под общей редакцией: А.А. Баранова, В.А. Тутельяна, Т.Э. Боровик. Обложка, 160 с., 2010 г.

Книга содержит клинические рекомендации по лечебному питанию детей первого года жизни при различных заболеваниях соматического и наследственного генеза. Издание подготовлено и рекомендовано Союзом педиатров России и Национальной ассоциацией диетологов и нутрициологов. В нем рассмотрены вопросы профилактики, диагностики, диетического и медикаментозного лечения при алиментарно-зависимых, врожденных и наследственных заболеваниях, а также острых кишечных инфекциях у детей грудного возраста. Издание предназначено для врачей-педиатров, неонатологов, детских нутрициологов, гастроэнтерологов, аллергологов, дерматологов, иммунологов и инфекционистов, врачей общей практики, интернов и ординаторов, студентов старших курсов медицинских вузов.

Цена без учета доставки: 325 руб. Наложным платежом: 423 руб. По предоплате: 390 руб.



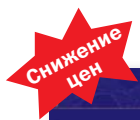
Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению

Под редакцией: А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. Обложка, 230 с., 2011 г.

Издание представляет собой клинические рекомендации по диагностике и лечению основных лихорадочных синдромов, наблюдаемых у детей. В каждом разделе читатель найдет необходимые сведения о синдроме, указания (фактически протоколы) по клинической диагностике, по использованию дополнительных методов исследования, дифференциальному диагнозу, а также рекомендации по наблюдению и лечению. В отдельных главах приведены данные о пневмонии, о менее известных болезнях (синдром Кавасаки, периодические лихорадки), а также о фебрильных судорогах. Поскольку лихорадки часто сопровождают инфекции, в отдельной главе приведены рекомендации по использованию противомикробных средств. В Приложении дан список препаратов, зарегистрированных в России, включающий показания и дозировки. Все рекомендации и протоколы основаны на доказательных данных, опубликованных в последние годы в отечественной и зарубежной литературе, апробированных авторами, или полученных в клиниках Научного центра здоровья детей РАМН. Издание предназначено для педиатров, работающих в стационарах и поликлиниках.

Цена без учета доставки: 420 руб. Наложным платежом: 545 руб. По предоплате: 505 руб.

Атласы, монографии, исторические очерки



Детская ревматология. Атлас

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. Переплет, 248 с., 2009 г.

Атлас «Детская ревматология» посвящен одной из актуальных проблем педиатрии — ревматическим болезням у детей, распространенность которых неуклонно растет. Атлас является первым в мире, уникальным изданием по детской ревматологии, в котором представлено более чем 600 качественных цветных иллюстраций.

Атлас предназначен для практикующих врачей: педиатров, ревматологов, иммунологов, врачей общей практики, терапевтов; а также научных сотрудников и студентов медицинских вузов.

Цена без учета доставки: 2000 руб. Наложным платежом: 2600 руб. По предоплате: 2400 руб.

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Серия «Современная педиатрия: от теории — к практике»



Аллергия у детей: от теории к практике

Под редакцией: Л.С. Намазовой-Барановой. Переплет, 668 с., 2011 г.

Монография посвящена наиболее распространенной форме нарушения иммунного реагирования детского организма — аллергии. Работа раскрывает историю вопроса, описывает этиологию, патогенез аллергии, наиболее распространенные клинические проявления аллергических болезней, содержит сведения по их диагностике, лечению, профилактике, а также реабилитации детей с различными формами аллергии. На основе принципов доказательной медицины Союзом педиатров России и другими профессиональными ассоциациями врачей подготовлены и отдельно приведены современные данные о вакцинации детей с аллергией. В монографии представлены также алгоритмы действия врача при неотложных аллергических состояниях.

Монография предназначена для научных сотрудников и практикующих врачей: педиатров, аллергологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, дерматологов, иммунологов; студентов медицинских вузов.

Цена без учета доставки: 800 руб. Наложным платежом: 1040 руб. По предоплате: 960 руб.

ДРУГИЕ КНИГИ ПО ПЕДИАТРИИ

Наименование	Автор	Издательство	Стоимость, руб.
4th Europaediatrics 2009. Специальное издание на 4-х дисках (Сборник материалов Конгресса: презентации, стенограммы, видеофильмы, фотографии)	Коллектив авторов	Союз педиатров России	300 (п — 396, н — 430)*
Главный детский доктор. Сперанскому посвящается. 2009 г., 280 стр., переплет	Овчинников А.	Союз педиатров России	500 (п — 600, н — 650)
Государственная политика в области охраны здоровья детей: вопросы теории и практика (серия «Социальная педиатрия»). 2009 г., 188 стр., обложка	А.А. Баранов, Ю.Е. Лапин	Союз педиатров России	130 (п — 156, н — 170)
Детская нефрология. Практическое руководство. 2010 г., 400 стр., обложка	Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна	Литтерра	600 (п — 720, н — 780)
Клинические рекомендации. Педиатрия. 2-е изд., перераб. и доп. 2009 г., 432 стр., обложка	Под ред. А.А. Баранова	ГЭОТАР-Медиа	495 (п — 593, н — 642)
Неотложные состояния в педиатрии. 2008 г., 256 стр., обложка	Учайкин В.Ф.	ГЭОТАР-Медиа	430 (п — 516, н — 559)
Педиатрия + CD. Национальное руководство. В 2-х томах. 2009 г., 1024 + 1024 стр., переплет	Под ред. А.А. Баранова	ГЭОТАР-Медиа	4000 (п — 4680, н — 5070)
Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. В 2-х томах. 2007 г., 1600 стр., переплет	Под ред. А.А. Баранова	Литтерра	2080 (п — 2496, н — 2704)
Российский национальный педиатрический формуляр. 2009 г., 912 стр., обложка	Под ред. А.А. Баранова	ГЭОТАР-Медиа	980 (п — 1170, н — 1268)
Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии + CD. 2-е изд. 2009 г., 592 стр., переплет	Под ред. А.А. Баранова	ГЭОТАР-Медиа	650 (п — 780, н — 845)
Смертность детского населения России. Выпуск 9 (серия «Социальная педиатрия»). 2009 г., 392 стр., обложка	А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий	Союз педиатров России	250 (п — 300, н — 325)

* п — доставка по предоплате (после оплаты книги будут отправлены заказной бандеролью); н — доставка наложенным платежом (оплата и получение заказа на почте).

Для приобретения книг необходимо:

- Заполнить бланк заказа
 - Отправить заполненный бланк заказа удобным для Вас способом:
 - по факсу: (499) 132-72-04
 - по электронной почте: sales@nczd.ru
 - по почте: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, издательство Союза педиатров России
- Также можно сделать заказ по телефону: (499) 132-72-04

Бланк заказа

Убедительная просьба, заполнять бланк заказа печатными буквами.

Платательщик: юридическое лицо ☐	физическое лицо ☐
Выберите способ оплаты: наложенный платеж ☐ предоплата ☐ наличными (курьером по Москве) ☐	
ФИО/Полное название организации _____	
ФИО и должность руководителя для оформления договора (заполняется юр. лицами) _____	
ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____	
Почтовый адрес для доставки с индексом _____	
Телефон с кодом города _____	факс _____
Адрес электронной почты _____	
Заказ (наименование книг и количество): _____	

Полную информацию о книгах и журналах Союза педиатров России Вы можете найти на сайтах: www.spr-journal.ru www.pediatr-russia.ru