

# 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.  
Лысина 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.  
Яцук 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)  
Короستовец 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)  
Печкуров 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)  
Яцук 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 / № 4

## СОДЕРЖАНИЕ

	<b>СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ</b>
	М.Э. Гурyleва, Г.З. Галимзянова
5	<b>ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗА ЖИЗНИ СОВРЕМЕННЫХ ШКОЛЬНИКОВ С МИОПИЕЙ: МЕДИКО-СОЦИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ</b>
	<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b>
	Т.В. Турти, Л.С. Намазова-Баранова, Г.В. Яцык, Е.П. Зимина
10	<b>РОЛЬ ПИЩЕВОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В РАННЕМ ФОРМИРОВАНИИ АТОПИЧЕСКОГО СТАТУСА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ</b>
	В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, Н.И. Клевно, Е.А. Сокольская, Е.Н. Долженко, А.М. Шустер, В.А. Мартыанов, Д.А. Кудлай, Н.Ю. Николенко, А.А. Курилла
16	<b>НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СКРИНИНГА И ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В РОССИИ</b>
	<b>ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ</b>
	Е.В. Галкина
23	<b>ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ: ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ</b>
	И.Н. Захарова, Т.Э. Боровик, Е.А. Рославцева, Е.Н. Андрихина, Ю.А. Дмитриева, Ф.С. Дзебисова
30	<b>ЦЕЛИАКИЯ У ДЕТЕЙ: РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА</b>
	Л.Ю. Афонина, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин, Ю.В. Лобзин
36	<b>ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ. ВАКЦИНАЦИЯ 7-ВАЛЕНТНОЙ КОНЬЮГИРОВАННОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНОЙ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ ЖЕНЩИНАМИ</b>
	И.Н. Лупан, Л.А. Дулькин, И.М. Шепелева
41	<b>ПРИМЕНЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ</b>
	<b>НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ</b>
	П.Ф. Литвицкий
47	<b>ПАТОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ: ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЭНДОКРИНОПАТИЙ. РАССТРОЙСТВА ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ</b>
	Н.И. Урсова
62	<b>ФОРМИРОВАНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ</b>
	В.П. Зыков, И.Б. Комарова, Л.В. Ушакова
70	<b>ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ</b>
	<b>ОБМЕН ОПЫТОМ</b>
	О.В. Осипенко, И.В. Вахлова, Л.А. Андросова
78	<b>ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОЛОЧНОЙ АДАПТИРОВАННОЙ СМЕСИ И АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ВСКАРМЛИВАНИЯ</b>
	М.С. Савенкова, А.А. Афанасьева, В.С. Минасян, С.И. Тюркина
83	<b>ЛЕЧЕНИЕ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ СО СМЕШАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ</b>
	К.А. Бочарова
89	<b>ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИБОСОМАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ</b>
	О.Л. Лукьянова, Т.Э. Боровик, Н.Г. Звонкова, Н.Н. Семенова, В.А. Скворцова
93	<b>ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ АДАПТИРОВАННОЙ МОЛОЧНОЙ СМЕСИ С ЧАСТИЧНО ГИДРОЛИЗОВАННЫМ БЕЛКОМ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ПОЛУГОДИЯ ЖИЗНИ</b>
	В.И. Кириллов, Н.А. Богданова
100	<b>ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СДВИГИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ</b>
	Е.Р. Мескина, Е.В. Трофименко
105	<b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕБИОТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ ЛАКТУЛОЗЫ В СОСТАВЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ЭНТЕРОКОЛИТОМ И ДИСБИОЗОМ КИШЕЧНИКА</b>
	Т.В. Бородулина, Н.Е. Санникова, Л.Н. Малямова
111	<b>ИННОВАЦИИ В ПИТАНИИ КАК ФАКТОР СНИЖЕНИЯ РИСКА АЛИМЕНТАРНО-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА</b>
	М.П. Емельянова, Е.П. Карпова, Д.А. Тулупов
115	<b>НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ТЕРАПИЮ ОСТРОГО ВИРУСНОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ</b>
	В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, М.И. Баканов, А.В. Мигали, Т.Н. Степанова, Е.Н. Басаргина, Л.М. Кузенкова
119	<b>НАРУШЕНИЯ ПИТАНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ</b>
	С.В. Талашова, А.Г. Хрыкова, С.В. Онегин
126	<b>ОПЫТ ONLINE КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ РОДИТЕЛЕЙ ПО ВОПРОСАМ ПРОФИЛАКТИКИ ВИТАМИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ</b>
	С.С. Григорян, А.М. Иванова
129	<b>ДЕЙСТВИЕ ПИДОТИМОДА НА ПРОДУКЦИЮ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ EX VIVO В ПОМОЩЬ ВРАЧУ</b>
	А.И. Хавкин, О.Н. Комарова
133	<b>ПРИНЦИПЫ ДИЕТОТЕРАПИИ КИШЕЧНЫХ КОЛИК У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА</b>
	Е.Ф. Лукушкина, О.К. Нетребенко, Е.Ю. Баскакова
140	<b>МОЛОКО В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ: БЛАГОПРИЯТНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК</b>
	О.И. Симонова
145	<b>ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДОРНАЗЫ АЛЬФА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ</b>

# Current pediatrics



Союз  
педиатров  
России

## 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

Saygitov R.T., PhD

### Secretaries-general

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

### Art director

Arkhutik 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  
Doskin 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

Nisievlch 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 R.L., PhD, professor  
Erdess S.I., PhD, professor  
Yuryev V.K., PhD, professor  
Yakovleva T.V., PhD  
Yatsiyk G.V., PhD, professor

### Drafting committee

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

## CONTENT

	<b>SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE</b>
	M.E. Gurileva, G.G. Galimzyanova
5	<b>LIFESTYLE PECULIARITIES OF MODERN MYOPIC SCHOOLCHILDREN: A MEDICO-SOCIAL STUDY</b>
	<b>ORIGINAL ARTICLES</b>
	T.V. Turti, L.S. Namazova-Baranova, G.V. Yatsyk, Ye.P. Zimina
10	<b>THE ROLE OF ALIMENTARY HYPERSENSITIVITY IN EARLY FORMATION OF ATOPIC STATUS IN INFANTS</b>
	V.A. Aksenova, L.A. Barishnikova, N.I. Klevno, E.A. Sokolskaya, E.N. Dolzhenko, A.M. Shuster, V.A. Martyanov, D.A. Kudlay, N.Y. Nikolenko, A.A. Kurilla
16	<b>NEW SCREENING AND DIAGNOSTIC OPTIONS OF VARIOUS TRAITS OF TB INFECTION AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS IN RUSSIA</b>
	<b>LITERATURE REVIEWS</b>
	Ye.V. Galkina
23	<b>PNEUMONIA IN CHILDREN: CAUSES AND MODERN OPPORTUNITIES OF PROPHYLAXIS</b>
	I.N. Zakharova, T.E. Borovik, E.A. Roslavytseva, E.N. Andrukhina, Y.A. Dmitrieva, F.S. Dzebisova
30	<b>CELIAC DISEASE IN CHILDREN: SOLVED AND UNSOLVED QUESTIONS OF AETIOPATHOGENESIS</b>
	L.Y. Afonina, E.E. Voronin, Y.A. Fomin, Y.V. Lobzin
36	<b>PNEUMOCOCCAL INFECTION. IMMUNIZATION BY A 7-VALENT CONJUGATED PNEUMOCOCCAL VACCINE OF CHILDREN BORN TO HIV-POSITIVE WOMEN</b>
	I.N. Lupan, L.A. Dulkan, I.M. Shepeleva
41	<b>BACTERIAL LYSATES IN COMPLEX TREATMENT OF RESPIRATORY INFECTIONS IN FREQUENTLY SICK CHILDREN</b>
	<b>CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION</b>
	P.F. Litvitskiy
47	<b>PATHOLOGY OF ENDOCRINE SYSTEM: ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF ENDOCRINOPATHIES. DISORDERS OF HYPOTHALAMOHYPOPHYSIAL SYSTEM</b>
	N.I. Ursova
62	<b>FORMATION OF INTESTINAL MICROBIOCENOSIS: THE STATE OF A PROBLEM</b>
	V.P. Zykov, I.B. Komarova, L.V. Ushakova
70	<b>DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN</b>
	<b>EXCHANGE OF EXPERIENCE</b>
	O.V. Osipenko, I.V. Vakhlova, L.A. Androsova
78	<b>EVALUATION OF CLINICAL EFFICACY OF ADOPTED MILK FORMULA AND ANALYSIS OF CHILDREN'S STATE OF HEALTH IN TERMS OF DIFFERENT DIET</b>
	M.S. Savenkova, A.A. Afansyeva, V.S. Minasyan, S.I. Minasyan
83	<b>TREATMENT OF FREQUENTLY SICK CHILDREN WITH MIXED INFECTION</b>
	K.A. Bocharova
89	<b>IMMUNOCORRECTION EFFICACY OF RIBOSOMAL COMPLEX IN PROPHYLAXIS OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA</b>
	O.L. Lukoyanova, T.E. Borovik, N.G. Zvonkova, N.N. Semenova, V.A. Skvortsova
93	<b>OPPORTUNITIES OF RUSSIAN ADOPTED MILK FORMULA WITH PARTIALLY HYDROLYZED PROTEIN IN NUTRITION OF INFANTS</b>
	V.I. Kirillov, N.A. Bogdanova
100	<b>URINARY INFECTION IN CHILDREN: PATHOGENETICAL DISORDERS AND THEIR CORRECTION FOR THE PROPHYLAXIS OF EXACERBATION</b>
	Ye.R. Meskina, Ye.V. Trofimenko
105	<b>EFFICACY OF PREBIOTIC DOSE OF LACTULOSE IN FUNCTIONAL NUTRITION OF INFANTS WITH ENTEROCOLITIS AND INTESTINAL DISBIOSIS</b>
	T.V. Borodulina, N.Ye. Sannikova, L.N. Malyamova
111	<b>INNOVATIONS IN NUTRITION AS RISK-DECREASING FACTOR OF ALIMENTARY-DEPENDENT DISEASES IN INFANTS</b>
	M.P. Yemelyanova, Ye.P. Karpova, D.A. Tulupov
115	<b>NOVEL APPROACH TO ACUTE VIRAL RHINITIS TREATMENT IN CHILDREN</b>
	V.A. Skvortsova, T.E. Borovik, M.I. Bakanov, A.V. Migali, T.N. Stepanova, E.N. Basargina, L.M. Kuzenkova
119	<b>INFANTILE FEEDING DISTURBANCES AND IMPROVEMENT OPTIONS</b>
	S.V. Talashova, A.G. Khrykova, S.V. Onegin
126	<b>EXPERIENCE OF ON-LINE PARENTS CONSULTING ON THE QUESTIONS OF PROPHYLAXIS OF VITAMINS DEFICIENCY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS</b>
	S.S. Grigoryan, A.M. Ivanova
129	<b>EFFECT OF PIDOTIMOD ON PRODUCTION OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES EX VIVO</b>
	<b>A DOCTOR'S AID</b>
	A.I. Khavkin, O.N. Komarova
133	<b>PRINCIPLES OF DIETOTHERAPY OF INTESTINAL COLICS IN INFANTS</b>
	Ye.F. Lukushkina, O.K. Netrebenko, Ye.Yu. Baskakova
140	<b>MILK IN CHILDREN'S AND ADULTS' DIET: BENEFICIAL EFFECTS AND POTENTIAL RISK</b>
	O.I. Simonova
145	<b>OPPORTUNITIES OF DORNASE ALFA IN PEDIATRICS</b>



М.Э. Гурылева<sup>1</sup>, Г.З. Галимзянова<sup>2</sup><sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет<sup>2</sup> ООО Медицинский научно-исследовательский центр «Третий глаз», Казань

# Особенности образа жизни современных школьников с миопией: медико-социологическое исследование

## Контактная информация:

Галимзянова Гузель Зуфаровна, врач-офтальмолог медицинского научно-исследовательского центра

Адрес: 420029, Казань, ул. Кирпичникова, д. 6, тел.: (843) 264-42-87, e-mail: guzgal21@rambler.ru

Статья поступила: 18.07.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

Миопия — наиболее распространенный дефект зрения у школьников, формирующийся при нарушениях режима и условий труда, отдыха и двигательной активности, а также на фоне физических и психологических нагрузок. **Цель исследования:** изучить особенности образа жизни школьников с миопией. **Методы:** по специально разработанной анкете сплошным методом было опрошено 349 учащихся 5–9-х классов школы с углубленным изучением отдельных дисциплин. После профилактического осмотра в соответствии с заключением офтальмолога школьники были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту (162 больных миопией и 187 — без миопии). **Результаты:** все дети были мало информированы о заболевании миопией, о возможностях профилактических мероприятий, а также нерационально вели себя во время школьных перемен с позиции гигиены зрения. В домашних условиях школьники с миопией больше времени уделяли урокам и занятиям с репетитором, чтению дополнительной литературы, нежели учащиеся контрольной группы; несколько дольше смотрели телевизор и работали с компьютером; не соблюдали режим труда и отдыха: не умели переключаться по видам активности, работали в условиях нерациональной зрительной нагрузки. В отличие от сверстников контрольной группы школьники с миопией чаще «экономили» на отдыхе: меньше спали и гуляли. **Заключение:** выявленные особенности образа жизни современных школьников с миопией должны стать «мишенью» для профилактических мероприятий. Их нерациональный образ жизни можно корректировать изменением режима дня, условий реализации внешкольной занятости, гимнастикой для глаз, повышением информированности школьников о факторах риска заболевания.

**Ключевые слова:** школьники, миопия, факторы риска.

Миопия — наиболее частый дефект зрения, а ее осложнения — одна из главных причин инвалидности вследствие заболевания глаз у лиц молодого возраста [1]. За последние 50 лет миопия заметно «помолодела» [1, 2], появились новые факторы риска развития патологии, в первую очередь — использование компьютеров в обучении и воспитании детей. Коренным образом изменились привычные формы учебной и досуговой деятельности детей, что способствует увеличению пси-

хоэмоционального напряжения, доли статических нагрузок на фоне значительного увеличения объема информации, гипокинезии, напряжения органа зрения [3]. По данным стартовавшего проекта «Здоровье», лидирующее место в глазной заболеваемости детей и подростков занимают аномалии рефракции (до 75% всех выявленных случаев), а среди них доминирует миопия (80%) [1, 4]. В связи с этим профилактика миопии становится государственной задачей.

M.E. Gurileva<sup>1</sup>, G.G. Galimzyanova<sup>2</sup><sup>1</sup> Kazan State Medical University<sup>2</sup> Medical scientific-research center «Tretiy glaz» Ltd, Kazan

## Lifestyle peculiarities of modern myopic schoolchildren: a medico-social study

Myopia — is the most common vision defect, that is being formed due to impaired school routine, work and recreation conditions, motion activity and against the background of increased physical and psychological stress. **Study objective:** study lifestyle peculiarities of myopic schoolchildren. **Methods:** 349 pupils from 5–9 forms of a school with profound studying of various subjects were interviewed using a specially designed questionnaire. After a preventive examination the schoolchildren were divided into two groups according to ophthalmologists report, comparable by age and gender (162 myopic vs 182 without myopia). **Results:** all participants were poorly informed about myopia and possible preventive care, and during breaks behaved themselves in an unreasonable way judging from the positions of vision care. At home myopic children tended to spend more time doing their homework and on extracurricular studies, as well as on reading; these children in general spent more time watching TV or working on a computer; failed to rest properly, couldn't switch from one type of activity to another, were working under conditions of unreasonable vision workload. In contrast to participants from control group, myopic schoolchildren spent less time resting: they were sleeping less and spent less time outdoors. **Conclusion:** revealed lifestyle peculiarities of modern myopic schoolchildren must become a target for preventive care. Their irrational lifestyle can be corrected by correction of daily routine, better organization of extracurricular exercises, visual exercises, better education of schoolchildren about disease risk factors.

**Key words:** schoolchildren, myopia, risk factors.

Одним из самых значимых периодов развития нарушений зрения у детей признан период школьного обучения [2]. За эти годы количество детей с нарушением зрения увеличивается в 2–3 раза [4–6], причем в инновационных и специализированных школах потеря зрения более существенна, чем в традиционных (50 против 35%) [3, 7]. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей образа жизни современных школьников с миопией.

## МЕТОДЫ

### Место проведения

Исследование проведено на базе специализированной школы № 121 г. Казани с углубленным изучением иностранного языка, математики, физики и информатики в течение марта 2011 г.

### Участники исследования

В исследование включали всех учащихся 5–9 классов, посещавших занятия в период проведения исследования и подписавших информированное согласие на участие. Лиц, отказавшихся от подписания информированного согласия, не было. Вместе с тем 13 детей и подростков не вошли в число респондентов, из них в силу отсутствия по болезни — 9, участия в спортивных сборах — 3, отсутствия в школе по семейным обстоятельствам — 1. Критериев невключения в настоящее исследование запланировано не было.

### Клинические группы

Работа проводилась в рамках инициативного проекта Казанского государственного медицинского университета. Планировалось изучить информированность школьников о миопии, знания и выполнение рекомендаций по ее профилактике; исследовать различные составляющие образа жизни, которые могут оказывать влияние на риск развития заболевания. После анкетирования с учащимися проводились занятия по вопросам физиологии зрения, профилактики заболевания и викторина как контроль усвоения материала; повторное анкетирование (через 1 год) запланировано с целью изучения эффективности проведенной работы. Результаты первого этапа работы представлены в настоящей статье.

Все школьники были осмотрены врачом-офтальмологом Г.З. Галимзяновой (соавтор исследования) и в зависимости от диагноза распределены на 2 группы: страдающие миопией и школьники без миопии. Диагноз базировался на анамнезе и данных инструментальных исследований — субъективного и объективного метода определения рефракции (оценки остроты зрения с коррекцией и без нее с помощью набора оптических стекол по таблице Сивцева и скиаскопии).

Данные о составляющих образа жизни респондентов были получены из анкет, сведения о состоянии общего здоровья выкопированы из документации медицинского пункта школы (амбулаторных карт).

### Анкетирование

Анкетирование проводилось по специально разработанному опроснику, составленному с учетом требований социологических исследований (М.К. Горшкова, Ф.Э. Шереги, 1985; И.А. Бутейко, 1989). Опросник содержал вопросы о заболевании миопией и образе жизни школьника: распорядке дня, распределении времени занятий и досуга, характере внешкольной деятельности, времени и условий их реализации; интенсивности обучения с использованием компьютера (время и назначение использования: написание рефератов, поиск инфор-

мации в сети Интернет, игры, переписка с друзьями, просмотр кинофильмов и др.), привычках по просмотру телепередач (длительность в течение дня, расстояние до телеэкрана, световой режим), времени прогулок на свежем воздухе, продолжительности сна, места и характера проведения каникул, характере питания. Анкета содержала вопросы как открытого, так и закрытого типа, т.е. имелась возможность формулировки собственного ответа или предлагался набор фиксированных вариантов ответов, в ряде случаев — развернутого (вид досуговой деятельности, посещение кружков по интересам, место проведения каникул). При интерпретации полученных данных мы сверялись с СанПиН 2.4.2.576-96 «Гигиенические требования к условиям обучения школьников в различных видах современных общеобразовательных учреждений» и методическими рекомендациями «Медико-профилактические основы обучения и воспитания детей (руководство для медицинских работников образовательных и лечебно-профилактических учреждений санитарно-эпидемиологической службы)» [8].

### Статистический анализ

Анализ различий в величине качественных признаков в сравниваемых группах выполнен с помощью критерия  $\chi^2$  по Пирсону. При числе наблюдений менее 5 в одной из ячеек 4-польной таблицы применялся двусторонний вариант точного критерия Фишера. Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение. Их сравнение в независимых выборках выполнено с помощью соответствующего критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика участников исследования

В исследование было включено 349 детей и подростков. Из их числа миопия была диагностирована у 162 (46,4%): 70 детей (45,5%) в возрасте 10–12 лет, 92 (47,2%) — 13–15 лет. Девочек и мальчиков было поровну — по 81 (50,0%). В группу сравнения было включено 187 (53,6%) детей без нарушения зрения, сопоставимых с основной группой по возрасту: 84 (54,5%) и 103 (52,8%) ребенка в возрасте 10–12 и 13–15 лет, соответственно ( $p = 0,748$ ), и полу: 85 (45,4%) девочек и 102 (54,6%) мальчика ( $p = 0,396$ ).

### Информированность о заболевании

О миопии (как о заболевании, встречающемся у человека) не знали 74 (54,3%) школьника, имеющих близорукость, и 94 (49,7%) — без нее ( $p = 0,392$ ). Информированные школьники среди источников получения сведений о заболевании указали родителей, телевидение, медицинских работников, друзей, популярную литературу и интернет (рис.).

Только 74 респондента (40,9% информированных школьников, или 21,2% всех принявших участие в исследовании) указали на возможность профилактики миопии и 46 (25,4% информированных, или 13,2% всех опрошенных детей и подростков) отметили, что чередуют зрительные нагрузки и отдых, следуют правилам обращения с телевизором и видеотерминалами, знают о гимнастике для глаз. Только каждый четвертый родитель (28,4%), по свидетельству школьников, разговаривал с ними о миопии, причем независимо от зрительных проблем их ребенка ( $p = 0,392$ ). О принципах гигиены зрения знали 21,2% школьников из числа опрошенных, минимальные установки на самосохранительное поведение отмечены в 13,2% случаях.

Уровень соматического здоровья детей с нормальным зрением оказался более высоким, чем у сверстников с миопией: в 2,7 раза реже наблюдалась хроническая патология желудочно-кишечного тракта — у 55 (29,4%) и 128 (79%;  $p = 0,001$ ); в 1,3 раза — патология сердечно-сосудистой системы — у 78 (48,0%) и 120 (64,2%;  $p = 0,001$ ); в 1,6 раза — аллергические заболевания и различные проявления атопии — у 6 (3,7%) и 11 (5,9%;  $p = 0,214$ ) школьников, соответственно.

### Школьная занятость

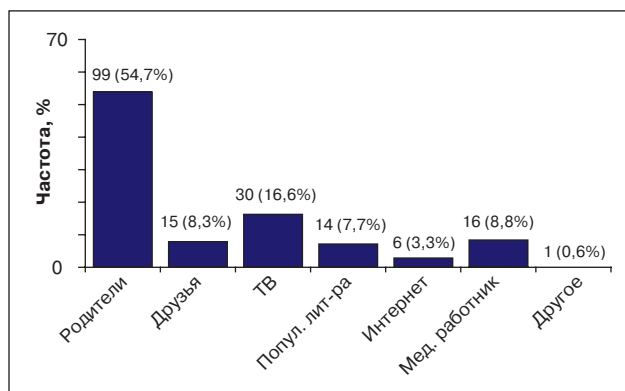
Анализ использования времени перемен между занятиями показал, что все ребята, независимо от наличия у них зрительных проблем, нерационально использовали время отдыха. Они редко играли в подвижные игры, в том числе и на свежем воздухе, предпочитая игры, заложенные в их телефонах, повторение учебного материала, причем часто это делалось в условиях плохой освещенности (табл. 1).

### Внешкольная занятость

#### Дополнительные занятия

По форме внешкольной занятости группы детей с нарушением зрения и без него не различались: соответственно, 91 (56,2%) и 98 (52,4%) учащихся обеих групп ( $p = 0,481$ ) занимались дополнительно в кружках различного рода; 25 (22,7%) и 62 (25,9%;  $p = 0,552$ ) — посещали музыкальную, 12 (10,9%) и 15 (6,3%;  $p = 0,614$ ) — художественную, 21 (19,1%) и 51 (21,3%;  $p = 0,622$ ) — спортивную школы. Экстремальные виды спорта, способные негативно повлиять на функциональное состояние органов зрения (прыжки в воду, бокс, карате), выбрали 20 (12,4%) и 32 (17,1%;  $p = 0,212$ ) школьника, соответственно. Существенных различий между учащимися с миопией и без нее по интенсивности дополнительных занятий с репетиторами не обнаружено: 48 (29,6%) и 39 (20,9%) человек, соответственно, занимались с репетиторами во внеурочное время ( $p = 0,059$ ): из них 26 (16,1%) и 17 (9,1%) посвящали таким занятиям 1 ч в неделю ( $p = 0,049$ ); 21 (13,0%) и 19 (10,2%) — 2 ч (по 1–1,5 ч дважды в неделю;  $p = 0,412$ ); 3 (1,9%) и 3 (1,6%) — 3 ч ( $p = 1,000$ ). Более 3 ч в неделю с репетиторами занимались 2 (1,2% с миопией) и 1 (0,5% здоровых) школьника ( $p = 0,599$ ). Среди тех, кто занимался с репетиторами 1–2 ч в неделю, было 47 (29,0%) учащихся с миопией и 36 (19,3%) без миопии ( $p = 0,033$ ). Среди занимающихся 3 ч и более — 5 (3,1%) и 4 человека (2,1%), соответственно ( $p = 0,738$ ). В целом среднее время на одного

Рис. Источники информации о миопии



школьника, которое приходилось на занятия с репетитором, составляло  $0,52 \pm 0,88$  ч — в группе близоруких учащихся и  $0,36 \pm 0,77$  ч — у здоровых ( $p = 0,069$ ).

#### Выполнение домашнего задания

По свидетельству учащихся на выполнение домашнего задания у них уходило от 1 до 4 ч в день. Менее 1 ч на приготовление уроков чаще затрачивали дети без нарушения зрения; более 3 ч — с нарушениями (табл. 2). В среднем школьник без патологии зрения затрачивал на выполнение домашнего задания  $1,79 \pm 0,68$  ч, школьник с миопией —  $2,08 \pm 0,73$  ч ( $p < 0,001$ ). Жалобы на усталость в мышцах спины и шеи, общий дискомфорт в конце занятий предъявляли 137 (84,6%) человек с нарушением зрения и 149 (79,7%) — без него ( $p = 0,236$ ). Интересно, что дети с нормальным зрением предпочитали во время перерывов при выполнении домашнего задания заниматься тем, что не напрягает глаза (кушать, лежать на кровати с закрытыми глазами, гулять на улице), а близорукие дети не изменяли характер зрительной нагрузки: смотрели в это время телевизор, играли на компьютере (табл. 3). Ежедневное время работы на компьютере менее 1 ч отметили 53 (34,6%) школьника с миопией и 49 (27,5%) — без нарушения зрения ( $p = 0,162$ ). Проводили за компьютером от 1 до 2 ч — 72 (47,1% с нарушением зрения) и 100 (56,2%;  $p = 0,098$ ); 3 ч и более — 28 (18,3%) и 29 (16,9%) детей ( $p = 0,654$ ), соответственно. Среднее время, которое проводили у дисплея дети с миопией, составляло  $1,73 \pm 0,81$  против  $1,80 \pm 0,76$  ч в сутки —

Таблица 1. Занятия школьников во время перемен

Вид занятий	Миопия ( $n = 162$ ), абс. (%)	Здоровые ( $n = 187$ ), абс. (%)	$p$
Играют с телефонами	25 (15,4)	34 (18,2)	0,494
Повторяют материал следующих занятий	77 (47,5)	90 (48,1)	0,911
Гуляют на улице	2 (1,2)	2 (1,1)	1,000
Играют в подвижные игры	30 (18,5)	25 (13,4)	0,188
Другое	41 (25,3)	50 (26,7)	0,762

Таблица 2. Время, затрачиваемое школьниками на выполнение домашних заданий (часов в сутки)

Время	Миопия ( $n = 162$ ), абс. (%)	Здоровые ( $n = 187$ ), абс. (%)	$p$
$\leq 1$	37 (22,8)	66 (35,3)	0,010
2	75 (46,3)	94 (50,3)	0,459
$\geq 3$	50 (30,9)	27 (14,4)	0,001

Таблица 3. Распределение ответов на вопрос: «Чем Вы занимаетесь в перерывах между занятиями при выполнении домашнего задания?»

Использование свободного времени	Миопия (n = 162), абс. (%)	Здоровые (n = 187), абс. (%)	p
Лежит на кровати с закрытыми глазами	23 (14,2)	36 (19,3)	0,209
Играет на компьютере	23 (14,2)	6 (3,2)	0,001
Перекусывает	31 (19,1)	66 (35,3)	0,001
Смотрит телевизор	66 (40,7)	46 (24,6)	0,001
Гуляет на улице	8 (4,9)	24 (12,8)	0,011
Другое	21 (13,0)	20 (10,7)	0,512

Таблица 4. Продолжительность ночного сна школьников по данным анкетирования

Продолжительность ночного сна, ч	Миопия (n = 162), абс. (%)	Здоровые (n = 187), абс. (%)	p
≤ 6	13 (8,0)	8 (4,3)	0,142
7	38 (23,5)	26 (13,9)	0,021
8	71 (43,8)	88 (47,1)	0,545
≥ 9	40 (24,7)	65 (34,8)	0,041

Таблица 5. Длительность прогулок детей с различным состоянием зрения

Прогулки	Миопия (n = 162), абс. (%)	Здоровые (n = 187), абс. (%)	p
Ежедневно не менее 1–2 ч	82 (50,6)	126 (67,4)	0,001
1–2 раза в нед по 1–2 ч	48 (29,6)	40 (21,4)	0,077
Только в выходные	32 (19,8)	21 (11,2)	0,027

у здоровых детей ( $p = 0,459$ ). При этом более рационально дозировали время нахождения у экрана учащиеся без патологии зрения: 112 (59,9%) из них довольствовались 30–40-минутными сеансами против 87 (53,7%) близоруких детей ( $p = 0,244$ ); а 55 (29,4%) — 1,0–1,5-часовыми периодами работы против 63 (38,9%), соответственно ( $p = 0,062$ ). Два и более часа непрерывно проводили за компьютером 12 (7,41%) детей с миопией и 21 (11,2%) — с нормальным зрением ( $p = 0,223$ ). Никто из учащихся не отказывался от просмотра телепередач. Время нахождения у экрана телевизора не зависело от остроты зрения ребенка: ежедневно и не менее 1–2 ч. В среднем школьники с миопией проводили у экрана телевизора  $2,09 \pm 0,72$  ч, школьники без миопии —  $2,14 \pm 0,73$  ч ( $p = 0,559$ ). При этом школьники с нарушенным зрением садились ближе к экрану (в среднем  $2,12 \pm 0,64$  против  $2,42 \pm 0,69$  м;  $p < 0,001$ ); 25 (15,4%) школьников с миопией и 18 (9,6%) без нее предпочитали сидеть на расстоянии менее одного метра от экрана телевизора ( $p = 0,099$ ).

Страдающие миопией дети и подростки больше уделяли внимания внеклассной литературе: 111 человек (68,5%) против 94 (50,3%), соответственно, указывали на то, что любят и читают непредусмотренные школьной программой книги ( $p < 0,001$ ). В среднем они затрачивали на это  $0,99 \pm 0,85$  ч, а их сверстники без нарушения зрения —  $0,64 \pm 0,78$  ч ( $p < 0,001$ ); 41 (25,3%) школьник с низким зрением и 67 (35,8%) — с нормальным ( $p = 0,034$ ) сообщили, что предпочитают читать лежа.

Все опрошенные отмечали достаточный уровень освещения и наличие местного света, но режим чтения оказался различным: ребята с хорошим зрением чаще устраивали перерывы и меняли специфику занятий (зрительную на физическую): 97 (51,9%) против 70 (43,2%) с миопией ( $p = 0,106$ ). Респонденты с нарушением зрения отметили, что читают, не думая о физиологических пере-

рывах, в любое свободное время — 39 (35,5%) против 34 (14,2%;  $p = 0,120$ ).

Учащиеся с заболеванием глаз отмечали более короткий сон (менее физиологической нормы), чем их здоровые сверстники (табл. 4).

Школьники без патологии зрения чаще проводили время на свежем воздухе, в 2,6 раза чаще — делали это регулярно (табл. 5). Учащиеся с нарушением зрения предпочитали проводить каникулы в городе — 45 человек (27,8%) против 39 (20,9%;  $p = 0,131$ ), где нет условий для высокой двигательной активности и полноценного отдыха; не хотели менять привычек пользования электронными приборами.

По характеру питания различий между изучаемыми группами не выявлено: 100% детей обеих групп отметили, что в их рацион регулярно входят овощи, фрукты, зелень, рыба и злаковые независимо от времени года. Более глубоко вопросы рациона питания в настоящем исследовании не изучались.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В основе профилактики любого заболевания лежат знания о причинах его возникновения, патогенезе, факторах риска, что дает возможность сформировать позицию самосохранительного поведения. Как показало наше исследование, учащиеся 6–9 классов мало информированы о заболевании миопией; они не знают как предупредить потерю зрения; об этом с ними не говорят учителя, роль медицинских работников также незначительна (8,8%). К сожалению, и родители (хотя дети указывают их в рейтинге источников информации о заболевании на 1-м месте) не уделяют этому вопросу серьезного внимания, причем поведение родителей здоровых детей и детей с миопией достоверно не различается. Лишь один из четырех родителей разговаривает с ребенком о профилактике потери зрения. Это приводит к тому, что только один из пяти школьников знает, что заболевания глаз



можно предупредить, а используют эти знания на практике лишь 13,2% всех участников опроса. Следовательно, необходимо повышать знания учеников школы о физиологии и патологии зрения и прививать им знания и умения по профилактике его потерь [4]. Нами были проведены занятия с ребятами в присутствии их классных руководителей с обеспечением обратной связи по профилактике нарушений зрения, а также запланировано повторное исследование для оценки их эффективности.

Некоторые авторы отмечают зависимость между здоровьем глаз и общим состоянием здоровья ребенка [2, 7]. При изучении школьников с миопией и без нее нами также были получены данные о более низком соматическом здоровье первых: дети с миопией в 2,7 раза чаще имели патологию желудочно-кишечного тракта и в 1,3 раза — сердечно-сосудистой системы.

Поиск взаимосвязей между различными компонентами образа жизни и наличием проблем со зрением заставил нас проанализировать различия в поведении детей и подростков с миопией и без нее в школе и дома. Было показано, что все школьники не умели рационально, с точки зрения гигиены глаз, использовать паузы между занятиями [4, 7]: они продолжали нагружать орган зрения играми, заложенными в их телефоны, или чтением материалов следующего урока.

Во внеурочное время ребята выполняли домашние задания, дополнительно занимались по отдельным предметам с репетиторами, посещали различного рода кружки и секции, реализовывали хобби, играли, т.е. проявляли все виды активности, характерные для их возраста. На выполнение домашнего задания школьники затрачивали от 1 до 4 ч ежедневно, при этом здоровые делали уроки быстрее ( $1,79 \pm 0,68$  против  $2,08 \pm 0,73$  ч): различия между числом справляющихся с заданием за 1 ч в изучаемых группах и уделяющих этому более 3 ч было высоко достоверным. По числу дополнительных занятий, которые стали обязательным атрибутом жизни современных школьников [2], группы не имели существенных различий, зато близорукие школьники достоверно больше читали.

У детей с миопией, суммарно имеющих большую загрузку по поиску информации, чем их сверстники с нормальным зрением, чаще возникали жалобы на усталость в мышцах спины и шеи, появление общего дискомфорта в конце занятий, что объяснимо длительностью статических нагрузок [8] и более слабым общим здоровьем [2].

Все ребята отмечали, что работают в условиях достаточной общей освещенности, с обязательным источником местного света, тем не менее более физиологически оправданным оказалось поведение детей без патологии глаз. Дети и подростки с миопией достоверно чаще читали лежа и располагались на близком расстоянии у экрана телевизора, реже устраивали перерывы во время работы и меняли специфику занятий со зрительной на физическую, что вызывало перенапряжение зрительного анали-

затора и могло отрицательно сказаться на остроте зрения [7]. Здоровые ребята в перерывах между занятиями валялись на диване с закрытыми глазами, гуляли или перекусывали, а их сверстники с наличием миопии в это время играли на компьютере или смотрели телевизор; эти различия имеют высокую достоверность. Кроме того, ребята с миопией несколько чаще выбирали такие виды спорта, как прыжки в воду, бокс и карате, которые могут неблагоприятно влиять на состояние органа зрения. Такой выбор можно объяснить желанием занять уважаемую позицию в подростковой среде, уметь постоять за себя. В данном случае различия между группами детей с миопией и без не являются достоверными, но, видимо, сказывается комплекс взаимных влияний факторов малой интенсивности, последствия которого могут не укладываться в общепринятые границы влияния каждого из них в отдельности и оказывать пагубное влияние на организм [7]. В целом можно констатировать, что привычки чтения, «общения» с телевизором и выбор вида спорта у школьников с нарушением рефракции не способствуют сохранению зрения. Учащиеся с заболеванием глаз не умели отдыхать: у них достоверно более короткий сон, чем у их здоровых сверстников, и меньше возможностей для времяпровождения на свежем воздухе, что обусловлено их большей занятостью. Каждый третий ребенок с миопией спал менее 7 ч в сутки, каждый пятый бывал на свежем воздухе только в выходные. Близорукие школьники чаще, чем дети с нормальным зрением, проводили каникулярное время в городе, где не меняли своих привычек и просиживали свободное время за компьютером и телевизором, что также могло оказывать негативное влияние на состояние органа зрения [7]. Такой образ жизни школьников с миопией можно объяснить нежеланием тратить время впустую и их общей неинформированностью о сути собственных проблем со здоровьем. Нерациональный образ жизни таких детей можно корректировать изменением режима дня и проведением стандартного комплекса профилактических мероприятий для глаз с учетом понимания школьниками процессов формирования заболевания [7, 8].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенной работы можно сделать вывод, что в образе жизни школьников с миопией и без нее имеются различия. Они выражаются во времени, затрачиваемом на усвоение школьного материала и чтение дополнительной литературы, в выборе вида спорта, условиях просмотра телепередач и времени работы на компьютере, режиме дозирования зрительных нагрузок. Дети с миопией экономят на отдыхе: они достоверно меньше спят и гуляют. Полученные данные позволили сформулировать рекомендации по необходимости проведения санитарно-просветительной работы с учащимися, установлению режима дня и контроля зрительной нагрузки для детей с заболеваниями глаз.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волкова Л.П. О профилактике близорукости у детей // Вестник офтальмологии. — 2006; 2: 24–27.
2. Нефедовская Л.В. Медико-социальные проблемы нарушения зрения у детей в России. — М.: Центр развития межсекторальных программ, 2008. — 240 с.
3. Сидоренко Е.И. Проблемы и перспективы детской офтальмологии: Доклад по охране зрения детей // Вестник офтальмологии. — 2006; 1: 41–42.
4. Ермолаев А.В. Социологическое обоснование комплекса мероприятий по профилактике глазной патологии у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Астрахань, 2004. — 23 с.
5. Синев П.А. Состояние офтальмологического здоровья детского населения Иркутской области за 2003 год / Материалы

- 8-го съезда офтальмологов России. — М.: Центр МНТК «Микрохирургия глаза», 2005. — С. 365–366.
6. Беляева М.Ю. Комплексная реабилитация детей с патологией органа зрения в условиях городского профильного летнего оздоровительного лагеря / Материалы НПК «Детская офтальмология: итоги и перспективы», 2006. — М., 2006. — С. 297–298.
7. Кучма В.Р. Гигиена детей и подростков при работе с компьютерными видеодисплейными терминалами. — М.: Медицина, 2000. — 160 с.
8. Кучма В.Р. Медико-профилактические основы обучения и воспитания детей: руководство для медицинских работников образовательных и лечебно-профилактических учреждений санитарно-эпидемиологической службы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 528 с.



Т.В. Турти, Л.С. Намазова-Баранова, Г.В. Яцык, Е.П. Зимина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Роль пищевой гиперчувствительности в раннем формировании атопического статуса у новорожденных детей

## Контактная информация:

Турти Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения для детей раннего возраста с перинатальной патологией НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 131-01-67, e-mail: turtitt@mail.ru

Статья поступила: 25.07.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

Высокая заболеваемость различными формами аллергии в детской популяции обуславливает необходимость изучения особенностей формирования атопии и средств для ее эффективной профилактики. **Цель исследования:** выявить особенности формирования пищевой аллергии на раннем этапе развития детей. **Методы:** в исследование включали новорожденных детей. Учитывали наличие отягощенности семейного анамнеза по аллергическим заболеваниям. Изучали процесс развития пищевой аллергии в системе мать–плод–ребенок при действии некоторых факторов риска. **Результаты:** доказана роль наследственного фактора, избыточного употребления беременной и кормящей женщиной продуктов с высоким сенсибилизирующим потенциалом, искусственного вскармливания смесями на основе цельного белка коровьего молока, отклонений в формировании нормального микробиоценоза кишечника в формировании атопии у детей. **Заключение:** предложен методический подход для выявления детей с высоким риском развития пищевой аллергии. Полученные данные позволяют обосновать необходимость этапных комбинированных мероприятий для профилактики аллергических форм патологии в онтогенезе.

**Ключевые слова:** новорожденные, атопия, пищевая аллергия, IgE.

Аллергические заболевания и пищевая гиперчувствительность приобретают все большую распространенность и представляют серьезную проблему для здоровья детского населения во всем мире [1, 2].

Всемирная аллергологическая организация стандартизировала номенклатуру пищевой аллергии и гиперсенсибилизации. Термин «пищевая аллергия» относится только к младенцам с реакцией на пищевые продукты

и доказанной сенсибилизацией к определенному продукту. Пищевой гиперчувствительностью называют воспроизводимую реакцию на пищевой продукт, опосредованную или не опосредованную иммунологически [3].

Сроки начала и механизмы формирования атопического статуса у детей остаются недостаточно изученными. Известно, что сохранение беременности обеспечивается важными иммунологическими механизмами, пре-

T.V. Turti, L.S. Namazova-Baranova, G.V. Yatsyk, Ye.P. Zimina

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

## The role of alimentary hypersensitivity in early formation of atopic status in infants

High incidence of different types of allergy in children forces us to study the atopy formation peculiarities and methods of its effective prophylaxis. **The objective:** to study the peculiarities of formation of alimentary allergy in infants. **Methods:** the study included newborns. Authors studied the family history of allergic diseases. The process of allergy development in system «mother–fetus–child» and influence of several risk factors were detected. **Results:** authors showed the role of hereditary factor, excessive use of food with high sensitizing potential, artificial feeding with mixtures containing cow milk proteins, and deviations in formation of normal intestinal micro biocenosis in atopy formation in children. **Conclusion:** authors proposed the method of revelation children with high risk of alimentary allergy. Obtained data proves the necessity of stage-by-stage combined measures for the prophylaxis of allergic pathology in ontogenesis.

**Key words:** newborns, atopy, alimentary allergy, IgE.

обладанием Th2 над Th1 ответом иммунной системы, который может сохраняться и во внеутробной жизни ребенка. Плод в антенатальном периоде своего развития контактирует с универсальным набором антигенов окружающей среды, к которым впоследствии развивается толерантность. Считается, что материнские антитела класса G, передаваемые плоду трансплацентарно, обеспечивают развитие толерантности у ребенка в постнатальном периоде жизни. Но баланс процессов формирования толерантности может быть неустойчив. Его нарушение приводит к развитию сенсibilизации, вероятно, вследствие наследственной предрасположенности (атопия у матери и/или родственников) и/или действия таких факторов, как материнские IgG-опосредованные реакции и особенности питания матери и плода (потенциально) [4–6]. Имеются данные, подтверждающие теорию внутриутробной сенсibilизации плода [7, 8].

В постнатальный период жизни новорожденного ребенка такой существенный фактор, как характер вскармливания, вносит значительный вклад в формирование толерантности или атопии. Известно, что материнское молоко — оптимальный вид вскармливания для ребенка [9]. Вместе с тем следует учитывать, что оно не обеспечивает полного отсутствия чужеродных белков, так как содержит  $\beta$ -лактоглобулин в количестве от 0,9 до 150 нг/мл, в среднем — 4 нг/мл. Аллергены в молоке матери — это нормальное явление; их присутствие обеспечивает развитие толерантности, а дозы, достаточные для сенсibilизации, могут изменяться и зависеть от атопической предрасположенности и некоторых факторов окружающей среды.

Дебют пищевой аллергии у 65% детей наблюдается в возрасте до 1 года, причем в 25% случаев — до 3 мес жизни, в 15% — от 3 до 6 мес, в 20% — от 6 до 9 мес, в 5% — от 9 до 12 мес [10]. Среди аллергических реакций, возникающих у детей раннего возраста, чаще всего отмечается аллергия к белкам коровьего молока [11]. Грудное вскармливание длительностью не менее 4 мес ассоциируется с низкой частотой развития атопического дерматита у детей в возрасте до 3 лет и бронхиальной астмы — до 7 лет [12]. В целях снижения аллергизации при невозможности грудного вскармливания предлагается использование заменителей грудного молока на основе частичного гидролиза белка. В ряде исследований отмечено, что использование таких смесей у детей с отягощенным аллергоанамнезом на протяжении как минимум 4 мес жизни снижают риск развития аллергических заболеваний в последующем [13–15].

Существенное профилактическое значение имеет обогащение заменителей грудного молока компонентами, положительно влияющими на состав микрофлоры кишечника ребенка. Доказательством этого служат результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования по изучению роли смесей на основе гидролизата белка в профилактике аллергии с участием 206 детей из группы высокого риска. На протяжении 6 мес дети получали одну из двух смесей: на основе частичногидролизованного белка без обогащения или частичногидролизованного белка с пребиотиками (галакто- и фруктоолигосахаридами в соотношении 9:1). Показано, что

к 2 годам жизни частота атопического дерматита у детей, вскармливаемых смесью на основе частичногидролизованного белка с олигосахаридами, была значительно ниже по сравнению с детьми, получавшими необогащенную гидролизованную смесь [16, 17].

Целью настоящего исследования явилось изучение процесса развития пищевой аллергии на протяжении раннего онтогенеза для обоснования этапной комбинированной программы ее профилактики у детей.

## МЕТОДЫ

### Место проведения

Настоящая работа представляет собой проспективное исследование, выполненное в период с сентября 2005 по июль 2007 гг. на базе отделения для недоношенных детей НЦЗД РАМН. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

### Участники исследования

В исследование включали новорожденных детей в состоянии средней степени тяжести по основному заболеванию. Обязательным условием являлось получение письменного информированного согласия родителей пациентов. В исследование не включали детей при наличии тяжелого инфекционно-воспалительного заболевания, внутричерепного кровоизлияния, церебральной ишемии III степени.

### Клинические группы

Дети были стратифицированы на 2 группы в зависимости от отягощенности семейного анамнеза по аллергическим заболеваниям. Отягощенным аллергоанамнезом считался при наличии аллергического заболевания (любого) у матери, отца и/или родственников первой степени родства (сibsов).

### Анкетирование

В рамках исследования проводился опрос и анкетирование матерей. Анализировали их алиментарные предпочтения в период беременности и начала лактации, употребление продуктов с высоким сенсibilизирующим потенциалом (на основе белка коровьего молока, кофе, шоколад, ярко окрашенные фрукты). Избыточным считали употребление молока, кофе не менее 1 л/сут. Изучали факторы атопии, действующие постнатально: характер вскармливания ребенка, формирование микробиоценоза толстой кишки в неонатальном периоде жизни ребенка. Регистрировались ранние клинические проявления аллергии.

### Лабораторные исследования

В исследовании использованы иммунологические методы. Определение уровня общего иммуноглобулина (Ig) E в сыворотке крови проводилось с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов «ДИА-плюс» (Россия). Определение уровня специфических IgE в сыворотке крови новорожденных детей проводили с помощью теста RIDASCREEN Specific IgE ELISA, основанном на принципе твердофазного ИФА. Уровни IgG в сыворотке крови определяли методом

радиальной иммунодиффузии в агаре Difco по методу Y. Mancini и соавт. (1965) с использованием отечественных антисывороток и стандартов.

Бактериологическое исследование кала проводили рутинно на протяжении неонатального периода жизни детей классическим методом (Р.В. Эпштейн-Литвак и соавт., 1970) в лаборатории микробиологии НЦЗД РАМН.

### Статистический анализ

Обработка полученных данных производилась с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). В связи с тем, что вариационные ряды значений количественных показателей (в частности, уровень IgE) не соответствовали нормальному распределению, для их описания использовали значения медианы (25; 75 процентиля). Различия серологических показателей между двумя независимыми выборками определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Сравнение частотных показателей выполнено с помощью критерия Пирсона хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

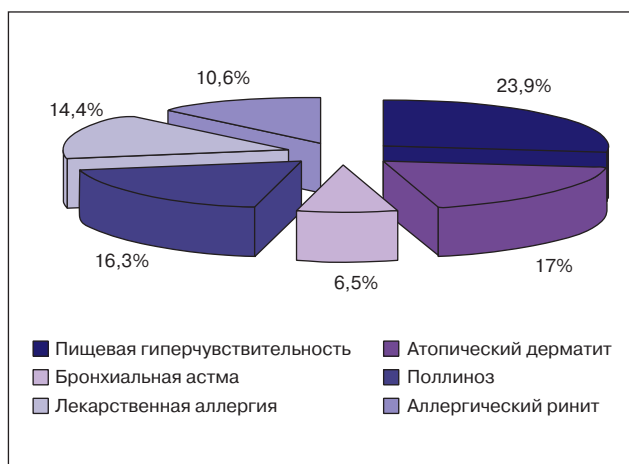
### Характеристика участников исследования

В исследование были включены 263 ребенка, из них семейный аллергоанамнез был отмечен у 146 детей (основная, или 1-я группа), отсутствовал — у 117 (2-я группа, или группа сравнения). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, частоте фоновых заболеваний (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика сравниваемых групп

Показатель	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)
Мальчики/девочки	89 (61,8)/55 (38,2)	73 (61,3)/46 (38,7)
Доношенные/недоношенные дети	78 (54,2)/66 (45,8)	68 (57,1)/51 (42,9)
Церебральная ишемия I, II степени	144 (100)	119 (100)

Рис. 1. Структура аллергических заболеваний у родителей обследованных детей

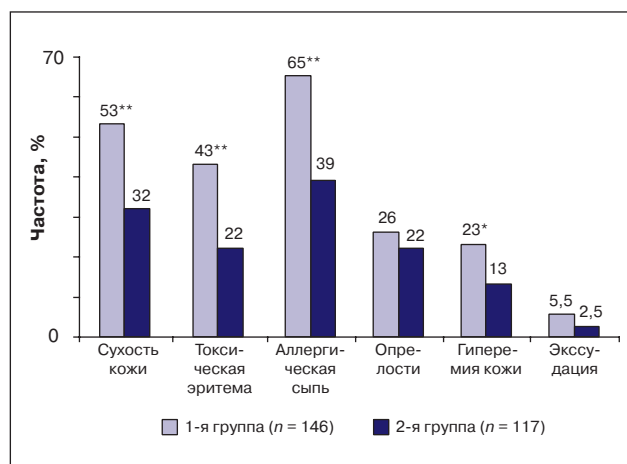


У детей основной группы аллергическими заболеваниями страдали 80 матерей (54,8%), 54 отца (37,0%) и 12 sibсов (8,2%). В 42 случаях из 134 (31,3%) аллергическое заболевание имелось сразу у обоих родителей. В структуре аллергической патологии родителей преобладали случаи пищевой гиперчувствительности (23,9%), атопического дерматита (17,0%) и поллиноза (16,3%) (рис. 1).

Ранние кожные проявления аллергии зафиксированы у детей в обеих группах. При этом сухость кожи, токсическая эритема новорожденных, аллергическая папулезная сыпь и гиперемия кожи чаще отмечались у детей сотягощенным семейным аллергоанамнезом (рис. 2). Одновременно у новорожденных детей были изучены предположительно ранние гастроинтестинальные проявления аллергии: наличие синдрома срыгивания, колик, запоров, диарейного синдрома. Показано, что у новорожденных детей сочетание сухости кожи и синдрома срыгивания, сухости кожи и запоров встречается чаще, чем изолированные кожные проявления аллергии. Так, при синдроме срыгивания ( $n = 95$ ) сухость кожи выявлена у 65 (69%) детей, при его отсутствии ( $n = 168$ ) — у 67 (40%;  $p < 0,001$ ); при запорах ( $n = 68$ ) — у 44 (65%), при его отсутствии ( $n = 195$ ) — у 87 (45%;  $p = 0,004$ ).

При анализе алиментарных предпочтений беременной женщины и кормящей матери обнаружено, что избыточное употребление в пищу продуктов с высоким сенсibilизирующим потенциалом ( $n = 154$ ) сопровождается статистически значимым повышением частоты ранних симптомов аллергии (сухость кожи) у их новорожденных

Рис. 2. Ранние кожные проявления аллергии у детей в сравниваемых группах



Примечание. \* —  $p = 0,041$ ; \*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с показателем во 2-й группе.

детей, которые обнаруживались в 77 (50%) случаях. У детей, матери которых придерживались рекомендуемого рациона беременных/кормящих ( $n = 109$ ), сухость кожи была зафиксирована в 39 (36%) случаях ( $p = 0,02$ ).

### Результаты микробиологического исследования

Качественный и количественный состав микробиоты толстой кишки в период новорожденности изучен у 89 новорожденных детей. В обеих группах отмечалось сопоставимое снижение содержания *Bifidobacterium* (норма —  $10^8$ – $10^9$  КОЕ/мл), *Lactobacillus* (норма —  $10^6$ – $10^7$  КОЕ/мл); повышенное содержание *Staphylococcus aureus* (норма  $< 10^4$  КОЕ/мл), *Klebsiella pneumoniae* (норма  $< 10^6$  КОЕ/мл), *Candida albicans* (норма  $< 10^4$  КОЕ/мл). Вместе с тем у детей со сниженным содержанием *Lactobacillus* ( $n = 29$ ) и повышенным — *C. albicans* ( $n = 18$ ) чаще отмечалась сухость кожи (в 76 и 100% случаев), чем у детей с нормальным содержанием указанных микроорганизмов (у 27 и 49%, соответственно; в обоих случаях  $p < 0,001$ ). Повышенный рост *S. aureus*, выявленный при микробиологическом исследовании кала у 31 ребенка 1-й группы и 62 из 2-й, сопровождался гиперемией кожи в 12 (39%) и 9 (15%) случаях, соответственно ( $p = 0,009$ ).

### Результаты иммунологического исследования

Отмечено, что избыточное употребление беременной и кормящей женщиной в пищу продуктов с высоким сенсibilизирующим потенциалом приводит к увеличению уровня общего IgE в сыворотке крови и развитию atopических реакций у детей как в основной группе, так и группе сравнения. В частности, при избыточном употреблении матерями ( $n = 41$ ) таких продуктов медиана уровня IgE у их детей с отягощенным семейным аллергоанамнезом составила 1,0 (0,1; 10,0) МЕ/мл, при неупотреблении ( $n = 18$ ) — 0,25 (0,1; 1,0) МЕ/мл ( $p = 0,039$ ), у детей в группе сравнения ( $n = 23/20$ ) — 7,0 (1,0; 16,0) и 1,0 (0,01; 4,0) МЕ/мл, соответственно ( $p = 0,006$ ).

Естественное вскармливание на момент начала исследования получали 76 (29,2%) новорожденных, смешанное — 144 (55,4%), искусственное (смесью на основе негидролизованного белка коровьего молока) — 40 (15,4%) детей. Структура видов вскармливания детей 1-й и 2-й групп не различалась: естественное получали 38 (32,2%) и 38 (26,8%), смешанное — 64 (54,2%) и 80 (56,3%), искусственное — 16 (13,6%) и 24 (16,9%) детей, соответственно. Изучение уровня специфических IgE к белкам коровьего молока (к казеину,  $\alpha$ -лактальбумину,

$\beta$ -лактоглобулину) в сыворотке крови новорожденных детей с отягощенным аллергоанамнезом в зависимости от вида вскармливания выявило развитие atopических реакций — повышение уровня специфического IgE к  $\beta$ -лактоглобулину у детей, находящихся на искусственном вскармливании (табл. 2).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют, что отягощенный семейный аллергологический анамнез и дополнительные факторы риска, такие как алиментарные предпочтения женщины в период беременности/лактации (употребление продуктов с высоким сенсibilизирующим потенциалом), искусственное вскармливание смесями на основе цельного белка коровьего молока, нарушение нормального формирования микробиоценоза кишечника, приводят к развитию ранних клинических (кожных и гастроинтестинальных) проявлений аллергии, сопровождающихся ранним формированием atopических форм патологии у новорожденных детей. Роль наследственного фактора в развитии аллергии известна: при его наличии детей различного возраста относят к группе риска [2]. Вместе с тем определять риск развития аллергии целесообразно уже в антенатальном периоде их развития. Полученные данные о рационе беременной/кормящей женщины идут вразрез с выводами Кокрановского обзора, что исключение матерью из группы высокого риска пищевых аллергенов во время беременности вряд ли существенно уменьшит риск формирования аллергии у ребенка [18]. Исследователи находят связь между изменениями микрофлоры кишечника (преобладание в кишечной микробиоте клостридий, эшерихий) и последующим развитием аллергических заболеваний [19]. Это согласуется с полученными нами данными и служит основанием для контроля и коррекции формирования микробиоценоза кишечника, начиная с неонатального периода развития детей.

### В качестве иллюстрации раннего формирования atopического статуса приводим клинический случай ребенка Т., 3 мес жизни

**Жалобы:** на сухость кожи, распространенные пятнисто-папулезные высыпания, зуд с первого месяца жизни ребенка на фоне исключительно грудного вскармливания.

**Из анамнеза.** Матери ребенка 33 года. Аллергоанамнез семьи отягощен: отец ребенка страдает поллинозом,

**Таблица 2.** Уровни специфических IgE в сыворотке крови при различных видах вскармливания новорожденных детей

Специфические IgE	Виды вскармливания		
	грудное ( $n = 10$ )	смешанное ( $n = 15$ )	искусственное ( $n = 9$ )
IgE к $\alpha$ -ЛА, МЕ/мл	0,35 (0,29; 0,24)	0,36 (0,33; 0,4)	0,34 (0,29; 0,48)
IgE к $\beta$ -ЛГ, МЕ/мл	0,26 (0,2; 0,33)*	0,33 (0,2; 0,37)	0,47 (0,33; 1,11)
IgE к казеину, МЕ/мл	0,34 (0,25; 0,66)	0,33 (0,27; 0,58)	0,4 (0,35; 0,80)

Примечание. ЛА — лактальбумин; ЛГ — лактоглобулин; \* —  $p = 0,031$  по сравнению с показателем в группе детей, находившихся на искусственном вскармливании.



**Рис. 3.** Пятнисто-папулезная аллергическая сыпь у ребенка Т.

мать — пищевой гиперчувствительностью. В доме живет кошка. Беременность первая. В периоде беременности женщина избыточно употребляла в пищу продукты на основе белка коровьего и козьего молока (около 1,5 л/сут). Во втором триместре беременности отмечалась выраженная аллергическая реакция в виде аллергической сыпи, экссудации в области кожи рук, предположительно на продукты питания на основе белка коровьего и козьего молока. Роды первые, стремительные, на 40-й нед гестации. Масса тела при рождении — 3040 г, окружность головы — 34,5 см, рост — 49 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Ребенок приложен к груди в 1-е сут жизни, выписан домой на 5-е сут жизни. Вскармливание — грудное с рождения. Профилактические прививки не проводились (отказ родителей).

Раннее физическое развитие соответствует возрасту. На протяжении первого месяца жизни отмечались срыгивания. Предшествующее лечение: соблюдение мамой гипоаллергенной диеты, на фоне которой изменения кожных покровов ребенка сохранялись и прогрессировали; антигистаминные препараты I поколения (внутрь), местное лечение (топические глюкокортикостероиды, увлажняющий крем) — с незначительным положительным эффектом.

**Объективно:** состояние ребенка средней тяжести. Масса — 4920 г (25-й центиль), рост — 57 см (50-й центиль). Физическое развитие дисгармоничное за счет дефицита массы тела (12%). Сосет активно, часто срыгивает — через час после еды створоженным содержимым. Кожные покровы — бледно-розовые, сухие,

пятнистые высыпания на туловище, разгибательной поверхности конечностей, лице, волосистой части головы, выраженный кожный зуд (рис. 3). Оценка по шкале атопического дерматита SCORAD — 45 баллов. Слизистые оболочки бледно-розовые, чистые. Зев не гиперемирован. Микрополиадения. Большой родничок — 1,5×1,5 см. Костных деформаций нет. Одышки нет. Дыхание через нос не затруднено. В легких дыхание пузырьное, проводится во все отделы легких, хрипов нет. Частота дыхания — 28 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС — 124 уд/мин. Живот мягкий, доступен пальпации во всех отделах. Печень, селезенка пальпаторно не увеличены. Стул кашицеобразный, желтого цвета, 1–2 раза в день, с белыми вкраплениями. Диурез в норме.

**Клинический анализ крови:** гемоглобин — 104 г/л, эритроциты — 3,8 млн, лейкоциты — 12,9 тыс., лейкоцитарная формула: сегменты — 12%, лимфоциты — 69%, моноциты — 3%, эозинофилы — 16%, тромбоциты — 676 тыс. Общий Ig E — 140,79 МЕ/мл (норма ≤ 15).

**Микробиологическое исследование фекалий:** выявлены условно-патогенные энтеробактерии в диагностическом титре: *K. pneumoniae* — 10<sup>8</sup> КОЕ/г и *S. aureus* — 10<sup>7</sup> КОЕ/г.

**Иммунологическое исследование:** зафиксированы высокие уровни специфических IgE к белкам коровьего и козьего молока (табл. 3).

**Флоуметрия спокойного дыхания:** частота дыхания и общий объем дыхания — в пределах нормы. Снижение времени пиковой скорости выдоха в% — менее 20,0.

Проведены консультации аллерголога, диетолога.

**Заключение.** Атопический дерматит, распространенная форма, период обострения. Пищевая аллергия.

#### Рекомендовано:

- маме — сбалансированный рацион, ограничение продуктов с высоким сенсибилизирующим потенциалом (глютеносодержащие), соблюдать безмолочную диету; ввести в рацион каши из кукурузной муки, кукурузный хлеб, каши из гречки, риса, мясо индейки, ягненка, кролика (говядину исключить!);
- ребенку — смешанное вскармливание: грудное молоко + смесь на основе глубокого гидролиза сывороточных белков с обогащением пребиотическими фрукто- и галактоолигосахаридами;
- антигистаминная терапия препаратами II поколения;
- местно — увлажняющий крем;

**Таблица 3.** Результаты иммунологического исследования с определением специфических IgE (ImmunoCap)

Аллергены	Специфические IgE, кЕ/л	Класс
Смесь грибковых аллергенов	Отр.	0
Эпителий кошки	0,08	0
Молоко коровье	31,0	IV (высокий)
Казеин	37,3	IV (высокий)
Молоко козье	19,0	IV (высокий)

**Примечание.** ImmunoCap — полностью автоматизированный иммунологический метод, позволяющий определить специфические IgE в малом количестве сыворотки крови ребенка.



- введение монокомпонентных, гипоаллергенных продуктов прикорма с 4 мес;
- назначение пробиотиков;
- контроль функции внешнего дыхания методом флоуметрии спокойного дыхания в состоянии естественного сна.

Клинический случай демонстрирует раннее (в период новорожденности) развитие тяжелого atopического заболевания — atopического дерматита — у ребенка с отягощенным аллергологическим анамнезом. Причиной, вероятно, явилось избыточное употребление женщиной во время беременности продуктов с высоким сенсibiliзирующим потенциалом. На этом этапе atopического процесса у ребенка рекомендовано лечебное питание, медикаментозное и местное лечение, вторичная профилактика респираторной аллергии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования являются основанием для отнесения к группе высокого риска развития аллергии детей с отягощенным аллергоанамнезом, начиная с антенатального периода их развития, а также ново-

рожденных детей, имеющих ранние кожные и гастроинтестинальные проявления аллергии, нарушения формирования нормального микробиоценоза кишечника. Исследование показало необходимость проведения этапной комбинированной программы профилактики развития atopии, начиная с антенатального периода развития ребенка. Программа должна включать санитарно-просветительную работу с беременной и кормящей женщиной и ее семьей, информирование о факторах риска развития ранней IgE-опосредованной сенсibilизации плода/ребенка; формирование у женщины доминанты грудного вскармливания. Вскармливание новорожденных детей из группы риска по развитию аллергии смесью на основе цельного белка коровьего молока следует считать недопустимым и рекомендовать смеси на основе частично/глубокогидролизованного белка. При выявленном/предполагаемом нарушении формирования микробиоценоза кишечника проводить его контроль и коррекцию с использованием про- и пребиотических препаратов, смесей, обогащенных пребиотическими фрукто- и галактоолигосахаридами.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention // *Pediatr. Allergy. Immunol.* — 2004; 15 (Suppl. 16): 4–5.
2. Prescott S.L., Tang M.L. Australasian society of clinical immunology. The australasian society of clinical immunology and allergy position statement: summary of allergy prevention in children // *Med. J. Aust.* — 2005; 182: 464–467.
3. Johansson S.G., Bieber T., Dahl R. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the world allergy organization, October 2003 // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004; 113: 832–836.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 604 с.
5. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. — М.: Мир, 2000. — 234 с.
6. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника у детей. — М., 2006. — 239 с.
7. Warner J.A., Jones A.C., Miles E.A. et al. Maternofetal interaction and allergy // *Allergy.* — 1996; 51 (7): 447–451.
8. Warner J.O., Jones C.A., Kilburn S.A. et al. Pre-natal sensitisation in humans // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2000; 13 (Suppl.): 6–8.
9. Bener A., Ehlayel M.S., Alsowaidi S., Sabbah A. Role of breast feeding in primary prevention of asthma and allergic diseases in a traditional society // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* — 2007; 39 (10): 337–343.
10. Лаврова Т.Е., Ревякина В.А., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. Современный взгляд на проблему пищевой непереносимости // *Вопросы современной педиатрии.* — 2004; 3 (6): 40–49.
11. Renz H. Доклад на Конгрессе Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, июнь 2010 г. — Лондон, 2010.
12. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей первого года жизни // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006; 5 (6): 77–80.
13. Osborn D.A., Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006; 4: CD003664.
14. Ram F.S.F., Ducharme F.M., Scarlett J. Cow's milk protein avoidance and development of childhood wheeze in children with a family history of atopy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002; 1: CD003795.
15. Ram F.S.F., Wellington S.R. Breast feeding and development of childhood wheeze (Protocol) // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002; 1: CD003567.
16. Moro G., Arslanodlu S., Stahl B. et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopical dermatitis during the first six months of age // *Arch. Dis. Child.* — 2006; 91 (10): 814–819.
17. Arslanoglu S., Moro G.E., Schmitt J. et al. Early dietary intervention with mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life // *J. Nutr.* — 2008; 138 (6): 1091–1095.
18. Kramer M.S., Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopical disease in the child // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006; 3: CD000133.
19. Pender J., Thijs C., van der Brandt P.A. et al. Gut microbiota composition and development of atopical manifestations in infancy: KOALA Birth Cohort Study // *Gut.* — 2007; 56 (5): 661–667.

В.А. Аксенова<sup>1</sup>, Л.А. Барышникова<sup>2</sup>, Н.И. Клевно<sup>1</sup>, Е.А. Сокольская<sup>1</sup>, Е.Н. Долженко<sup>3</sup>,  
А.М. Шустер<sup>6</sup>, В.А. Мартыанов<sup>5</sup>, Д.А. Кудлай<sup>4</sup>, Н.Ю. Николенко<sup>4</sup>, А.А. Курилла<sup>5</sup>

<sup>1</sup> НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

<sup>2</sup> Самарский областной противотуберкулезный диспансер

<sup>3</sup> Рязанский областной противотуберкулезный диспансер

<sup>4</sup> ОАО Фармстандарт, Москва

<sup>5</sup> ЗАО «Лекко», Москва

<sup>6</sup> ЗАО «Генериум», Москва

# Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России

## Контактная информация:

Аксенова Валентина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, 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: 04.08.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

В современных эпидемиологических условиях выявление детей с наибольшим риском заболевания туберкулезом считается одной из самых актуальных проблем детской фтизиатрии. **Цель исследования:** повышение эффективности раннего выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети. **Методы:** проведено многоцентровое исследование на территориях г. Москвы, Самарской и Рязанской областей. В исследование включали детей и подростков из группы высокого риска по заболеванию туберкулезом. Исследование проведено в три этапа: на первом — изучали результаты внутрикожной пробы с препаратом Диаскинтест у детей и подростков в условиях противотуберкулезного диспансера (ПТД); на втором — у детей и подростков, не состоящих на учете в ПТД (на участке педиатра); на третьем — у учащихся средних учебных заведений. **Результаты:** по итогам первого этапа исследования показано, что каждый второй ребенок, наблюдаемый в ПТД по поводу инфицирования микобактериями туберкулеза, установленного на основании традиционных методов диагностики, получает химиопрофилактику необоснованно. Среди пациентов общесоматических стационаров (второй этап исследования) туберкулез был выявлен у 2,3% общего числа обследованных и 26,7% числа пациентов с положительным результатом Диаскинтеста. При проведении теста в группе учащихся средних учебных заведений (третий этап исследования) случаи заболевания туберкулезом выявлены у 0,6% числа обследованных и 21,2% числа лиц, положительно реагирующих на препарат Диаскинтест. **Заключение:** применение препарата Диаскинтест как скрининг-метода при обследовании детского населения способствует выявлению лиц, имеющих наиболее высокий риск заболевания туберкулезом.

**Ключевые слова:** дети, туберкулез, диагностика, Диаскинтест, проба Манту.

V.A. Aksenova<sup>1</sup>, L.A. Barishnikova<sup>2</sup>, N.I. Klevno<sup>1</sup>, E.A. Sokolskaya<sup>1</sup>, E.N. Dolzhenko<sup>3</sup>, A.M. Shuster<sup>6</sup>,  
V.A. Martyanov<sup>5</sup>, D.A. Kudlay<sup>4</sup>, N.Y. Nikolenko<sup>4</sup>, A.A. Kurilla<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Scientific-research center of phthisiopulmonology Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

<sup>2</sup> Samara regional TB dispensary

<sup>3</sup> Ryazan regional TB dispensary

<sup>4</sup> JSC Farmstandart, Moscow

<sup>5</sup> CC Lekko, Moscow

<sup>6</sup> CC Generium, Moscow

## New screening and diagnostic options of various traits of TB infection among children and adolescents in Russia

In modern epidemiologic conditions revealing of children under the maximal risk of TB infection is the most important object of pediatric phthisiology. **Study object:** efficacy enhancement of early TB diagnostics among children and adolescents in public healthcare system. **Methods:** a multicenter study was carried out in the city of Moscow, Samara and Ryazan regions. Children and adolescents under high risk of TB infection were included into this study. The study consisted of three phases: first — Diaskintest intracutaneous test assessment in children and adolescents within TB dispensary; second — same procedure performed among children and adolescents not registered in TB dispensary but taken care of by a local pediatrician; third — among pupils of secondary complementary education institutions. **Results:** first phase of the study showed that every second child, registered in TB dispensary due to MTB contamination, which was revealed via traditional diagnostic procedures, receives unreasonable chemoprophylaxis. Among pediatric patients (second phase) TB was diagnosed in 2.3% of total amount of children from this group and among 26.7% of Diaskintest-positive patients. Testing patients in the third phase of the study (pupils of of secondary complementary education institutions) revealed TB infection in 0.6% of tested and in 21.2% among Diaskintest-positive patients. **Conclusion:** Diaskintest use as a screening method among children helps revealing patients under highest risk of TB infection.

**Key words:** children, tuberculosis, diagnostics, Diaskintest, Mantoux test.

Массовая туберкулинодиагностика до настоящего времени остается единственным методом скринингового обследования детей с целью раннего выявления туберкулезной инфекции. Измененный характер чувствительности к туберкулину вследствие инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) является основанием для наблюдения детей и подростков на участке фтизиатра в группах риска заболевания туберкулезом [1, 2].

Однако остается нерешенным ряд вопросов. В частности, развитие поствакцинальной аллергии (ПВА) к туберкулину вследствие иммунизации против туберкулеза нередко затрудняет интерпретацию характера чувствительности к туберкулину. В результате дети либо необоснованно берутся на учет у фтизиатра с назначением им непоказанного профилактического лечения, либо выпадают из поля зрения фтизиатра и не получают необходимый комплекс профилактических противотуберкулезных мероприятий. В отечественной литературе имеются работы, посвященные проблеме гипо- и гипердиагностики первичного инфицирования МБТ. Так, результаты когортных исследований, основанных на массовой туберкулинодиагностике, согласно официальным отчетным данным, показывают ежегодное недовыявление лиц с ПВА, в результате чего уровень инфицированности детей МБТ к 6-летнему возрасту оказывается завышенным в 2,8 раза [3]. В 14-летнем возрасте 72,4% детей положительно реагируют на туберкулин при проведении пробы Манту. Из них лишь 33,9% оказываются инфицированными МБТ, а в 45,2% случаев массовая туберкулинодиагностика определяет у детей наличие ПВА [4]. Объективным фактором, затрудняющим своевременное выявление первичного инфицирования МБТ, считается также и монотонная чувствительность к туберкулину в результате наслоения инфекционной аллергии на ПВА [5].

Эффективность массовой туберкулинодиагностики как метода раннего обнаружения туберкулеза у детей и подростков на сегодняшний день является недостаточной. В детском возрасте этот метод позволяет определить только половину заболевших (53,7%), в подростковом возрасте — лишь 14,2% [6]. При сравнении качества мероприятий по раннему выявлению туберкулеза у подростков в 1997–2000 и 2005 гг. показано практически двукратное уменьшение числа больных, выявленных при помощи пробы Манту (13 и 7%), увеличение у них в анамнезе частоты пропуска виража туберкулиновых проб (63 и 96%) и уменьшение частоты проведения показанной химиопрофилактики (24 и 11%) [7]. По-прежнему высоким остается процент детей с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями: 31,6% — в 2002 г., 28,3% — в 2008 г. [8].

Таким образом, в условиях существующего скринингового обследования детского населения при помощи пробы Манту проблема гипердиагностики инфицирования МБТ и развития ПВА не может быть решена. В современных эпидемиологических условиях стоит одна из самых актуальных проблем детской фтизиатрии — выявление детей с наибольшим риском заболевания туберкулезом. Среди подросткового населения существующая массовая туберкулинодиагностика свое значение как метод раннего выявления туберкулеза практически утратила.

В настоящее время все более широкое применение в практике специалистов противотуберкулезной службы получает новая внутрикожная проба с Диаскинтестом — рекомбинантным туберкулезным аллергеном. Доказаны более высокие чувствительность и специфичность данного теста, а также преимущества его перед пробой Манту при определении активности локальных специфических

изменений [9, 10], но в методических документах РФ использование Диаскинтеста с целью скринингового обследования детского и подросткового населения в условиях общей лечебной сети пока не нашло отражение.

Цель исследования — повышение эффективности раннего выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети.

## МЕТОДЫ

### Место проведения

Под руководством НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова в период с 2008 по 2010 гг. проведено многоцентровое сплошное исследование на территориях г. Москвы, Самарской и Рязанской областей. Исследование проходило в три последовательных этапа.

### Участники исследования

**На первом этапе** проанализированы результаты пробы с Диаскинтестом у детей и подростков в возрасте от 1 до 17 лет, направленных к фтизиатру по причине измененной чувствительности к туберкулину (проба Манту), обнаруженной во время массовой туберкулинодиагностики в условиях общей лечебной сети. Все пациенты VI и 0 групп диспансерного учета (ГДУ). Проба с Диаскинтестом проводилась перед направлением детей в областной противотуберкулезный диспансер (Самарский, Рязанский). Исследование было ретроспективным сплошным. Группы исследования сформированы в зависимости от ГДУ у фтизиатра: 1-я — пациенты VI А (вираж туберкулиновых проб); 2-я — пациенты VI Б (инфицированные МБТ с гиперергическими туберкулиновыми пробами); 3-я — пациенты VI В группы учета (инфицированные МБТ с нарастающим туберкулиновыми реакцией). В 4-ю группу исследования вошли пациенты 0 группы учета (диагностической), у которых характер туберкулиновых проб не позволял исключить наличие ПВА на туберкулин вследствие иммунизации против туберкулеза. У всех пациентов данной группы в течение 2009–2011 гг. случаев заболевания локальными формами туберкулеза не выявлено.

**На втором этапе** исследования изучены результаты пробы с Диаскинтестом у 176 детей и подростков из групп повышенного риска заболевания туберкулезом на участке педиатра, не подлежащих учету в противотуберкулезном диспансере по месту жительства. Обследованы пациенты с острыми и хроническими неспецифическими заболеваниями в возрасте от 1 до 17 лет (ретроспективное сплошное исследование). Все пациенты находились в отделениях общесоматических стационаров (пульмонологическом, нефрологическом, гнойном торакальном) Москвы и Самары.

**Третий этап** исследования включал изучение результатов пробы с Диаскинтестом при массовом одномоментном обследовании здоровых детей и подростков, не подлежащих учету у фтизиатра — учащихся средних общеобразовательных школ и профессиональных училищ Самары и Рязани — все в возрасте от 7 до 17 лет (одномоментное сплошное исследование в 2010 г.).

### Диагностические тесты

**Проба Манту** проведена внутрикожно по стандартной методике во время ежегодной массовой туберкулинодиагностики. Учитывался результат последней пробы Манту. Реакция оценивалась через 72 ч в соответствии с инструкцией к препарату: как отрицательная — при отсутствии папулы и гиперемии; сомнительная — при наличии гиперемии любого размера и отсутствии папулы,

либо наличии папулы менее 5 мм; положительная — при наличии папулы  $\geq 5$  мм.

**Проба с Диаскинтестом** проведена по стандартной методике постановки внутрикожной пробы Манту в соответствии с инструкцией к препарату; применяли рекомбинантный туберкулезный аллерген в стандартном разведении (регистрационный номер: ЛСР-006435/08 от 11.08.2008). Реакция оценивалась через 72 ч в соответствии с инструкцией к препарату: как отрицательная — при отсутствии папулы и гиперемии; сомнительная — при наличии гиперемии любого размера и отсутствии папулы, либо наличии папулы 2–4 мм; положительная — наличие папулы  $\geq 5$  мм. Проба с Диаскинтестом на участке фтизиатра проведена непосредственно после пробы Манту. В общесоматических стационарах проба с Диаскинтестом проводилась независимо от давности постановки пробы Манту. У учащихся средних учебных заведений проба с Диаскинтестом проведена через 1 год после постановки пробы Манту в качестве скринингового ежегодного обследования детей и подростков на туберкулезную инфекцию.

### Обследование

Все пациенты, имеющие положительные реакции на пробу с Диаскинтестом, обследованы рентгенологически, включая компьютерную томографию органов грудной клетки. Больные острыми и хроническими заболеваниями также обследованы в стационаре бактериологически (посев мокроты или мочи на МБТ). У всех пациентов получено информированное согласие на проведение обследования.

### Статистический анализ

Обработка полученных данных выполнена с помощью пакета программ SPSS 15.0 (SPSS Inc, США). Для сравнения качественных данных в независимых выборках использовался критерий Пирсона  $\chi^2$ . Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение, их сравнение в независимых выборках проведено с помощью соответствующего  $t$ -критерия Стьюдента. Связь количественных признаков оценивалась с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции ( $r$ ) по Пирсону. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась при значении статистики критерия  $p < 0,05$  [11].

Результаты реакции на пробу Манту и пробу с Диаскинтестом у детей и подростков, состоящих на диспансерном учете у фтизиатра в группах риска заболевания туберкулезом

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Первый этап исследования

В исследование было включено 763 пациента с положительной пробой Манту (мальчиков — 418, девочек — 345). 1-я группа — 333 человека; 2-я группа — 93; 3-я группа — 86; 4-я группа — 204. В целом положительный и сомнительный результат пробы с Диаскинтестом зафиксирован у 301 (39,5%) пациента (табл. 1). Положительные реакции на Диаскинтест выявлены существенно чаще во 2-й группе по сравнению с 1, 3 и 4-й (во всех случаях  $p < 0,001$ ). В 4-й группе положительные реакции на Диаскинтест выявлены реже по сравнению с остальными группами (1, 2, 3-я группы, во всех случаях  $p < 0,001$ ). Сомнительные реакции на пробу с Диаскинтестом выявлены чаще в 1-й группе по сравнению с показателем во 2-й ( $p = 0,036$ ), а в 4-й группе — реже по сравнению с показателем в 1 и 3-й ( $p < 0,001$ ;  $< 0,022$ , соответственно). Отрицательная проба с Диаскинтестом чаще обнаруживалась у детей 4-й группы, чем у детей 1–3-й групп ( $p = 0,002$ ;  $< 0,001$ ;  $< 0,02$ , соответственно).

Средний размер папул в пробе с Диаскинтестом был наибольшим у детей 2-й группы по сравнению с показателями 1, 3 и 4-й групп ( $p = 0,006$ ;  $0,012$  и  $0,016$ , соответственно). Различий средних размеров папул в остальных группах исследования обнаружено не было (см. табл. 1). Изучение среднего размера папул в пробе Манту показало, что в 4-й группе средний размер папулы у детей в тесте Манту был меньше, чем в 1–3-й группах исследования (во всех случаях  $p < 0,001$ ). Кроме того, во 2-й группе средний размер папулы был больше, чем в 1 и 3-й группах, а в 3-й группе больше, чем у детей 1-й (во всех случаях  $p < 0,001$ ).

Во всех группах реакция на пробу Манту была больше, чем на пробу с Диаскинтестом: в 1 и 2-й —  $p < 0,001$ , в 3-й —  $p < 0,001$  и в 4-й —  $p = 0,005$ . Значимая положительная корреляция между размерами папулы в пробе Манту и пробе с Диаскинтестом отмечена лишь в 1

**Таблица 1.** Результаты реакции на пробу Манту и пробу с Диаскинтестом у детей и подростков, состоящих на диспансерном учете у фтизиатра в группах риска заболевания туберкулезом

Показатели	Группы исследования			
	1-я (VI А ГДУ) $n = 333$	2-я (VI Б ГДУ) $n = 93$	3-я (VI В ГДУ) $n = 133$	4-я (0 ГДУ) $n = 204$
Размер папулы ПМ, мм	11,6 $\pm$ 3,4	17,3 $\pm$ 2,8	13,1 $\pm$ 2,4	9,7 $\pm$ 4,6
Размер папулы ПМ у лиц с положительными реакциями на ПДТ, мм	12,1 $\pm$ 4,7	16,9 $\pm$ 1,5	13,7 $\pm$ 1,9	13,5 $\pm$ 3,1
Размер папулы ПМ у лиц с сомнительными реакциями на ПДТ, мм	11,2 $\pm$ 3,3	14,5 $\pm$ 4,2	12,1 $\pm$ 2,4	9,8 $\pm$ 3,7
Размер папулы ПМ у лиц с отрицательными реакциями на ПДТ, мм	11,2 $\pm$ 3,5	15,3 $\pm$ 2,9	12,7 $\pm$ 3,1	7,2 $\pm$ 4,7
Положительная ПДТ, абс. (%)	46 (13,8)	34 (36,5)	16 (12,0)	7 (3,4)
Сомнительная ПДТ, абс. (%)	111 (33,3)	17 (18,3)	38 (28,6)	32 (15,7)
Отрицательная ПДТ, абс. (%)	176 (52,9)	42 (45,2)	79 (59,4)	165 (80,9)
Размер папулы ПДТ, мм	9,3 $\pm$ 5,3	12,5 $\pm$ 6,9	8,4 $\pm$ 6,0	6,6 $\pm$ 4,5

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: ГДУ — группа диспансерного учета; ПМ — проба Манту; ПДТ — проба с Диаскинтестом. В соответствии с критерием включения положительная проба Манту была зафиксирована у 100% обследованных детей.



( $r = 0,38$ ;  $p = 0,002$ ) и 3-й ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,026$ ) группах. Во 2 и 4-й группах размеры реакций на оба теста не коррелировали ( $r = 0,18$ ,  $p = 0,218$ ;  $r = 0,22$ ,  $p = 0,565$ ). Средний размер папулы пробы Манту рассчитывался отдельно у пациентов с положительными и сомнительными реакциями на пробу с Диаскинтестом. Средние размеры папулы пробы Манту при положительных и сомнительных реакциях на Диаскинтест во всех группах исследования существенно не различались ( $p > 0,05$ ). Контакт с больными туберкулезом взрослыми выявлен у 129 человек (16,9%) из 763 пациентов групп исследования. Дети и подростки с установленным контактом имели положительный результат на пробу с Диаскинтестом в 56 (43,4%) случаях, что оказалось существенно чаще по сравнению с пациентами с неустановленным контактом — 94 (14,8%;  $p < 0,001$ ).

### Второй этап исследования

В исследование было включено 176 детей и подростков, находившихся в общесоматических стационарах с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями — у 69, заболеваниями мочевыводящей системы — у 39, другими заболеваниями (системными заболеваниями соединительной ткани, патологией желудочно-кишечного тракта и др.) — у 68. Мальчиков — 84 (47,7%), девочек — 92 (52,3%). Результаты пробы Манту и пробы с Диаскинтестом представлены в табл. 2. В целом положительные и сомнительные реакции на пробу Манту наблюдались у 141 (80,1%) больного, на пробу с Диаскинтестом — у 35 (19,9%). Результаты пробы с Диаскинтестом существенно отличались от результатов пробы Манту. Положительные и сомнительные реакции на Диаскинтест выявлены значительно реже ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,006$ ), а отрицательные реакции — чаще ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пробой Манту. У больных с положительными реакциями на пробу с Диаскинтестом средние размеры папулы пробы Манту и Диаскинтеста не различались ( $p = 0,958$ ), значимая корреляция также не была обнаружена ( $r = 0,452$ ;  $p = 0,09$ ). Однако средний размер папулы пробы Манту при сомнительных результатах Диаскинтеста был достоверно меньше, чем у паци-

ентов с положительными результатами Диаскинтеста ( $p = 0,002$ ). У больных с отрицательными реакциями на пробу с Диаскинтестом средний размер папулы пробы Манту оказался существенно меньше результатов пробы Манту у лиц с положительными и сомнительными реакциями на пробу с Диаскинтестом ( $p < 0,001$ ). Углубленное обследование больных с положительными реакциями на пробу с Диаскинтестом (проведение компьютерной томографии грудной клетки, бактериологических методов) и дальнейшее наблюдение за течением основного заболевания позволило в 4 случаях из 15 установить диагноз «Туберкулез». В двух случаях выявлен инфильтративный туберкулез легких у девушки 16 лет и юноши 17 лет, находившихся в стационаре по поводу пневмонии. В одном случае у мальчика 4 лет с хроническим гепатитом проведение обзорной рентгенографии грудной клетки позволило диагностировать туберкулез внутригрудных лимфатических узлов паратрахеальной группы справа в фазе неполной кальцинации. В одном случае у подростка 15 лет, страдающего в течение трех лет ревматоидным артритом и получающим иммуносупрессивную терапию (циклоsporин), выявлен очаговый туберкулез легких. Таким образом, при помощи пробы с Диаскинтестом туберкулез был обнаружен у 2,3% пациентов общесоматических стационаров от общего числа обследованных данным тестом и 26,7% числа пациентов с положительными реакциями на Диаскинтест.

### Третий этап исследования

В исследование было включено 1238 человек, из них мальчиков — 663 (53,6%), девочек — 575 (46,4%), детей школьного возраста — 595 (48,1%), подростков — 643 (51,9%). Изучение результатов туберкулинодиагностики у учащихся средних образовательных учреждений показало, что положительная или сомнительная реакции на пробу Манту отмечались у большинства детей — в 1118 (90,3%) случаях. Положительная и сомнительная реакции на пробу с Диаскинтестом зафиксированы только у 101 (8,2%) человека. Положительные и сомнительные реакции на пробу с Диаскинтестом выявлены значительно реже по сравнению с пробой Манту (в обоих

**Таблица 2.** Результаты пробы Манту и пробы с Диаскинтестом у детей и подростков, не состоящих на учете у фтизиатра

Показатели	Дети и подростки	
	Пациенты общесоматических стационаров, $n = 176$	Учащиеся школ и училищ, $n = 1238$
Положительная ПМ, абс. (%)	101 (57,0)	521 (42,1)
Сомнительная ПМ, абс. (%)	40 (22,7)	597 (48,2)
Отрицательная ПМ, абс. (%)	35 (19,9)	120 (9,7)
Размер папулы ПМ, мм	$10,4 \pm 3,9$	$7,7 \pm 2,0$
Размер папулы ПМ у лиц с положительными реакциями на ПДТ, мм	$13,4 \pm 3,9$	$8,6 \pm 2,9$
Размер папулы ПМ у лиц с сомнительными реакциями на ПДТ, мм	$6,7 \pm 5,8$	$6,9 \pm 2,3$
Размер папулы ПМ у лиц с отрицательными реакциями на ПДТ, мм	$8,3 \pm 5,0$	$3,3 \pm 3,9$
Положительная ПДТ, абс. (%)	15 (8,5)	33 (2,7)
Сомнительная ПДТ, абс. (%)	20 (11,4)	68 (5,5)
Отрицательная ПДТ, абс. (%)	141 (80,1)	1137 (91,8)
Размер папулы ПДТ, мм	$13,7 \pm 5,3$	$11,0 \pm 3,8$



случаях  $p < 0,001$ ). Отрицательные реакции на пробу с Диаскинтестом наблюдались существенно чаще, чем на пробу Манту ( $p < 0,001$ ). Средний размер папулы пробы Манту был существенно меньше, чем результаты пробы с Диаскинтестом ( $8,8 \pm 2,8$  и  $11,0 \pm 3,8$  мм;  $p = 0,026$ ), корреляция результатов тестов не обнаружена ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,229$ ). У детей и подростков с отрицательным Диаскинтестом средний размер папулы пробы Манту составил  $4,3 \pm 3,9$  мм, что оказалось также существенно меньше, чем у детей и подростков с положительными реакциями на Диаскинтест ( $8,4 \pm 3,1$  мм;  $p < 0,001$ ). Результаты пробы Манту у лиц с положительными и сомнительными реакциями на Диаскинтест достоверно не различались ( $p > 0,05$ ).

В соответствии с имеющимися нормативными документами [12] дети и подростки с положительными реакциями на пробу с Диаскинтестом обследованы рентгенологически для исключения локального туберкулеза. В 7 случаях выявлены локальные туберкулезные изменения: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации у ребенка 11 лет; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе неполной кальцинации у ребенка 10 лет, у двух детей 11 лет и двух подростков 15 лет; туберкулезный междолевой плеврит в фазе кальцинации у подростка 16 лет. Выявление локального туберкулеза при помощи пробы с Диаскинтестом среди учащихся составило 0,6% числа обследованных и 21,2% числа положительно реагирующих на Диаскинтест.

#### Экономическая эффективность применения ПДТ

По результатам исследования у 817 детей (средняя школа г. Рязани) нами проведен ретроспективный экономический анализ скринингового использования кожной пробы Манту и пробы с Диаскинтестом. Результаты исследования показали, что стоимость одного обследования с использованием пробы Манту как скринингового метода для государства в 2 раза превышает стоимость обследования методом пробы с Диаскинтестом (табл. 3). Данный расчет касался только стоимости профилактических мероприятий без учета более высокой эффективности метода выявления больного с локальной формой туберкулеза.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день деление VI ГДУ у фтизиатра на подгруппы происходит по результатам традиционной пробы Манту, что подтверждается отличием среднего размера

папулы пробы Манту во всех группах исследования. По размерам реакций на пробу с Диаскинтестом отмечены лишь меньшие результаты в О ГДУ и большие результаты в VI Б ГДУ. Первый этап исследования, подтверждая литературные данные [10], позволяет заключить, что выраженность пробы с Диаскинтестом свидетельствует о степени активности туберкулезной инфекции. Существенно большая частота положительных реакций на Диаскинтест у детей из установленного контакта с больными туберкулезом взрослыми доказывает возможность объективной оценки повышенного риска заболевания туберкулезом. В соответствии с методическими документами при традиционных методах обследования [2] всем пациентам VI ГДУ назначается курс химиопрофилактики. Общеизвестно, что эффективность химиопрофилактики определяется отсутствием развития локальной формы туберкулеза в течение двух последующих лет при условии наблюдения в противотуберкулезном диспансере. В исследуемой группе профилактическое лечение получали только дети, имеющие сомнительные и положительные ПДТ. Все остальные дети, независимо от результатов пробы Манту, продолжали наблюдаться в противотуберкулезном диспансере в VI ГДУ, но лечение не получали. Случаев заболевания туберкулезом зарегистрировано не было. Приходим к выводу, что каждый второй ребенок, наблюдаемый в противотуберкулезном диспансере по поводу инфицирования МБТ, при традиционных методах обследования получает химиопрофилактику необоснованно. Этот факт подтверждается официальными статистическими показателями РФ [8] (см. рис.).

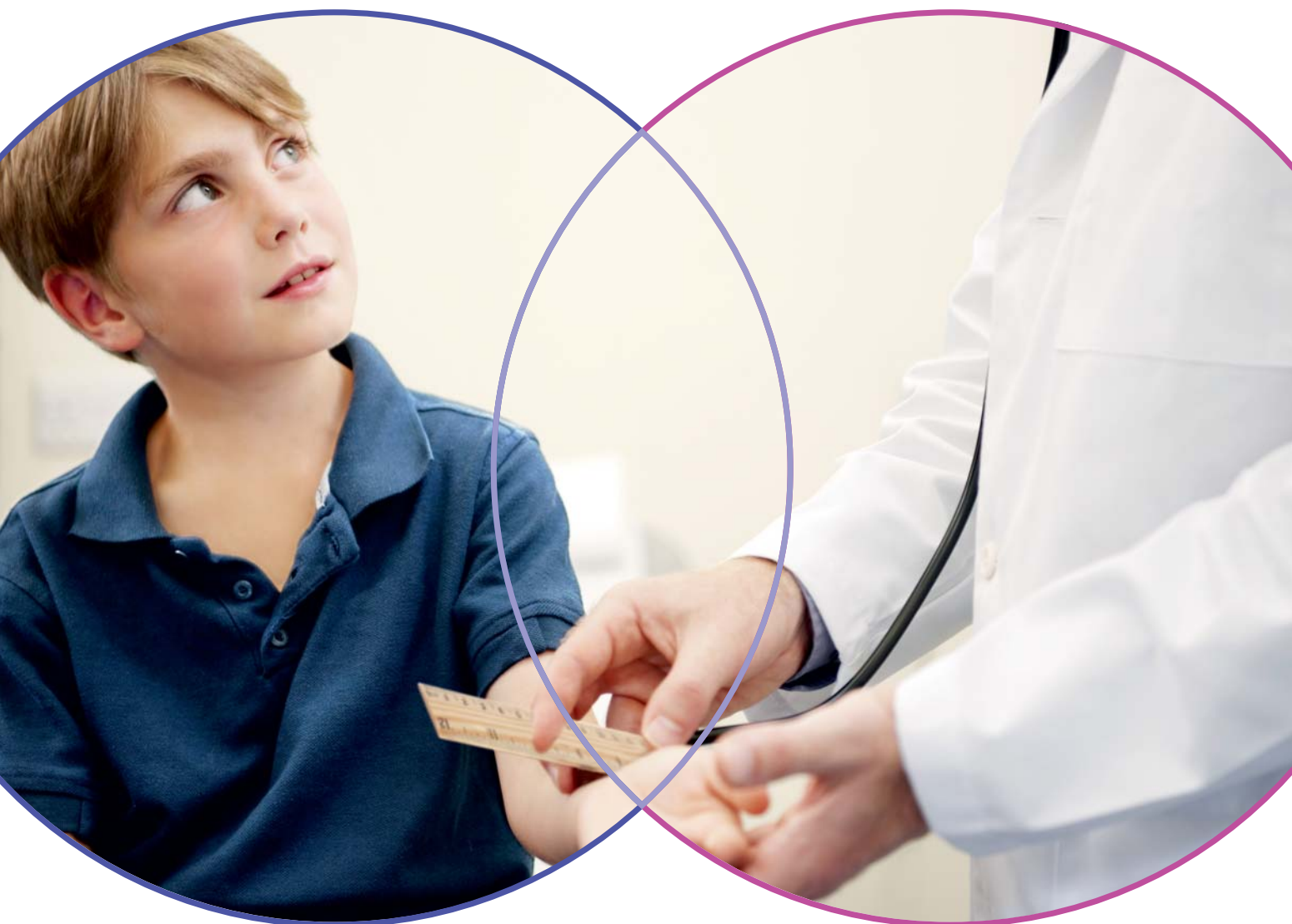
Ежегодно в стране берется на диспансерный учет у фтизиатра по VI группе до полумиллиона детей [8]. Всем им назначается профилактическое лечение, и несмотря на затраченные государственные ресурсы, показатель заболеваемости туберкулезом в VI ГДУ превышает общую заболеваемость детей в 5 раз (в 2010 г. заболеваемость детей в стране составила 15,2 на 100 тыс. населения, а в VI группе учета — 91 на 100 тыс. соответствующей группы) [8].

По результатам исследования Минздравсоцразвития России был издан приказ № 855 от 29.10.2009 г., регламентирующий применение аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении [12]. В 37 регионах РФ стала использоваться проба с Диаскинтестом при диагностике туберкулеза в условиях противотуберкулезной службы. Полученные результаты

**Таблица 3.** Ретроспективный экономический анализ использования кожной пробы Манту и Диаскинтеста на примере школы г. Рязани

Показатель	Манту с 2 ТЕ			Диаскинтест		
	Кол-во	Стоимость за 1 ед. (руб.)	Общая стоимость	Кол-во	Стоимость за 1 ед. (руб.)	Общая стоимость
Стоимость исследования	817	1,5	1226	817	48	39 216
Консультация фтизиатра	225	150	33 750	29	150	4350
Общий анализ крови	225	50	11 250	29	50	1450
Общий анализ мочи	225	20	4500	29	20	580
Рентгено-томографическое обследование	225	200	45 000	29	200	5800
Превентивное лечение	100	122	12 200	6	122	732
Общая стоимость диагностических мероприятий:			107 926 руб.	52 128 руб		

*Примечание.* Исходя из полученных данных, стоимость одного обследования с использованием пробы Манту составляет 132 руб., Диаскинтеста — 64 руб.



## Тест, которому доверяют

Новая ступень в диагностике туберкулезной инфекции



### Высоко чувствителен

Положительная реакция наблюдается у 98–100% больных активным туберкулезом и у лиц с высоким риском его развития ( $p < 0,05$ ).

### Высоко специфичен

Специфичность теста составляет 90–100% ( $p < 0,05$ ).

**Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ вакцинацией.**

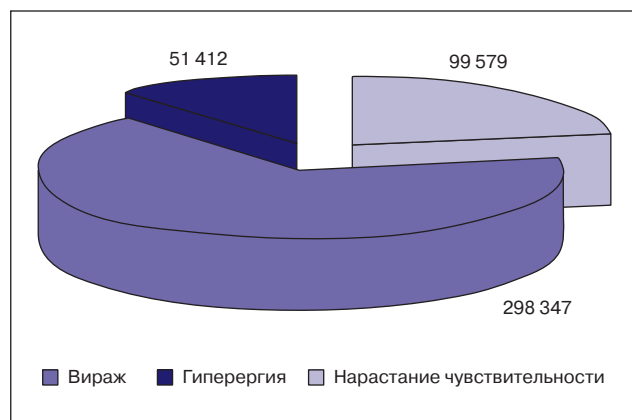
[www.diaskintest.ru](http://www.diaskintest.ru)

Статья «Клинические исследования нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза». Коллектив авторов, Проблемы туберкулеза. 2009, №2, с. 1–8.

ОАО «Фармстандарт», 141700, Московская обл., г. Долгопрудный, Лихачевский проезд, д. 5Б,  
телефон (495) 970 00 30, факс (495) 970 00 32, e-mail: [info@pharmstd.ru](mailto:info@pharmstd.ru), [www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru)

На правах рекламы

Рис. Состав VI группы диспансерного учета в РФ (2010) [8]



обосновывают необходимость дальнейшего внедрения пробы с Диаскинтестом в остальные регионы РФ.

Второй этап исследования в условиях общей лечебной сети также подтвердил значимость пробы с Диаскинтестом. Высокая частота положительных реакций на пробу Манту у больных общесоматических стационаров, отсутствие классических проявлений виража туберкулиновых проб (впервые положительные пробы или нарастание проб на 12 мм и более) не позволяли четко выделить среди этих больных лиц, подозрительных на заболевание туберкулезом. По результатам традиционных методов туберкулинодиагностики пациенты не подлежали обследованию у фтизиатра. Использование нового метода обследования при помощи пробы с Диаскинтестом позволило у каждого четвертого пациента общесоматического стационара с положительными реакциями установить локальный туберкулезный процесс.

Таким образом, что проведение пробы с Диаскинтестом в общесоматических стационарах и в группах риска по туберкулезу среди лиц, не подлежащих учету в противотуберкулезном диспансере (сахарный диабет, пневмония, хронический бронхит, хронический пиелонефрит; лица, получающие гормональную терапию и т.д.), позволяет значительно повысить эффективность диагностики туберкулеза среди данной категории пациентов и обосновывает более широкое использование пробы с Диаскинтестом в условиях общей лечебной сети.

На третьем этапе исследования обследована группа детей и подростков — учащихся средних учебных заведений. Все дети и подростки посещали учебные заведения, ежегодно обследовались при помощи традиционной пробы Манту, результаты которой не вызывали опасений у медицинских работников. Проведение пробы с Диаскинтестом позволило определить круг лиц, необходимость обследования которых у фтизиатра не вызвала сомнений. В результате обнаружены случаи заболевания детей туберкулезом, выявить которые при использовании общепринятых скрининговых методов диагностики не представлялось возможным. Использование нового метода обследования при помощи пробы с Диаскинтестом позволило у каждого пятого школьника с положительными реакциями обнаружить локальный туберкулез. Данный этап исследования подтверждает необходимость скринингового обследования на туберкулез при помощи пробы с Диаскинтестом в РФ всех детей школьного возраста и подростков.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное многоцентровое сплошное широкомасштабное постмаркетинговое исследование в различных группах детско-подросткового населения позволяет заключить, что применение пробы с Диаскинтестом как скринингового метода обследования детей и подростков способствует выявлению лиц, имеющих высокий риск заболевания туберкулезом. Углубленное обследование данного контингента с использованием компьютерной томографии значительно повышает эффективность работы по раннему выявлению туберкулеза в условиях общей лечебной сети. Особенно это имеет значение для пациентов соматических стационаров с острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания, мочеиспускательной системы. Таким образом, внедрение современного скринингового метода диагностики туберкулеза с использованием Диаскинтеста® в условиях общей лечебной сети позволяет значительно повысить эффективность работы по раннему обнаружению различных проявлений туберкулезной инфекции; значительно сократить материальные затраты государства на борьбу с туберкулезом, а фтизиопедиатрам сосредоточить свои усилия на профилактике заболевания среди лиц с наибольшим риском развития туберкулеза и в очагах инфекции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова В.А. Туберкулез у детей и подростков. Учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 269 с.
2. Приказ Минздрава России № 109 от 21.03.03 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». — М., 2003.
3. Александрова Е.Н., Морозова Т.И., Паролина Л.Е., Докорова Н.П. Интерпретация комплексной когортной оценки результатов туберкулинодиагностики // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008; 7: 23–26.
4. Лебедева Л.В., Грачева С.Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза детей // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007; 1: 5–9.
5. Барышникова Л.А. Чувствительность к туберкулину у детей и подростков, больных туберкулезом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 24 с.
6. Мейснер А.Ф., Овсянкина Е.С., Стахеева Л.Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008; 6: 29–32.
7. Лукашова Е.Н., Смердин С.В., Копылова И.Ф. Выявление и профилактика туберкулеза у подростков в современных условиях // Педиатрия. — 2007; 5: 125–127.
8. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2008 году. — М., 2009. — 143 с.
9. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-6 // Молекулярная медицина. — 2008; 4: 4–6.
10. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В. и др. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста®) при туберкулезной инфекции у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. — 2010; 1: 10–15.
11. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика / пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 166 с.
12. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 855 от 29.10.09 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.03».

Е.В. Галкина

Клиника «Альянс Франсез», Москва

# Пневмонии у детей: причины развития и современные возможности профилактики

## Контактная информация:

Галкина Елизавета Всеволодовна, кандидат медицинских наук, заведующая педиатрическим отделением клиники «Альянс Франсез» ООО «РУСАВИАМЕД»

Адрес: 127051, Москва, ул. Садовая-Самотечная, д. 12, к. 1, тел.: (495) 694-12-12, e-mail: egalkina@alliance-f.ru

Статья поступила: 26.03.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

Среди инфекций нижних дыхательных путей внебольничная пневмония представляет одну из серьезных проблем детского возраста. По данным зарубежных исследований распространенность внебольничной пневмонии составляет 34–40 случаев на 1000 детей в год. В России показатели распространенности этого заболевания ниже — по разным данным колеблются в пределах 4–12 случаев на 1000 детей в возрасте от 1 мес до 15 лет, что связано с использованием более строгих критериев диагностики пневмонии. Внебольничная пневмония редко приводит к летальному исходу, однако в развивающихся странах является лидирующей причиной детской смертности. Ежегодно в мире от пневмококковых инфекций умирают от 700 тыс. до 1 млн детей, поэтому вопросы своевременной диагностики, адекватной терапии и специфической профилактики болезни весьма актуальны. Обзор литературы проведен с целью акцентировать внимание педиатров на причинах развития пневмонии, новых возможностях профилактики и необходимости выделения групп пациентов, для которых специфическая профилактика является эффективной и наиболее актуальной.

**Ключевые слова:** дети, пневмония, иммунодефицитные состояния, профилактика.

Пневмония представляет собой тяжелое заболевание с высоким риском развития осложнений [1]. Однако далеко не каждый ребенок, инфицированный *Streptococcus pneumoniae*, респираторным синцициальным вирусом, цитомегаловирусом, *Mycoplasma pneumoniae* или *Chlamydia pneumoniae*, заболевает пневмонией. Возникает вопрос, как распознать детей с потенциально высоким риском заболевания пневмонией и стоит ли об этом задумываться?

В диагностике пневмонии необходимо опираться на анамнестические данные (уделяя должное внимание наследственному анамнезу), симптоматику, результаты дополнительных методов обследования (рентгенография грудной клетки и лабораторные показатели). Кроме

того, важно учитывать и возраст пациента. Пневмония в неонатальном периоде чаще всего связана с инфицированием *Streptococcus* группы b, *Chlamydia trachomatis*, *Enterobacteriaceae* во время родов от матери [1]. На 2–3-м месяцах жизни наиболее значимыми этиологическими факторами в развитии пневмонии становятся *S. pneumoniae* и вирусы, у детей дошкольного возраста (более 50% всех случаев) — пневмококк [2]. Вирусная инфекция предшествует бактериальной пневмонии примерно в половине случаев, особенно у детей младшего возраста [1]. Пневмонии только вирусной этиологии с небольшим легочным инфильтратом у детей встречаются в 8–20% случаев [2]. У школьников основным бактериальным возбудителем типичных пневмоний также

Ye.V. Galkina

Clinic Alliance Frances, Moscow

## Pneumonia in children: causes and modern opportunities of prophylaxis

Out-of-hospital pneumonia is one of significant problems among infections of low airways in children. According to the data from international studies, the incidence of out-of-hospital pneumonia is 34–40 cases of 1,000 children per year. The prevalence of this disease in Russia is lower: different data show 4–12 cases of 1,000 children 1 month old–15 years old. Low prevalence is related to more rough criteria of pneumonia diagnostics. Out-of-hospital pneumonia doesn't result in death frequently, but in developing countries it is the leading cause of children's mortality. Every year 700 thousands — 1 million children die because of pneumococcal infection. That's why the questions of timely diagnostics, adequate treatment and specific prophylaxis are topical. The literature review is performed for highlighting of questions of pneumonia development and diagnostics of patients with opportunity of efficient specific prophylaxis.

**Key words:** children, pneumonia, immunodeficiency state, prophylaxis.



является пневмококк (35–40%); доля атипичных пневмоний, вызванных *M. pneumoniae* (20–60%) и *C. pneumoniae* (6–24%), превышает 50% [2]. При подозрении на внебольничную пневмонию необходимо помнить о схожей дыхательной симптоматике с коклюшем и туберкулезом легких [1]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что представления о возрастной специфике пневмоний могут оказать определенную помощь в назначении адекватной антибиотикотерапии до получения результатов бактериологических исследований (табл. 1) [2].

*S. pneumoniae* — ведущий этиологический фактор в возникновении пневмоний, включает более 90 серотипов, 20 из которых особенно актуальны у человека [1]. *S. pneumoniae* представляет собой инкапсулированную грамположительную бактерию-комменсал, колонизирующую слизистые оболочки дыхательных путей в составе нормальной микрофлоры у большинства детей [1]. В редких случаях эта бактерия становится причиной развития тяжелых жизнеугрожающих инфекций — менингита, сепсиса [3].

Принимая во внимание факт, что среди людей — носителей тех или иных патогенных микроорганизмов лишь у части развивается серьезная инфекция, можно предположить, что патогенез инфекционного заболевания зависит не столько от патогенных свойств микроорганизма, сколько от генетической предрасположенности пациента [4].

К настоящему времени идентифицированы несколько врожденных и приобретенных факторов, предрасполагающих к развитию инвазивных пневмококковых инфекций у человека. К приобретенным факторам относятся ВИЧ-инфекция, функциональная аспления, гемобластозы, посттравматические цереброспинальные свищи [3]. Врожденными факторами, определяющими предрасположенность к пневмококковой инфекции, считаются серповидноклеточная анемия [3], определенные формы первичных иммунодефицитов, при которых имеют место нарушения фагоцитоза опсонизированных циркулирующих пневмококков макрофагами селезенки [3]. Помимо этого, к первичным иммунодефицитам, предрасполагающим к развитию пневмококковой инфекции, относятся врожденная аспления, большинство В-клеточных иммунодефицитов, а также недавно идентифицированные

нарушения передачи сигнала в толл-подобных рецепторах\* (TIR-NF-kB; дефициты IRAK 4, MyD88, IkBA и NEMO). Тем не менее, несмотря на обнаружение генетических факторов предрасположенности, лишь незначительная часть детей с тяжелой пневмококковой инфекцией имеет нарушения врожденного иммунитета различной степени выраженности. У большинства пациентов пневмококковая инфекция носит спорадический характер [3].

Необходимо отметить роль вируса гриппа в активизации микрофлоры носоглотки и повышении заболеваемости пневмококковой инфекцией. Обладая цитопатическим и иммуносупрессивным действием [5], вирус гриппа способствует росту *S. pneumoniae*, колонизирующего носоглотку [6], вызывая тем самым бактериальные осложнения в виде синуситов, отитов, пневмонии. На фоне гриппа A/H1N1 чаще, чем при других формах гриппа, отмечается преимущественное поражение легких [7]. Основной причиной смерти детей от гриппа A/H1N1 является быстро прогрессирующая тяжелая пневмония [6]. Вторичная бактериальная пневмония как осложнение A/H1N1, по данным разных авторов, становится причиной смерти 30–50% пациентов [8, 9].

#### Пневмонии у детей с иммунодефицитными состояниями

Острые инфекции нижних дыхательных путей являются основной причиной заболеваемости и смертности ВИЧ-инфицированных детей в развитых и развивающихся странах; они могут быть спровоцированы как одним возбудителем, так и комбинацией бактерий, вирусов или грибов [10, 11]. Бактериальная пневмония чаще возникает у детей с числом CD4+ лимфоцитов < 200 в мкл [12]. Спектр возбудителей достаточно широк: к ним относятся *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* тип b, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*; реже встречаются *S. viridans*, *S. pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella* spp., *Nocardia* spp. *S. pneumoniae* чаще других вызывает тяжелые бактериальные инфекции у ВИЧ-инфицированных детей в США: 6,1 случаев на 100 человек в год [10], что в 100–300 раз чаще по сравнению со здоровыми детьми, проживающими в США и других развитых странах. Более того,

**Таблица 1.** Возрастная «тропность» к возбудителям внебольничных пневмоний

Возраст	Возбудитель	Предрасполагающий фон
Новорожденный	<i>Streptococcus</i> группы b энтеробактерии, <i>C. trachomatis</i> , ЦМВ	Недоношенность, аспирация в родах. ВПС, БЛД, ПИД. Инфицированная мать
До 3 мес	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>B. pertussis</i> , PCB	Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, ВПС, муковисцидоз, БЛД, ПИД, ВИЧ. Асоциальное окружение. Дом ребенка
Грудной Дошкольный	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> тип b Вирусы: PCB, <i>Adenovirus</i> , <i>Rhinovirus</i> , <i>Influenza</i> (особенно штамм A/2009H1N1)	Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия до 2 лет, ПИД, ВИЧ, БЛД, муковисцидоз, бронхиальная астма. ХПН. Гемобластозы. Асоциальное окружение. Дом ребенка. Детский дом
Школьный	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> Вирусы: <i>Influenza</i> (особенно штамм A/2009H1N1)	ПИД, ВИЧ, ХДН, муковисцидоз, бронхиальная астма, диабет, ХПН. Гемобластозы. Асоциальное окружение. Детский дом

*Примечание.* ВПС — врожденный порок сердца; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ПИД — первичный иммунодефицит; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ХПН — хроническая почечная недостаточность; ХДН — хроническая дыхательная недостаточность; ЦМВ — цитомегаловирус; PCB — риносинцитиальный вирус.

\* В данном случае речь идет о толл-подобном рецепторе интерлейкина 1 (англ. Toll-interleukin-1 receptor — TIR), представителе класса клеточных рецепторов, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ.

в последнее время растет число резистентных к антибиотикам штаммов *S. pneumoniae* [13]. Исследование, проведенное в шести странах Африки (2003), показало, что пневмония у ВИЧ-инфицированных детей в возрасте до 5 лет была основной причиной госпитализации и наиболее частой причиной смерти [14].

Вакцинация ВИЧ-инфицированных детей, не получающих антиретровирусные препараты, не всегда защищает их от инфекций по причине резко сниженной выработки поствакцинальных антител. В число таких вакцин входят конъюгированная полисахаридная вакцина против *H. influenzae* тип b [15], полисахаридная [15] и конъюгированная пневмококковые вакцины [16, 17]. С целью достижения поствакцинального ответа целесообразно проведение вакцинации ВИЧ-инфицированными пациентами с числом CD4 клеток  $\geq 200$  в мкл [18].

Согласно результатам двойного слепого рандомизированного исследования эффективности девятивалентной пневмококковой вакцины у здоровых и ВИЧ-инфицированных детей, проводившегося в ЮАР, вакцина снижала риск развития пневмококковой пневмонии, вызванной серотипами стрептококка, входящими в состав вакцины, на 83% — у здоровых и на 65% — у ВИЧ-инфицированных детей [19]. Однако выраженность и длительность поствакцинального ответа у ВИЧ-инфицированных пациентов значительно ниже, чем у здоровых детей [19]. Определенных результатов в виде более эффективной выработки поствакцинальных антител у ВИЧ-инфицированных пациентов удается добиться на фоне антиретровирусной терапии [20]. Считается целесообразным измерение поствакцинальных титров антипневмококковых антител у ВИЧ-инфицированных, а при их низких значениях — ревакцинация пациентов [20].

Тяжелые резистентные к противомикробной терапии инфекции верхних и нижних дыхательных путей являются одним из первостепенных маркеров врожденного иммунодефицита. Среди пациентов с первичными иммунодефицитами высокая предрасположенность к пневмококковым инфекциям наблюдается у большинства детей с дефектами антителообразования [21]: с X-сцепленной агаммаглобулинемией, общей вариабельной иммунной недостаточностью, IgG2-дефицитом, дефицитом выработки антиполисахаридных антител, транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемией, а также у больных с комбинированными иммунодефицитами — атаксией-телеангиэктазией, синдромом Вискотта–Олдрича. Пневмококковые инфекции у них протекают в виде рецидивирующих пневмоний, синуситов, отитов, а в некоторых случаях ведут к жизнеугрожающим осложнениям — сепсису, менингиту. Так, у пациентов с атаксией-телеангиэктазией повышенная склонность к пневмониям обусловлена как комбинированными нарушениями функционирования иммунной системы, так и прогрессирующей неврологической симптоматикой с псевдобульбарными симптомами, приводящими к нарушению дренажной функции бронхов и застою в легких [22]. Высокий риск развития пневмококковой инфекции у больных с синдромом Вискотта–Олдрича связан со спленэктомией, проводимой у большинства таких больных [3]. Склонность к развитию пневмококковых инфекций отмечают также и у пациентов с дефицитом ранних компонентов классического комплементарного пути (C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4), факторов D и I [23, 24].

Тяжелые жизнеугрожающие пневмококковые инфекции являются типичными клиническими проявлениями врожденной асплении [25]. Кроме того, чрезвычайно высокая заболеваемость пневмококковыми инфекциями отмеча-

ется у больных с дефицитом киназы 4, ассоциированной с рецептором интерлейкина 1 (IRAK 4) [26–29]. Несколько в меньшей степени к пневмококковым инфекциям склонны пациенты с дефектами эссенциального модулятора NF- $\kappa$ B (NEMO) — X-сцепленной ангидротической эктодермальной дисплазией с иммунодефицитом (XL-EDA-ID) [28, 30–32]. Интересным является тот факт, что пациенты с NEMO-дефектами не продуцируют антипневмококковые полисахаридные антитела, тогда как дефицит выработки этих антител наблюдается лишь у некоторых пациентов с IRAK 4 [32, 33]. У пациентов с врожденными NEMO-дефектами течение системной пневмококковой инфекции может протекать в отсутствие таких клинических проявлений, как высокая температура, лейкоцитоз, повышение сывороточного уровня С-реактивного белка [33].

Важно отметить, что не все пациенты с первичными иммунодефицитами одинаково предрасположены к пневмококковым инфекциям. Так, пневмококковая инфекция относительно редко развивается у пациентов с хронической гранулематозной болезнью [21, 34, 35] и тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (англ. SCID) [36, 37], благодаря циркулирующим у них в первые месяцы жизни материнским антипневмококковым антителам [36]. *S. pneumoniae* также является редким возбудителем пневмоний у больных с гипер-IgM синдромом (англ. HIGM) [38, 39].

Профилактика пневмококковых инфекций у пациентов с первичными иммунодефицитами сводится к регулярной заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином при гуморальных, клеточных и комбинированных нарушениях иммунитета [22], постоянной противомикробной терапии антибиотиками с антипневмококковым спектром [22]. Эффективность специфической профилактики зависит от особенностей иммунологического дефекта. Так, при гуморальных иммунодефицитах (X-сцепленная агаммаглобулинемия, IgG2-дефицит) и NEMO-дефектах отсутствует выработка поствакцинальных антител, поэтому вакцинация таких больных бесполезна. У пациентов с клеточными и комбинированными иммунодефицитами [40] и дефицитом IRAK 4 [32, 33] поствакцинальный ответ может сформироваться, однако его продолжительность будет снижена [40]. У детей с HIGM в ответ на вакцинацию вырабатываются преимущественно IgM, что не обеспечивает длительного поствакцинального иммунитета [40]. Больные с комплементарными дефицитами и фагоцитарными дефектами имеют нормальный поствакцинальный ответ [40].

#### Пневмонии у детей с сопутствующей патологией

В группу риска по развитию пневмонии попадают и дети, не страдающие иммунодефицитными состояниями, например с заболеваниями, снижающими резистентность к инфекциям. Это больные, получающие длительную иммуносупрессивную терапию в связи с системными заболеваниями соединительной ткани, хронической почечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями [41].

У детей со злокачественными новообразованиями иммуносупрессия развивается не только как результат воздействия патогенных факторов самого заболевания, но и вследствие химиотерапии. Чем младше ребенок, тем более выражены нарушения в иммунной системе, выше риск развития и тяжесть инвазивной пневмококковой инфекции, актуальнее разработка эффективной ранней профилактики [42]. У большинства ранее привитых пациентов после проведения курса полихимиотерапии концентрация антител оказывается ниже защитной. Детям

со злокачественными новообразованиями, ранее непригодным против пневмококковой инфекции, рекомендуется вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной уже через 3 мес после окончания иммуносупрессивной терапии независимо от возраста (даже если пациент старше 5 лет) [43].

Изучение иммуногенности конъюгированной пневмококковой вакцины и полисахаридной пневмококковой вакцины у больных с ювенильным ревматоидным артритом показало их эффективность и безопасность [44].

По данным литературы, риск развития инфекций у пациентов с ревматоидным артритом в 2 раза выше, чем в здоровой популяции [45]; более того, тяжесть самого заболевания коррелирует с инфекционными осложнениями [46]. Известно, что у пациентов с ревматоидным артритом риск смерти от респираторных инфекций выше, чем в популяции. Описаны случаи тяжелых инфекционных осложнений, обусловленных *S. pneumoniae* на фоне анти-ФНО  $\alpha$  терапии [47, 48].

О. Елкауат и соавт. проанализировали влияние ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  на иммунологический ответ после пневмококковой вакцинации [49]. Они оценивали иммуногенность 23-валентной пневмококковой вакцины в небольшой гетерогенной популяции пациентов (11 — с ревматоидным артритом, 5 — с анкилозирующим спондилитом), получавших анти-ФНО  $\alpha$  терапию. Все пациенты находились либо на внутривенной терапии инфликсимабом ( $n = 12$ ), либо на подкожном введении этанерцепта ( $n = 4$ ). Контрольная группа состояла из 17 пациентов с ревматоидным артритом, получавших противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию, не включавшую биологические агенты. Через месяц после вакцинации в обеих группах отмечалось нарастание титра специфических антител ко всем семи тестируемым полисахаридным антигенам. Вместе с тем у значительного числа пациентов в обеих группах не сформировался поствакцинальный ответ. Пациенты, получавшие блокаторы ФНО  $\alpha$ , демонстрировали более низкий рост титра поствакцинальных антител, его двукратное увеличение было зафиксировано менее чем у половины из них [49]. Однако, учитывая небольшое число пациентов и гетерогенность групп, однозначно судить о роли ингибиторов ФНО  $\alpha$  в формировании поствакцинального ответа не представляется возможным.

S. Visvanathan и соавт. изучали формирование поствакцинального ответа у 70 пациентов с ревматоидным артритом, получивших пневмококковую вакцинацию. Пациенты были подразделены на 3 группы: 23 пациента — получали инфликсимаб (3 мг/кг массы тела) + метотрексат, 36 — инфликсимаб (6 мг/кг) + метотрексат, 14 — плацебо + метотрексат. Пациенты были провакцинированы через 34 нед после начала терапии; титр антител к 12 серотипам оценивали 4 нед спустя. В процентном соотношении поствакцинальный ответ по группам был схожим (отмечен у 20, 25 и 21% пациентов, соответственно). У пациентов всех трех групп отмечено значительное разнообразие антительного ответа к различным серотипам вакцины, влияния инфликсимаба на формирование поствакцинального ответа не выявлено [50]. Еще в одном исследовании, проведенном М.С. Karpetanovic и соавт., 149 пациентов с ревматоидным артритом были вакцинированы 23-валентной пневмококковой вакциной. Больные также были подразделены на 3 группы в зависимости от проводимой терапии: 1-я группа получала ингибиторы ФНО  $\alpha$ ; 2-я — ингибиторы ФНО  $\alpha$  + метотрексат, 3-я — метотрексат). Ингибиторы ФНО  $\alpha$  получали 112 пациентов (64 — инфликсимаб, 48 — этанерцепт). Отмечен значительный

рост титра антител к антигенам 23F и 6B во всех группах. Иммуногенность вакцины оценивалась по увеличению концентрации поствакцинальных антител по сравнению с их превакцинальным уровнем; наиболее высокий уровень отмечен в группе пациентов, получавших ингибиторы ФНО  $\alpha$ , а наиболее низкий — в группе, получавшей монотерапию метотрексатом. Пациенты, принимавшие ингибиторы ФНО  $\alpha$  и здоровые привитые, продемонстрировали одинаковый ответ на вакцинацию [51]. По результатам проведенных исследований можно судить о том, что пневмококковая вакцинация пациентов с ревматоидным артритом в целом индуцирует статистически значимый поствакцинальный ответ.

Особого внимания заслуживают дети с заболеваниями, лечение которых не предполагает проведения прямого иммуносупрессивного воздействия, но патогенез которых ассоциирован с высоким риском развития осложнений пневмонии: врожденные пороки сердца, бронхолегочная дисплазия [41], муковисцидоз, бронхиальная астма [52], серповидноклеточная анемия, диабет [41, 52]. Несмотря на то, что больные из этой группы не демонстрируют повышенной чувствительности к *S. pneumoniae*, необходимость профилактики пневмококковых инфекций у таких детей очевидна [53, 54].

Отдельно необходимо отметить относительно более высокий риск заболевания пневмонией в закрытых детских учреждениях (см. табл. 1) [52] — Домах ребенка и детских домах, где уровень носительства *S. pneumoniae* может превышать 50%.

#### Средства специфической профилактики пневмонии

В настоящее время существуют два вида пневмококковых вакцин — полисахаридная 23-валентная и конъюгированные 7-, 9- и 13-валентные. В США полисахаридная вакцина лицензирована в 1977 г., конъюгированная — в 2000 г. В России полисахаридная вакцина зарегистрирована и применяется с 1997 г., конъюгированная — с 2009 г. Обе пневмококковые вакцины — инактивированные. Полисахаридная вакцина содержит длинные цепи полисахаридных молекул, формирующих капсулярную поверхность бактерии; индуцирует кратковременную стимуляцию Т-независимых иммунных реакций против 23 серотипов пневмококка, обеспечивая защиту от 90% серотипов этого микроорганизма, вызывающих инвазивные пневмококковые инфекции у человека [55]. Однако в силу неадекватного иммунного ответа на полисахаридный антиген 23-валентная полисахаридная вакцина не применяется у детей в возрасте до 2 лет [55]. Конъюгированная вакцина представляет собой очищенные капсулярные полисахариды, полученные из *S. pneumoniae*, конъюгированные с дифтерийным белком-носителем. Конъюгированная вакцина способствует активации Т-зависимых реакций иммунной системы, что обеспечивает формирование иммунного ответа у грудных детей, а также определяет эффективность применения вакцины у детей более старшего возраста (табл. 2) [56].

Учитывая высокий риск развития пневмоний (в том числе бактериальных) на фоне заболевания гриппом [8], необходимо осуществлять своевременную специфическую профилактику сезонного гриппа. Опубликованы данные о том, что после вакцинации живой противогриппозной вакциной увеличивается адгезия бактерий, колонизирующих носоглотку (*S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*), что повышает риск развития вторичных респираторных инфекций [57]. Следовательно, во избежание риска вторичного инфицирования у иммунокомпрометированных пациентов и у детей с сопутствующей патологией



**Таблица 2.** Показания к специфической профилактике пневмококковой инфекции

Группа риска	Тип вакцины
Возраст от 2 мес до 5 лет	PCV
Дети любого возраста из закрытых детских учреждений	PCV — до 5 лет или PPSV23 — после 2 лет
Дети с ВПС, БЛД, СКА, ФА, муковисцидозом, БА, диабетом, ХПН, системными заболеваниями соединительной ткани, злокачественными новообразованиями (через 3 мес после ПХТ)	PCV — до 5 лет или PPSV23 — после 2 лет
Дети с транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемией	PCV — под контролем выработки поствакцинальных антител*
Дети с ПИД за исключением гуморальных ИДС	PCV — до 5 лет или PPSV23 — после 2 лет, под контролем выработки поствакцинальных антител*
Дети с ВИЧ с вирусемией < 100 тыс. копий/мл	PCV — до 5 лет или PPSV23 — после 2 лет, под контролем выработки поствакцинальных антител*

*Примечание.* \* — может потребоваться более частая ревакцинация. ВПС — врожденный порок сердца; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ПИД — первичный иммунодефицит; ИДС — иммунодефицитное состояние; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ХПН — хроническая почечная недостаточность; СКА — серповидно-клеточная анемия; БА — бронхиальная астма; ФА — функциональная аспления; ПХТ — полихимиотерапия; PCV (pneumococcal conjugated vaccine) — пневмококковая конъюгированная вакцина; PPSV23 (pneumococcal polysaccharide vaccine 23-valent) — 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина.

нецелесообразно применение живых противогриппозных вакцин. Высокой иммуногенностью и безопасностью характеризуются современные инаktivированные расщепленные и субъединичные вакцины против гриппа, разрешенные к применению у детей с 6-месячного возраста [5].

Высокоэффективным методом специфической профилактики гриппа у детей также можно считать противовирусные препараты осельтамивир и занамивир [58, 59], подавляющие репликацию вирусов гриппа А и В путем ингибирования их нейроминидазы [60].

### Закключение

Высокий риск инфицирования *S. pneumoniae* детей младшего возраста, опасность развития тяжелых инфекций определяет целесообразность специфической профилактики в этой группе. Вакцинация пневмококковой инфекции особенно актуальна для детей с врожденными и приобретенными иммунодефицитами. Однако из-за нарушения адекватной выработки поствакци-

нальных антител, уменьшения сроков их циркуляции к вакцинации надо подходить обоснованно, исходя из характера иммунологического дефекта. Вакцинация ВИЧ-инфицированных пациентов целесообразна при отсутствии серьезных клинических и лабораторных проявлений СПИД, при количестве ДНК вируса < 100 тыс. копий/мл, CD4+ клеток > 200/мкл. Среди пациентов с первичными иммунодефицитами вакцинация показана всем, за исключением пациентов с нарушением гуморального иммунитета. Учитывая риск осложненного течения пневмококковых инфекций у пациентов с сопутствующими заболеваниями, снижающими резистентность к инфекциям, специфическая профилактика гриппа и пневмококковой инфекции весьма обоснованна. Ввиду высокого риска развития вторичной пневмококковой инфекции на фоне заболевания гриппом специфическую профилактику гриппа можно считать одной из мер комплексного предупреждения вирусной и пневмококковой пневмоний. Пневмококковая вакцинация снижает риск развития бактериальных осложнений гриппа.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ostapchuk M., Roberts D., Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children // Am. Fam. Phys. — 2004; 70 (5): 899–908.
- Таточенко В.К. Пневмонии у детей: этиология и лечение // Лечащий врач. — 2002; 10: 56–60.
- Picard C. Invasive pneumococcal disease in children: a primary immunodeficiency? // Сборник тезисов II Всероссийской школы по клинической иммунологии. — СПб.: РАКИ, 2011.
- Alcais A., Abel L., Casanova J.-L. Human genetics of infectious diseases: between proof of principle and paradigm // J. Clin. Invest. — 2009; 119 (9): 2506–2514.
- Киселев О.И., Малый В.П. Грипп А/Н1N1 как типичная эмерджентная инфекция // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология [Украина]. — 2009; 310–322.
- Hasegawa M., Okada T. Pandemic (H1N1) 2009 — associated pneumonia in children, Japan // Emerg. Infect. Dis. — 2011; 17 (2): 279–282.
- Рекалова Е.М. Поражение легких в период пандемии свиного гриппа А/Н1N1 2009–2010 гг. // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология [Украина]. — 2010; 3: 42–48.
- Perez-Padilla R., De la Rosa-Zamboni D., Ponce de Leon S. et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico // N. Engl. J. Med. — 2009; 361: 680–689.
- James R. Gill, Zong-Mei, Patel M. et al. Pulmonary pathologic findings of fatal pandemic influenza A/H1N1 viral infection // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2010; 134 (2): 235–243.
- Wilfert C.M. Invasive bacterial infections in children with HIV infection. In: Pizzo P.A., Wilfert C.M., eds. Pediatric AIDS. — Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. — P. 117–124.
- Graham S.M. HIV and respiratory infections in children // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2003; 9 (3): 215–220.
- Dankner W.M., Lindsey J.C., Levin M.J. Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2001; 20 (1): 40–48.
- Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J. et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States // N. Engl. J. Med. — 2000; 343: 1917–1924.
- World Health Organization. Report of a consultative meeting of children with pneumonia and HIV infection. World Health Organization: Harare, Zimbabwe; January 30–31, 2003. URL: <http://www.google.com/u/who?q=pneumonia+consultative+meeting+2003>
- Gibb D., Castro J.E., Widhopf G.F. et al. Antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* vaccines in children with human immunodeficiency virus infection // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1995; 14 (2): 129–135.



16. Madhi S.A., Kuwanda L., Cutland C. et al. Quantitative and qualitative antibody response to pneumococcal conjugate vaccine among African human immunodeficiency virus-infected and uninfected children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005; 24 (5): 410–416.
17. King J.C., Vink P.E., Farley J.J. et al. Safety and immunogenicity of three doses of a five-valent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than two years with and without human immunodeficiency virus infection // *Pediatrics*. — 1997; 99 (4): 575–580.
18. Feikin D.R., Elie C.V., Goetz M.B. et al. Randomized trial of the quantitative and functional antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults // *Vaccine*. — 2001; 20 (3–4): 545–553.
19. Klugman K.P. Pneumococcal resistance to antibiotics // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1990; 3: 171–196.
20. Melvin A.J., Mohan K.M. Response to immunization with measles, tetanus, and Haemophilus influenzae type b vaccines in children who have human immunodeficiency virus type 1 infection and are treated with highly active antiretroviral therapy // *Pediatrics*. — 2003; 111 (6 Pt. 1): 641–644.
21. Picard C., Puel A., Casanova J. Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* — 2003; 3: 451–459.
22. Primary Immunodeficiency Diseases. URL: <http://www.info4pi.org/aboutPI/index.cfm?section=aboutPI&content=syndromes&area=9>
23. Figueroa J.E., Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1991; 4: 359–395.
24. Sullivan K.E., Winkelstein J.A. Deficiencies of the complement system, immunologic disorders in infants and children. — Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004. — P. 652–684.
25. Gilbert B., Menetrey C., Fischer A. Familial isolated congenital asplenia: a rare, frequently hereditary dominant condition, often detected too late as a cause of overwhelming pneumococcal sepsis. Report of a new case and review of 31 others // *Eur. J. Pediatr.* — 2002; 161: 368–372.
26. Currie A.J., Davidson D.J., Reid G.S. Primary immunodeficiency to pneumococcal infection due to a defect in Toll-like receptor signaling // *J. Pediatr.* — 2004; 144: 512–518.
27. Enders A., Pannicke U., Berner R. et al. Two siblings with lethal pneumococcal meningitis in a family with a mutation in interleukin-1 receptor-associated kinase 4 // *J. Pediatr.* — 2004; 145: 698–700.
28. Ku C.L., Yang K., Casanova J.L. et al. Inherited disorders of human Toll-like receptor signaling: immunological implications // *Immunol. Rev.* — 2005; 203: 10–20.
29. Picard C., Puel A., Bonnet M. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency // *Science*. — 2003; 299: 2076–2079.
30. Ku C.L., Dupuis-Giraud S., Picard A.C. et al. NEMO mutations in 2 unrelated boys with severe infections and conical teeth // *Pediatrics*. — 2005; 115: 15–19.
31. Orange J.S., Jain A., Ballas Z.K. et al. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor  $\kappa$ B essential modulator mutation // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004; 113: 725–733.
32. Uzel G. The range of defects associated with nuclear factor  $\kappa$ B essential modulator // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2005; 5: 513–518.
33. Von Bernuth H., Puel A., Casanova J.L. et al. Septicemia without sepsis: inherited disorders of nuclear factor- $\kappa$ B-mediated inflammation // *Clin. Infect. Dis.* — 2005; 41: 436–439.
34. Rosenzweig S., Holland S.M. Phagocyte immunodeficiencies and their infections // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004; 113: 620–626.
35. Winkelstein J.A., Marino M.C., Holland S.M., Ochs H. Chronic granulomatous disease: report on a national registry of 368 patients // *Medicine*. — 2000; 79: 155–169.
36. Buckley R.H., Schiff R.I., Schiff S.E. et al. Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants // *J. Pediatr.* — 1997; 130: 378–387.
37. Stephan J.L., Vlekova V., Fischer A. et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients // *J. Pediatr.* — 1993; 123: 564–572.
38. Quartier P., Bustamante J., Fischer A. et al. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyperIgM syndrome due to activation-induced cytidine deaminase // *Clin. Immunol.* — 2004; 110: 22–29.
39. Winkelstein J.A., Marino M.C., Ochs H. et al. The X-linked hyper-IgM syndrome // *Medicine*. — 2003; 82: 373–384.
40. Снегова Н.Ф., Харит С.М. Основные подходы к иммунизации детей с первичными иммунодефицитами // *Иммунодефициты*. — 2003; 6 (30).
41. Varman M., Kingsley J.D., Chatterjee A. et al. Immunizations for patients with metabolic disorder // *Pediatrics*. — 2006; 118: 460.
42. Тарасова А.А., Костинов М.П. Клинический и иммунологический эффект пневмококковых конъюгированных вакцин у иммунокомпрометированных пациентов // *Педиатрическая фармакология*. — 2010; 5: 18–23.
43. Esposito S., Cencinatti V., Drescia L. et al. Vaccination in children with cancer // *Vaccine*. — 2010; 28: 3278–3284.
44. Farmaki E., Kanakoudi-Tsakalidou F., Spoulou V. et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis // *Vaccine*. — 2010; 28 (31): 5109–5113.
45. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study // *Arthritis Rheum.* — 2002; 46: 2287–2293.
46. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2002; 46: 2294–2300.
47. Kroesen S., Widmer A.F., Tyndall A., Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- $\alpha$  therapy // *Rheumatology*. — 2003; 42: 617–621.
48. Baghai M., Osmon D.R., Wolk D.M. et al. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept // *Mayo Clin. Proc.* — 2001; 76: 653–656.
49. Elkayam O., Caspi D., Reitblatt T. et al. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2004; 33: 283–288.
50. Visvanathan S., Weiss R., Keenan G. et al. Response to the pneumococcal vaccine in patients with Early Rheumatoid Arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005; 64 (Suppl. III): 422 [abstract].
51. Kapetanovic M.C., Saxne T., Sjöholm A. et al. Influenza of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology*. — 2006; 45: 106–111.
52. Сидоренко С.В., Королёва И.С., Харит С.М. и др. Пневмококковая инфекция в России — эпидемиологическая ситуация // *Педиатрическая фармакология*. — 2010; 7 (4): 12–18.
53. Lahiri T., Waltz D.A. Pre-immunization anti-pneumococcal antibody levels are protective in a majority of patients with cystic fibrosis // *Pediatrics*. — 2001; 108: 62.
54. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK editors. Red book: report of the committee on infectious diseases. — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000; 452: 458–459.
55. Vaccine Information for the Public and Health Professionals URL: <http://www.vaccineinformation.org/pneumchild/qandavax.asp>
56. Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J. et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine // *N. Engl. J. Med.* — 2003; 348 (18): 1737–1746.
57. Fainstein V., Musher D., Cate T.R. Bacterial adherences to pharyngeal cells during viral infection // *J. Infect. Dis.* — 1980; 141: 172–176.
58. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2001; 20: 127–133.
59. Monto A.S. Zanamivir prophylaxis: An effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households // *J. Inf. Dis.* — 2002; 186 (11): 1582–1588.
60. Shun-Shin M. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. — 2009; 339: b3172.

# ПУЛЬМИКОРТ® Суспензия иГКС для небулайзерной терапии

- Эффективнее, чем системные ГКС<sup>1-6, 11</sup>
- Уникальный профиль безопасности<sup>7</sup>
- иГКС для детей от 6 мес.<sup>8-10</sup>
- иГКС, разрешенный для применения у беременных женщин<sup>8-10</sup>



1. Rodrigo G. Chest 1999; 121:1977-1987 2. Rowe BH. Cochrane Systematic Reviews 2001, DOI: 10.1002/14651858 3. Ellul-Micallef R. Br J Clin Pharmacol 1983; 15: 419-422.  
4. Higenbottam et al. Biodrugs. 14(4):247-254, October 2000. 5. Matthews EE. et al. Acta Paediatrica 1999;88(8):841-3. 6. Gunen H, et al. European Respiratory Journal 2007;  
29(4):660-7. 7. Wilson AM. Chest 1998; 114: 1022-7 8. www.FDA.gov 9. Видаль 2008 10. Silverman H., et al. AAAI 2005;95(6): 566-70. 11. Rodrigo GJ Chest 2006; 130: 1301-1311.

ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз»: 125284, Москва, Беговая ул., д.3, стр.1  
Тел.: +7 495 799 5699, факс: +7 495 799 56 98  
www.astrazeneca.ru

АстраЗенека 

ИМЕЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.  
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ

И.Н. Захарова<sup>1</sup>, Т.Э. Боровик<sup>2</sup>, Е.А. Рославцева<sup>2</sup>, Е.Н. Андрухина<sup>1</sup>, Ю.А. Дмитриева<sup>1</sup>,  
Ф.С. Дзедисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

<sup>2</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Целиакия у детей: решенные и нерешенные вопросы этиопатогенеза

### Контактная информация:

Рославцева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62, тел.: (499) 132-26-00, e-mail: roslikea@gmail.com

Статья поступила: 17.05.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

В последнее десятилетие благодаря интенсивному развитию новых иммунологических, морфологических и молекулярно-биологических методов достигнут существенный прогресс в представлении об этиопатогенезе целиакии. Расширилось и изменилось понятие о целиакии, которую в настоящее время определяют как иммуно-опосредованное мультисистемное заболевание, вызываемое глютеном и соответствующими проламинами у генетически предрасположенных индивидуумов, характеризующееся наличием разнообразных сочетаний глютен-зависимых клинических проявлений, специфических аутоантител, HLA DQ2 и DQ8 гаплотипов и энтеропатии. В соответствии с новыми представлениями рассматривается возможность изменения алгоритма диагностики целиакии, в особенности у лиц из групп риска.

**Ключевые слова:** целиакия, аутоиммунное заболевание, энтеропатия, глютен, пептиды глиаина, тканевая трансглютаминаза, гаплотипы HLA DQ2, DQ8.

История целиакии насчитывает более 10 тыс. лет — с момента появления первых пшеничных полей на территории Азии и Европы. Пшеница быстро приобрела популярность среди населения и стала неотъемлемой составляющей рациона питания, создав предпосылки для нового заболевания — целиакии, вызванного непереносимостью пшеничного белка.

Клиническую картину целиакии первым описал греческий ученый Аретей во II веке н.э. [1]. Он наблюдал пациентов с хронической диареей, жирным стулом и метеоризмом преимущественно среди детей и женщин и впервые назвал подобное состояние «Morbus coeliacus». В своих трудах Аретей указывал на возможную роль характера питания в развитии заболевания, однако непосредственно с употреблением злаковых его не связывал.

В XVII–XVIII вв. особый интерес исследователей стали вызывать случаи афтозного стоматита и возможные причины его развития. В 1669 г. V. Ketelaer детально описал клиническую картину заболевания, называя его «spruw» (голл. *spruw* — пена). Он указал, что аналогичные афты могут отмечаться и в кишечнике, приводя к развитию тяжелой диареи [2].

Samuel Gee, врач больницы св. Варфоломея и Бартоломеевского госпиталя в Лондоне, в своей лекции (1887) описал синдром «the coeliac affection» — вид хронического несварения, который встречается у лиц всех возрастов, но особенно часто поражает детей от 1 до 5 лет. Болезнь характеризуется особым видом стула: «он жидкий, несформированный, однако не водянистый; более обильный, чем съеденная пища; бледного цвета, как

I.N. Zakharova<sup>1</sup>, T.E. Borovik<sup>2</sup>, E.A. Roslavl'tseva<sup>2</sup>, E.N. Andrukhina<sup>1</sup>, Y.A. Dmitrieva<sup>1</sup>, F.S. Dzebisova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian medical academy of postgraduate education, Moscow

<sup>2</sup> Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

## Celiac disease in children: solved and unsolved questions of aetiopathogenesis

In the recent decade, thanks to rapid development of new immunologic, morphologic and biologic methods we have achieved dramatic progress in understanding of celiac disease aetiopathogenesis. The whole image of the disease has been changed and enlarged — now it's defined as an immunemediated multisystemic disease, that is caused by gluten and corresponding prolamines among genetically vulnerable individuals, that is characterized by a variety of gluten-dependant clinical features, specific antibodies, HLA DQ2 and DQ8 haplotypes and enteropathy. According to this novel approach, we regard possibilities of celiac disease diagnostic algorithm improvement, especially among patients from risk groups.

**Key words:** celiac disease, autoimmune disease, enteropathy, gluten, gliadine peptides, tissue transglutaminase, haplotypes HLA DQ2, DQ8.



при недостатке желчи; пенистый, бродящий, тако й вид, вероятно, принимает от ферментации; чрезвычайно зло-  
вонный: пища более гниет, чем переваривается» [3].

С тех пор были идентифицированы две наиболее важные причины этого синдрома: глютенная энтеропатия, или целиакия, и муковисцидоз (кистозный фиброз поджелудочной железы). Два важных открытия в 50-е гг. XX века позволили четко разграничить эти заболевания: обнаружение повышенного количества NaCl в потовой жидкости при муковисцидозе [4] и открытие голландским педиатром Willem Dicke роли глютена в этиологии целиакии (1950). В своей диссертации ученый убедительно доказал, что исключение из рациона детей с целиакией продуктов, содержащих пшеничную или ржаную муку, способствовало значительному улучшению состояния пациентов. Впоследствии W. Dicke с коллегами идентифицировали и сам повреждающий фактор в составе злаков — глютен [5].

В 1954 г. J. Paulley при исследовании операционного материала впервые описал характерные для целиакии изменения слизистой оболочки тонкой кишки в виде укорочения ворсинок и лимфоплазматической инфильтрации [6].

В 1969 г. на втором ежегодном съезде ESPGHAN были представлены первые критерии диагностики заболевания, основанные на характерных морфологических изменениях, ассоциированных с употреблением в пищу пшеницы, ржи и ячменя, и их исчезновении при переводе пациента на безглютеновую диету. Алгоритм диагностики в 70-х годах включал 3 обязательных эндоскопических исследования с забором биопсии и проведением глютенной нагрузки, что представляло определенные затруднения как для врачей, так и пациентов.

В начале 80-х годов появились сообщения о диагностическом значении высоких титров циркулирующих антител к глиадину. Дальнейшая разработка серологических методов внесла значительный вклад в диагностику заболевания, положив начало активному выявлению атипичных форм и ассоциированных с целиакией патологических состояний.

Важным этапом в истории изучения целиакии стало открытие W. Dieterich и соавт. в конце XX в. антител к тканевой трансглутаминазе [7]. Появление высокочувствительного маркера сделало возможным проведение массового скрининга среди населения, результаты которого показали, что целиакия (считавшаяся ранее довольно редким заболеванием исключительно детского возраста) — одно из самых распространенных генетически детерминированных состояний с частотой в популяции около 1%.

Основной этиологический фактор развития целиакии — белковый компонент клейковины некоторых злаковых культур (пшеницы, ржи, ячменя, овса). Токсичными для больных являются растворимые в этаноле белки эндосперма зерна (глютенины и проламины). В составе различных злаков данные белки имеют собственное назва-

ние — глиадины пшеницы, секалины ржи, хордеины ячменя, авенины овса, которые объединены в медицинской литературе общим термином «глютен». Глиадины пшеницы представляют собой отдельные полипептидные цепи с молекулярным весом от 33 000 до 75 000 дальтон, распределяющиеся при электрофорезе на 4 основные фракции:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\omega$ . Каждая из глиадиновых фракций является токсичной для больных целиакией, при этом ведущую роль в патогенезе заболевания играет, вероятно,  $\alpha$ -глиадин. В 2002 г. S. Lu и соавт. в составе рекомбинантного  $\alpha$ 2-глиадина выделили 33-мерный пептид LQLQPFPPQQLPYQPQLPYQPQLPYQPQPH, идентифицированный по своим характеристикам как инициатор иммунновоспалительного ответа [8]. Данный полипептид устойчив к воздействию всех желудочных, панкреатических и интестинальных протеиназ; его гомологи присутствуют во всех зерновых, токсичных при целиакии, и отсутствуют в нетоксичных злаках.

Употребление в пищу gluten-содержащих продуктов является необходимым, но недостаточным условием развития патологического процесса в слизистой оболочке тонкой кишки. В настоящее время накоплено достаточно данных, позволяющих расценивать целиакию как генетически-детерминированное заболевание. Среди ближайших родственников больных частота целиакии достигает 20% [9], а конкордантность среди монозиготных близнецов — 75% [10, 11]. В ходе многочисленных исследований доказана ассоциация целиакии с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека (MHC II) HLA-DQ2 (DQA1\*0501, DQB1\*0201) и HLA-DQ8 (DQA1\*0301, DQB1\*0302), расположенными на 6p21 хромосоме. Гетеродимер DQ2 обнаруживается примерно у 90–95% больных, DQ8 — у 5–10% [12–14].

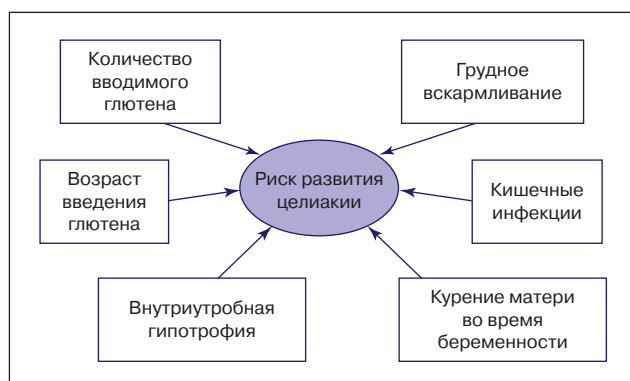
Роль молекул главного комплекса гистосовместимости в патогенезе целиакии обусловлена их участием в процессе презентации антигенов Т клеткам. Для развития патологического процесса в слизистой оболочке тонкой кишки в ответ на употребление глютена пептиды глиадина должны быть предварительно экспрессированы на поверхности антиген-презентирующих клеток с последующей активацией Т лимфоцитов. При этом именно молекулы HLA-DQ2 и HLA-DQ8 способны образовывать наиболее прочную связь с определенными эпитопами пептидов [15], поддерживая стойкую иммунопатологическую реакцию. Результаты популяционных исследований, проведенных в большинстве стран Европы, демонстрируют высокую частоту выявления аллелей DQ2/DQ8 у больных целиакией (табл.) и лежат в основе мнения ряда экспертов о том, что развитие заболевания практически невозможно при отсутствии в генотипе данных гетеродимеров [16]. В то же время отечественные исследователи указывают, что генотип пациентов может иметь свои особенности в различных регионах, и отсутствие характер-

**Таблица.** Распространенность HLA гаплотипов в различных популяциях

Популяция	Гаплотипы	Частота встречаемости, %
Финляндия (Polvi и соавт., 1998)	DQ2 и/или DQ8	97
Северная Европа (P. Margaritte-Jeannin, 2004)	DQA1*0501, DQB1*0201	98,9
Израиль (E. Thorsby, 1994)	DQA1*0501, DQB1*0201	80
Казахстан (Т. Исабекова, 2007)	DQA1*0501, DQB1*0201	62
Узбекистан (А. Камилова, 2007)	DQA1*0501, DQB1*0201	69,2
Россия, Томск (Е. Кондратьева, 2006)	DQ2 и/или DQ8	70



**Рис. 1.** Влияние средовых факторов на риск развития целиакии



ных для европейской популяции аллелей не исключает возможность развития заболевания [17, 18].

Следует отметить, что гетеродимеры DQ2/DQ8 встречаются в популяции с частотой 30%, однако частота целиакии в соответствии с современными эпидемиологическими исследованиями составляет 1%. Принято считать, что антигены HLA-DQ2 или HLA-DQ8 определяют риск развития заболевания лишь на 36–53% [19]. Поиск других возможных генетических факторов, ответственных за его развитие, продолжается до настоящего времени. Генетические исследования, проведенные в последние годы, позволили установить возможную связь развития целиакии с не HLA-генами, расположенными на 5 (5q31–33), 2 (2q33), 19 (19p13), 4 (4q27) хромосомах [20]. Гены указанных локусов играют важную роль в осуществлении регуляции продукции цитокинов (фактора некроза опухоли [ФНО]  $\alpha$ , интерферона [ИФН]  $\gamma$ , интерлейкинов [ИЛ] 2, 10, 21) и активации естественных киллеров, Т и В лимфоцитов, а также поддержании барьерной функции слизистой оболочки тонкой кишки [21, 22]. Мутации в этих регуляторных участках часто выявляются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, инсулин-зависимым сахарным диабетом, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом и др., что раскрывает одну из возможных причин частой ассоциации целиакии с данными патологическими состояниями [20].

В настоящее время обсуждается роль средовых факторов в развитии целиакии. Основу для исследований в данном направлении положил так называемый феномен «шведской эпидемии». В 80-х годах XX в. в Швеции был зафиксирован значительный рост числа вновь диагностированных случаев целиакии преимущественно среди детей раннего возраста [23]. В последующее десятилетие заболеваемость достигла рекордных показателей, а к середине 90-х годов снизилась до исходного уровня. При анализе возможных причин «эпидемии» было обращено внимание, что ее начало совпало с изменениями в рекомендациях по вскармливанию младенцев: продукты с высоким содержанием глютена вводились детям после 6-месячного возраста, когда большинство матерей прекращали кормить грудью. В 90-х годах рекомендации по питанию детей вновь изменились в сторону более раннего введения глютен-содержащих продуктов прикорма в возрасте 4 мес на фоне продолжительного грудного вскармливания. Данные наблюдения позволили тогда впервые предположить, что естественное вскармливание является фактором, определяющим сроки возникновения и тяжесть клинических проявлений целиакии. В 2002 г. в исследовании A. Ivarsson и соавт.

также было продемонстрировано влияние количества глютена на риск возникновения целиакии в раннем возрасте, при этом наибольшую вероятность имели младенцы, у которых значительное поступление глютена наблюдалось после прекращения вскармливания грудным молоком [24].

Ряд исследований позволяют отнести к факторам риска развития целиакии внутриутробную гипотрофию, курение матери во время беременности, а также перенесенные кишечные инфекции в первые месяцы жизни ребенка (рис. 1) [25].

В настоящее время обсуждается значение рота-, энтеро- и аденовирусной инфекций в патогенезе заболевания [26, 27]. Косвенно о роли инфекционного процесса в качестве пускового фактора развития целиакии говорят наблюдения, свидетельствующие, что дети, рожденные летом, имеют больший риск раннего дебюта заболевания, поскольку период введения прикорма младенцам совпадает с началом эпидемического подъема заболеваемости вирусными кишечными инфекциями [28]. Кроме того, при бактериологическом исследовании дуоденального содержимого детей с целиакией отмечено большое количество грамотрицательных представителей кишечной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Bacteroides*) по сравнению с контрольной группой пациентов [29, 30].

Таким образом, целиакию можно считать мультифакторальным заболеванием, где наряду с генетической предрасположенностью и токсическим действием глютена определенное значение имеют средовые факторы, роль которых в развитии заболевания требует дальнейшего изучения.

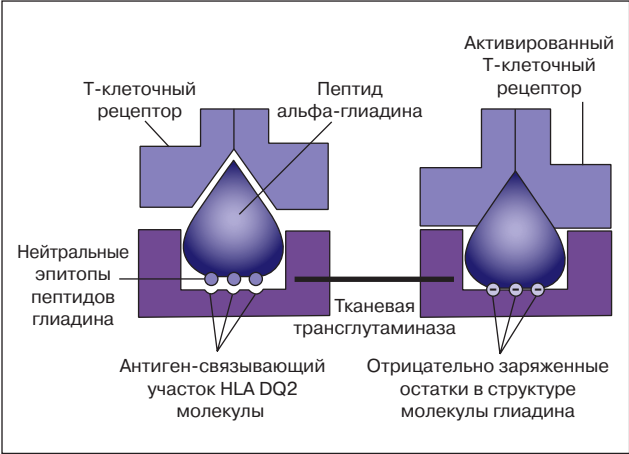
Центральным событием патогенеза целиакии является связывание пептидов глиадина с HLA-DQ2/DQ8-молекулами, последующей презентацией их глютен-специфическим CD4+ Т лимфоцитам и развитием иммунораспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки [31]. Перед тем как связаться с молекулами HLA на поверхности антиген-презентирующих клеток, пептиды глиадина должны быть предварительно модифицированы в процессе абсорбции. Важную роль в модификации глиадина играет тканевая трансглутаминаза 2 (ТТГ) — кальций-зависимый фермент, катализирующий реакцию деамидирования аминокислот с заменой глутамина на глутаминовую кислоту в белковых молекулах [32]. Под действием ТТГ в молекуле глиадина формируются отрицательно заряженные эпитопы, что повышает сродство (аффинность) пептидов к соответствующим связывающим участкам молекул DQ2 и DQ8 и способствует прочному соединению HLA-молекулы с рецепторами Т лимфоцитов (рис. 2) [33, 34].

Активированные CD4+ клетки продуцируют провоспалительные цитокины (ИФН  $\gamma$ , ФНО  $\alpha$ , ФНО  $\beta$ , ИЛ 1 $\beta$ , трансформирующий фактор роста  $\beta$ ), повреждающие эпителиоциты слизистой оболочки кишечника, а также стимулируют В лимфоциты к продукции специфических антител (к глидину и ТТГ) и структурам слизистой оболочки тонкой кишки (кальретикулину, эндомиозию). Антитела, попадая в системную циркуляцию, могут быть выявлены при проведении серологического исследования (рис. 3). Образующиеся иммунные комплексы антител с ферментом (анти-ТТГ) могут быть обнаружены как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в других органах и тканях, включая печень, головной мозг, лимфатические узлы, почки, кожу, что может обуславливать вариативность клинических проявлений целиакии. Имеются данные, что у беременных женщин анти-ТТГ антитела способны проникать через плаценту и нарушать нормальное течение

беременности, приводя к внутриутробной гибели плода или повторным выкидышам [15]. Вопрос о роли аутоантител к ТТГ в развитии атрофии слизистой кишечника при целиакии до настоящего времени остается дискуссионным. Основным аргументом некоторых авторов, указывающих, что анти-ТТГ иммуноглобулина (Ig) А не участвуют в повреждении энтероцитов, является возможность развития целиакии у пациентов с селективным дефицитом IgA, хотя у данной группы больных в сыворотке крови отмечается повышение уровня анти-ТТГ класса IgG. Кроме того, имеются данные, подтверждающие отложение депозитов IgA в слизистой оболочке тонкой кишки на самых ранних стадиях развития целиакии, до формирования атрофической энтеропатии [15].

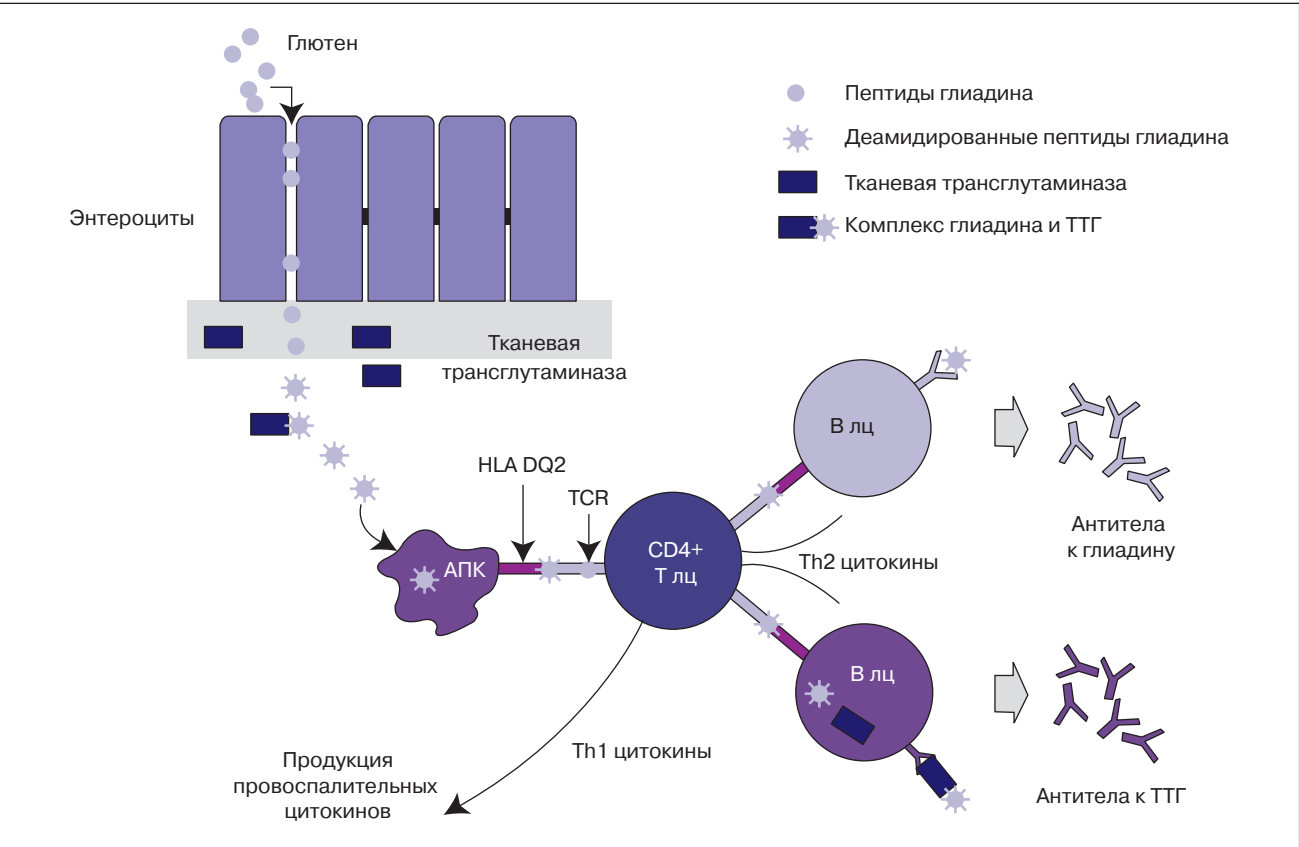
Для целиакии характерна инфильтрация слизистой оболочки тонкой кишки лимфоцитами и увеличение количества плазматических клеток. Большинство межэпителиальных лимфоцитов экспрессируют антиген CD3: до 70% этой популяции имеют фенотип CD3+/CD8+, характерный для цитотоксических Т лимфоцитов, 5% клеток — CD3+/CD4+, характерный для Т хелперов, а оставшиеся 20% лимфоцитов являются CD3+ при отсутствии CD4 и CD8 антигенов [36]. Большинство Т клеток при целиакии несут на своей поверхности рецепторы TCR  $\gamma\delta$ , при этом у здоровых людей межэпителиальные лимфоциты в 95% случаев экспрессируют рецепторы-гетеродимеры, состоящие из  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей. Роль TCR  $\gamma\delta$  лимфоцитов в патогенезе целиакии определяется наличием у них специфических рецепторов естественных киллеров (NKG2D, CD94/NKG2A, CD94/NKG2C), посредством которых происходит взаимодействие иммунных клеток с определенными лигандами (MIC, HLA-E) на поверхности энтероцитов. Данные рецепторы и лиганды экс-

**Рис. 2.** Презентация пептидов глиадина Т лимфоцитам в составе молекул HLA



прессируются под влиянием цитокинов (в частности, ИЛ 15 и ИФН  $\gamma$ ), вырабатываемых CD4+ лимфоцитами и самими энтероцитами в ответ на токсическое действие глютена. Результатом взаимодействия TCR  $\gamma\delta$  лимфоцитов и энтероцитов является гибель последних и разрушение эпителиального пласта слизистой оболочки [37–40]. В настоящее время TCR  $\gamma\delta$  лимфоциты могут определяться в структуре слизистой оболочки тонкой кишки при иммуногистохимическом исследовании биоптатов слизистой оболочки, при этом увеличение их количества служит одним из критериев диагностики заболевания на ранних стадиях.

**Рис. 3.** Патогенез целиакии [35]



Полученные в последние годы новые данные о патогенезе целиакии позволяют расценивать его как комплексный процесс, включающий в себя реакции врожденного (трансформация межэпителиальных Т лимфоцитов в сторону естественных киллеров, изменение фенотипа энтероцитов и продукция ими ИЛ 15 в ответ на непосредственное токсическое воздействие глютена) и адаптивного иммунного ответа (антиген-специфическая активация Т лимфоцитов с выработкой провоспалительных цитокинов, повреждающих слизистую оболочку, и активацией антителиообразования), приводящие к формированию атрофической энтеропатии и развитию мальабсорбции [41].

Современные представления об этиологии и патогенезе целиакии лежат в основе разработки новых подходов к ее диагностике. При наличии у пациента характерных симптомов или необходимости исключения заболевания у лиц, относящихся к группе риска (родственники больных целиакией, пациенты с аутоиммунными заболеваниями, генетической синдромальной патологией), целесообразно проведение серологического исследования с определением специфических антител в сыворотке крови (антител к тканевой трансглутаминазе, эндомизину). Повышенный титр антител может определяться еще до развития атрофической энтеропатии, являясь ранним диагностическим признаком заболевания и определяя особое внимание к серопозитивным пациентам [42]. На фоне безглютеновой диеты антитела обычно постепенно исчезают из сыворотки, что позволяет рассматривать серологическое исследование как критерий эффективности терапии целиакии.

В случае выявления специфических антител при первичном обследовании пациентам должно быть проведено эндоскопическое исследование с забором биопсии из двенадцатиперстной кишки. Диагноз целиакии устанавливается на основании характерных морфологических изменений слизистой, включающих частичную или

полную атрофию ворсинок, гиперплазию крипт и увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов.

В диагностически спорных случаях определенную помощь может сыграть генетическое исследование с определением у пациента характерных аллелей HLA-DQ2/DQ8. Отрицательные результаты генетического типирования имеют высокую прогностическую ценность и позволяют исключить целиакию у большинства пациентов [43]. Проведение HLA типирования может быть также использовано при формировании групп риска среди родственников больных целиакией (групп генетического риска) [18]. Выявление у них аллелей DQ2/DQ8 требует дальнейшего наблюдения, регулярного контроля серологических маркеров и эндоскопического исследования в случае повышения титров специфических антител или появления характерных клинических симптомов заболевания.

### Заключение

Полученные в последние годы данные об этиопатогенезе представляют целиакию как мультисистемное аутоиммунное заболевание, с понятием о тканевой трансглутаминазе как основном ассоциированном с целиакией аутоантигене. Новые данные о патогенезе целиакии позволяют расценивать его как комплексный процесс, включающий в себя реакции врожденного и адаптивного иммунного ответа приводящие к формированию атрофической энтеропатии и развитию мальабсорбции. Показано, что при целиакии имеется высокая специфичность серологических тестов и корреляция между титрами антител к тканевой трансглутаминазе и тяжестью гистологических изменений в тонкой кишке. Получены данные о весьма тесной связи с HLA DQ2/DQ8 и генетической предрасположенности к заболеванию. Новая информация о патогенезе целиакии привела к необходимости изменения существующих алгоритмов диагностики целиакии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dowd B., Walker-Smith J., Gee S. Arateus and the coeliac affection // *Brit. Med. J.* — 1974; 2: 445–447.
2. Cluysenaer O.J.J., van Tongeren J.H.M. Malabsorption in coeliac sprue. — The Hague; Martinus Nijhoff Medical Division, 1977. — P. 1–4.
3. Gee S. On the coeliac affection // *St. Bartholomew's Hospital Report.* — 1888; 24: 17–20.
4. Di Sant-Agnes P.A., Darling R., Perera G., Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas // *Pediatrics.* — 1953; 12: 549–551.
5. Dicke W.K. Coeliakie. Een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansorten op de lijder aan coeliakie. — MD Thesis. Utrecht, 1950.
6. Paulley J.W. Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhea. Jejunal and lymph-node biopsies // *Br. Med. J.* — 1954; 4: 1318–1321.
7. Dieterich W., Ehnis T., Bauer M. et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease // *Nat. Med.* — 1997; 3: 725–726.
8. Shan L., Molberg O., Parrot I. et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue // *Science.* — 2002; 297: 2275–2279.
9. Dube C., Rostom A., Sy R. et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review // *Gastroenterology.* — 2005; 128: 57–67.
10. Greco L., Romino R., Coto I. et al. The first large population based twin study of coeliac disease // *Gut.* — 2002; 50: 624–628.
11. Nistico L., Fagnani C., Coto I. et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins // *Gut.* — 2006; 55: 803–808.
12. Tollefsen S., Arentz-Hansen H., Fleckenstein B. et al. HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease // *J. Clin. Invest.* — 2006; 116 (8): 2226–2236.
13. Sollid L.M. Molecular basis of celiac disease // *Ann Rev. Immunol.* — 2000; 18: 53–81.
14. Karel K., Louka A.S., Moodie S.J. et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease // *Hum. Immunol.* — 2003; 64: 469–477.
15. Korponay-Szabo I.R. Pathogenesis of coeliac disease // *Materials of CD-Medics Training Seminar «Coeliac disease a holistic approach».* — 2009; 10: 8–10.
16. Wolters V.M., Wijmenga C. Genetic Background of Celiac Disease and Its Clinical Implications // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008; 103 (1): 190–195.
17. Пухликова Т.В., Лебедева Л.Л., Потапова Т.Н. и др. Значение генетических факторов в развитии целиакии // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010; 9 (4): 40–43.
18. Кондратьева Е.И., Пузырев В.П., Рудко А.А. и др. Поиск ассоциации полиморфных вариантов генов-модификаторов с целиакией у детей и подростков Томской области // *Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии.* — 2006; 20: 68–72.
19. Petronzelli F., Bonamico M., Ferrante P. et al. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease // *Ann Hum. Genet.* — 1997; 61: 307–317.
20. Catassi C., Fasano A. Celiac disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2008; 24: 687–691.



21. Holopainen P., Mustalahti K., Uimari P. et al. Candidate gene regions and genetic heterogeneity in gluten sensitivity // Gut. — 2001; 48: 696–701.
22. Evaluation of cytokine polymorphisms (TNFalpha, IFNgamma and IL-10) in Down patients with coeliac disease // Dig. Liver Dis. — 2005; 37 (12): 923–927.
23. Ivarsson A., Persson L.A., Nystrom L. et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children // Acta Paediatr. — 2000; 89 (2): 165–171.
24. Ivarsson A., Hernell O., Stenlund H., Persson L.A. Breast-feeding protects against celiac disease // Am. J. Clin. Nutr. — 2002; 75 (5): 914–921.
25. Sandberg-Bennich S., Dahlquist G., Kallen B. Coeliac disease is associated with intrauterine growth and neonatal infections // Acta Paediatr. — 2002; 91 (1): 30–33.
26. Stene L.C., Honeyman M.C., Hoffenberg E.J. et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study // Am. J. Gastroenterol. — 2006; 101 (10): 2333–2340.
27. Plot L., Amital H. Infectious associations of celiac disease // Autoimmun. Rev. — 2009; 8 (4): 316–319.
28. Sandstrom O. Multifactorial etiology of celiac disease // Materials of CD-Medics Training Seminar «Coeliac disease a holistic approach». — 2009; 10: 11–13.
29. Forsberg G., Fahlgren A., Horstedt P. et al. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease // Am. J. Gastroenterol. — 2004; 99: 894–904.
30. Nadal I., Donant E., Ribes-Koninckx C. et al. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease // J. Med. Microbiol. — 2007; 56: 1669–1674.
31. Sollid L.M. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder // Nat. Rev. Immunol. — 2002; 2: 647–655.
32. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Возможные и невозможные механизмы повреждения слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии. В кн.: Целиакия у детей / под ред. С.В. Бельмер, М.О. Ревнова. — М.: Медпрактика-М, 2010. — С. 58–89.
33. Van de Wal Y., Kooy Y., van Veelen P. et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity // J. Immunol. — 1998; 161: 1585–1588.
34. Arentz-Hansen H., Korner R., Molberg O. et al. The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase // J. Exp. Med. — 2000; 191: 603–612.
35. Alaedini A., Green P. Narrative Review: Celiac Disease: Understanding a Complex Autoimmune Disorder // Ann. Intern. Med. — 2005; 142: 289–298.
36. Marsh M.N. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: M.N. Marsh, ed. Coeliac Disease. — Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992. — P. 136–191.
37. Jabri B., de Serre N.P., Cellier C. et al. Selective expansion of intraepithelial lymphocytes expressing the HLA-E-specific natural killer receptor CD94 in celiac disease // Gastroenterol. — 2000; 118: 867–879.
38. Нье С., Mention J.J., Monteiro R.C. et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease // Immunity. — 2004; 21: 367–377.
39. Meresse B., Chen Z., Ciszewski C. et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease // Immunity. — 2004; 21: 357–366.
40. Sollid L.M., Jabri B. Is celiac disease an autoimmune disorder? // Curr. Opin. Immunol. — 2005; 17: 595–600.
41. Maiuri L., Ciacci C., Ricciardelli I. et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in celiac disease // Lancet. — 2003; 362: 30–37.
42. Dickey W., Hughes D.F., McMillan S.A. Patients with serum IgA endomysial antibodies and intact duodenal villi: clinical characteristics and management options // Scand. J. Gastroenterol. — 2005; 40: 1240–1243.
43. Hill I.D., Dirks M.H., Liptak G.S. et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2005; 40: 1–19.

# Синупрет®



## Целебная сила растений против затяжного насморка и гайморита

- Устраняет отек и воспаление
- Снимает заложенность носа
- Обладает противовирусным действием
- Рекомендован с 2-х летнего возраста

РЕКОМЕНДОВАНО:



**BIONORICA®**  
The phytonceering company

БИОНОРИКА, Германия

Тел./факс: (495) 502-90-19  
<http://www.bionorica.ru>  
e-mail: [bionorica@co.ru](mailto:bionorica@co.ru)



Л.Ю. Афонина<sup>1, 2</sup>, Е.Е. Воронин<sup>1, 2</sup>, Ю.А. Фомин<sup>1, 2</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup> Республиканская клиническая инфекционная больница, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

# Пневмококковая инфекция. Вакцинация 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами

## Контактная информация:

Афонина Лариса Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней СПб МАПО, заведующая отделом научно-информационной работы и клинических исследований РКИБ, ведущий специалист научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей.

Адрес: 196645, Санкт-Петербург, п. Усть-Ижора, Шлиссельбургское шоссе, д. 3, тел.: (812) 464-43-40, e-mail: alarissa@ridh.spb.ru

Статья поступила: 23.06.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

В статье представлен обзор данных по распространенности пневмококковой инфекции среди ВИЧ-инфицированных детей. Анализируются вопросы профилактики пневмококковой инфекции с применением пневмококковых конъюгированных вакцин. Даны рекомендации по вакцинации против пневмококковой инфекции ВИЧ-инфицированных детей и детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей.

**Ключевые слова:** дети, ВИЧ-инфекция, пневмококковая инфекция, пневмококковая конъюгированная вакцина.

Пневмококковая инфекция — чрезвычайно актуальная проблема для систем здравоохранения многих стран мира, обусловленная разнообразием клинических проявлений, широким распространением и возрастным диапазоном больных. Этиологический фактор пневмококковой инфекции — *Streptococcus pneumoniae*. Микроорганизм колонизирует слизистые оболочки верхних дыхательных путей в составе нормальной микрофлоры и способен вызывать заболевания ЛОР-органов (параназальные синуситы, средние отиты), дыхательных

путей (бронхиты, пневмонии), при генерализации пневмококковой инфекции — менингиты, сепсис. Пневмококк также может приводить к развитию остеомиелита, септического артрита, эндокардита, перитонита, целлюлита, абсцессов мозга.

Наиболее восприимчивы к пневмококковой инфекции дети, особенно в первые годы их жизни. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется более 1,6 млн случаев летальных исходов от пневмококковой инфекции, из них около 700 тыс. — у детей в возрасте до 5 лет.

L.Y. Afonina<sup>1, 2</sup>, E.E. Voronin<sup>1, 2</sup>, Y.A. Fomin<sup>1, 2</sup>, Y.V. Lobzin<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Sankt-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>2</sup> Regional infectious diseases hospital, Sankt-Petersburg

<sup>3</sup> Scientific center of HIV treatment and prevention among pregnant women and children, Sankt-Petersburg

## Pneumococcal infection. Immunization by a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine of children born to HIV-positive women

The article contains pneumococcal infection prevalence survey among HIV-positive children. Questions of pneumococcal infection prevention using pneumococcal conjugated vaccine are discussed in the article. Recommendations upon immunization of HIV-positive children and children born to HIV-positive women against pneumococcal infection are given in the article as well.

**Key words:** children, HIV-infection, pneumococcal infection, pneumococcal conjugated vaccine.

Наиболее уязвимы к пневмококковой инфекции лица:

- в возрасте младше 2 лет,
- в возрасте старше 65 лет,
- с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями, включая ВИЧ-инфекцию,
- больные туберкулезом,
- с хронической патологией легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек.

### Инвазивные формы пневмококковой инфекции

*S. pneumoniae* — одна из основных причин пневмоний и менингитов, особенно у детей младшего возраста. Доля пневмококковых менингитов в этиологической структуре бактериальных менингитов составляет 14–16% (по данным Российского центра по эпидемиологическому надзору за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами) [1]; 11% — у детей [2]; 20% — у детей в возрасте 5 лет и младше [3]. Пневмококковые менингиты преобладают среди гнойных менингитов у детей в возрасте до 5 лет и старше [4]. Среди всех больных пневмококковыми менингитами в РФ почти каждый пятый (18%) — ребенок в возрасте младше 5 лет. Выделяют некоторые факторы риска развития пневмококкового менингита у детей: возраст младше 2 лет, преморбидный фон (иммуносупрессивные состояния, раннее искусственное вскармливание, ЛОР-патология, острые респираторные инфекции, анемия), пребывание в детских коллективах. Пневмококковые менингиты у детей чаще развиваются вторично; характеризуются тяжелым течением, образованием вторичных очагов (пневмония, отит, гайморит, мастоидит) и частым формированием остаточных проявлений (гипертензионно-гидроцефальный и судорожный синдромы, эпилептический статус, снижение и потеря слуха и зрения); осложняются отеком мозга и церебральной комой [5]. Почти в 60% случаев перенесенный пневмококковый менингит заканчивается инвалидизацией. Показатели летальности при пневмококковых менингитах составляют, по данным разных авторов, от 18 до 50% и выше [6]: 54% — при пневмококковых менингитах, развившихся как осложнение пневмонии [7]; 87,5% — при пневмококковых менингитах в сочетании с пневмококковым сепсисом [1, 6, 7]; могут достигать 30–70% в разных возрастных группах [5]. В странах Западной Европы и США летальность при пневмококковых менингитах до введения вакцинации составляла 19–46% [8].

Пневмококковая пневмония лидирует в списке инвазивных бактериальных инфекций у детей и лиц пожилого возраста. Пневмококк — наиболее распространенный возбудитель внебольничных пневмоний (17,5%) [9]. Не менее 2/3 всех летальных исходов от внебольничной пневмонии связаны с пневмококковой инфекцией. Летальность госпитализированных пациентов при внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии составляет более 12% [9].

### Неинвазивные формы пневмококковой инфекции

Синуситы и средние отиты — чрезвычайно распространенная инфекционная патология — не дают значительной летальности, но опасны возникновением осложнений с генерализацией процесса и развитием менингитов (10–15%) и сепсиса [3]; летальность при отогенных пневмококковых менингитах составляет 14% [7].

### Пневмококковая инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов

В России неуклонно увеличивается число ВИЧ-инфицированных женщин, сохраняющих беременность, —

9–10 тыс. человек в год. Общее число детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, к 2011 г. превысило 60 тыс. [10]. Диагноз ВИЧ-инфекции установлен более чем 5 тыс. детей в возрасте до 15 лет, из них 90% — инфицированным от матерей [10].

У большинства пациентов пневмококковая инфекция развивается до формирования выраженного и тяжелого иммунодефицита. В детском возрасте пневмококковая инфекция часто служит первым клиническим проявлением ВИЧ-инфекции, а у взрослых людей пневмококки становятся лидирующей причиной бактериальной пневмонии. Установлено, что заболеваемость пневмококковой пневмонией и другими инвазивными формами пневмококковой инфекции среди ВИЧ-инфицированных пациентов в 20–200 раз выше, чем у здоровых людей, и составляет 422,9 на 100 тыс. населения при среднем показателе у здоровых взрослых — 8,8 на 100 тыс. [11]. У ВИЧ-инфицированных детей заболеваемость инвазивными формами пневмококковой инфекции крайне высока: 11 тыс. на 100 тыс. популяции в возрасте до 3 лет и 2 тыс. на 100 тыс. — в возрасте старше 3 лет, что превышает показатели заболеваемости у детей без ВИЧ-инфекции более чем в 30 раз [12]. В целом, различные формы пневмококковой инфекции регистрируются у ВИЧ-инфицированных в 25–50 и более раз чаще, чем в популяции, а также в 15 раз чаще регистрируются рецидивы пневмококковой инфекции [12]. Смертность от инвазивной пневмококковой инфекции колеблется в разных странах мира от 0–7% — у больных с умеренными клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции и 57% — у больных со СПИДом при наличии пневмококковой пневмонии на фоне бактериемии [13].

Широкое внедрение в практику высокоактивной антиретровирусной терапии привело к некоторому снижению частоты инвазивной пневмококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов, но она по-прежнему остается во много раз более высокой, чем в популяции в целом.

С учетом эпидемиологических и клинических данных, свидетельствующих о значительном увеличении риска развития инвазивных форм пневмококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов, эксперты ВОЗ и Центра контроля над заболеваниями (CDC, США) рекомендовали вакцинацию как единственную эффективную меру профилактики пневмококковой инфекции у таких пациентов (находящихся в субклинической стадии заболевания или уже имеющих его симптомы) [14, 15].

### Вакцинация пневмококковой конъюгированной вакциной

Высокую заболеваемость, смертность и инвалидизацию детей, связанные с пневмококковой инфекцией, а также существенные затраты на лечение можно предотвратить с помощью вакцинации.

По данным Центра контроля над заболеваниями, до введения вакцинации против пневмококковой инфекции в США ежегодно регистрировались 100–135 тыс. случаев пневмонии с госпитализацией, 6 млн случаев среднего отита, 60 тыс. — инвазивных форм заболевания, из них 3300 случаев менингита, вызванных *S. pneumoniae*.

В 2000 г. в Календарь национальных прививок США введена рутинная вакцинация детей в возрасте младше 5 лет семивалентной конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ7). В результате в последующие 2 года наблюдалось значительное снижение частоты инвазивных форм пневмококковой инфекции у детей и подростков.

Анализ результатов вакцинации ПКВ7, проведенный в США Департаментом здравоохранения и Центром контроля над заболеваниями, показал:

- 1) статистически значимое снижение частоты развития инвазивной пневмококковой инфекции у детей младшего возраста, подростков и взрослых;
- 2) снижение частоты развития инвазивной пневмококковой инфекции во многом обусловлено опосредованным эффектом вакцинации;
- 3) незначительное увеличение частоты пневмококковой инфекции вызвано серотипами пневмококка, не включенными в состав вакцины («дикие» серотипы) [15].

Анализ многочисленных обсервационных и клинических исследований эффективности вакцинации выявил снижение частоты развития инвазивной пневмококковой инфекции, вызванных вакцинными серотипами пневмококка, с 80 до 4,6 случаев на 100 тыс. населения (на 94%), а также снижение частоты всех случаев инвазивной пневмококковой инфекции (вызванных вакцинными и «дикими» серотипами) с 96,7 до 23,9 случаев на 100 тыс. населения (на 75%). Кроме того, введение рутинной вакцинации привело к существенному снижению частоты развития инвазивной пневмококковой инфекции у лиц старше 5 лет, не вакцинированных ПКВ7: вызванных вакцинными серотипами — на 62% (наиболее существенно в группе лиц старше 65 лет — с 33,6 до 11,9 случаев на 100 тыс. населения); вызванных вакцинными и «дикими» серотипами — на 29% (наиболее существенно в группе лиц старше 65 лет — с 60,1 до 41,7 случаев на 100 тыс. населения) [16].

Помимо прямого защитного действия вакцины у привитых детей большое значение имеет опосредованный эффект вакцинации, т.е. предотвращение распространения заболевания. Опосредованный эффект ПКВ7 составляет 69%, что в 2 раза превышает прямое защитное действие вакцины у привитых детей [16].

В состав вакцины ПКВ7 включены серотипы *S. pneumoniae*; она характеризуется проверенным профилем безопасности, хорошо переносится, в том числе глубоко недоношенными детьми, пациентами с ВИЧ-инфекцией и другими заболеваниями и состояниями [15]. Экспертами ВОЗ сделано заключение о доказанной эффективности и безопасности ПКВ7 [14], она рекомендована к включению в национальные программы иммунизации. Превенар зарегистрирован более чем в 100 странах, в 45 из них входит в Национальные календари вакцинации.

#### **Применение пневмококковой конъюгированной вакцины у больных с ВИЧ-инфекцией**

И пневмококковая, и ВИЧ-инфекция считаются ведущими причинами заболеваемости и смертности в мире. По данным ВОЗ, более 40% смертей у детей в возрасте до 6 мес вызваны пневмококковой инфекцией.

В исследовании PACTS (Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study; 1986–1998 гг., США) в когорте детей, получавших антиретровирусную терапию и без нее, у 39% развились симптомы СПИДа или летальный исход вследствие ВИЧ-инфекции в первые 2 года жизни; из них у 28% — в возрасте 0–12 мес, у 11% — в возрасте 12–24 мес [17]. Отсутствие антиретровирусной терапии увеличивает риск летального исхода при ВИЧ-инфекции у детей младшего возраста, причем не только в развивающихся, но и в высокоразвитых странах [18].

ВИЧ-инфицированные дети относятся к лицам высокого риска по развитию инвазивной пневмококковой инфекции и признаны приоритетной группой для вакцинации. Как уже было отмечено выше, применение ПКВ7 не толь-

ко снижает заболеваемость детей (следовательно, смертность и инвалидизацию), но и оказывает эффект так называемого «популяционного иммунитета» — снижает заболеваемость невакцинированных лиц, частоту носительства пневмококка, уровень резистентности к антибиотикам [19, 20]. Эти факторы играют важную роль в семьях ВИЧ-инфицированных и детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, что обусловлено тесным контактом, высокой частотой и рецидивным характером течения инвазивной пневмококковой инфекции у данных лиц. Кроме того, дети ВИЧ-инфицированных матерей находятся на искусственном вскармливании с рождения, что увеличивает актуальность вакцинации.

По данным Федерального научно-методического центра, в настоящее время в России зарегистрировано более 600 тыс. ВИЧ-инфицированных, а пораженность населения в 2009 г. составила в среднем 334 случая на 100 тыс. населения [10]. ВОЗ рекомендует уделять особенное внимание внедрению ПКВ7 в регионах с высоким распространением ВИЧ-инфекции [14].

Эффективность и безопасность применения ПКВ7 у ВИЧ-инфицированных детей изучается с момента регистрации вакцины. Результаты одного из клинических исследований (рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебоконтролируемое исследование PACTG 292) показали следующее. Среди 30 вакцинированных детей с ВИЧ-инфекцией 98% не имели симптомов или характеризовались малосимптомным течением заболевания; 82% — получали антиретровирусные препараты; у 8,9% отмечена выраженная иммуносупрессия [21]. Ни у одного из детей до вакцинации не было тяжелой анемии, тромбоцитопении, выраженных отклонений в биохимических показателях. Вакцинация проводилась в возрасте от 56 до 180 дней жизни, трехкратно с интервалом 2 мес, бустерная доза вакцины вводилась в возрасте 15 мес. Все привитые показали высокий иммунный ответ как на первичную иммунизацию, так и при введении бустерной дозы. Выраженные вакцинальные реакции (лихорадка, местные реакции) статистически чаще отмечались у детей с выраженными симптомами ВИЧ-инфекции. Кроме того, новые эпизоды пневмококковой инфекции после начала вакцинации возникали достоверно чаще у детей, имевших выраженные проявления заболевания до вакцинации [21].

Исследование, ставшее частью крупного многоцентрового рандомизированного слепого плацебоконтролируемого исследования III фазы по изучению безопасности и эффективности конъюгированной пневмококковой вакцины (более 39 тыс. детей), было направлено на изучение качественных и количественных характеристик иммунного ответа на вакцинацию у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями [12]. В рамках этого подисследования изучены результаты вакцинации детей: инфицированных ( $n = 30$ ) и не инфицированных ВИЧ ( $n = 63$ ). В исследование включены дети с разными стадиями заболевания, в т.ч. с тяжелыми клиническими проявлениями. Никто из детей не получал антиретровирусные препараты до или в процессе вакцинации. Вакцинация проводилась в возрасте 6, 10 и 14 нед. Определение титра антител в процессе и после вакцинации показало: средняя геометрическая этого показателя была сравнима у детей с ВИЧ-инфекцией и без нее; титр антител к большинству серотипов вакцины был ниже у детей с тяжелыми клиническими проявлениями, чем при умеренных симптомах или их отсутствии; у детей с ВИЧ-инфекцией (чаще при выраженных и тяжелых клинических проявлениях болезни) отмечена недостаточная выработка функциональных антител к трем из семи анти-

генов вакцины (6В, 19F и 23F). На основании полученных результатов авторами исследования были сделаны следующие выводы:

- вакцинация сопровождается удовлетворительными количественными, но недостаточными качественными изменениями показателей выработки антител у ВИЧ-инфицированных детей;
- для получения большего эффекта необходима ранняя вакцинация — до развития выраженных клинических проявлений заболевания;
- в связи с потерей защитных титров антител дополнительный эффект может быть достигнут от бустерной вакцинации ВИЧ-инфицированных детей через год после первичной вакцинации [12].

В последующие годы опыт исследователей многих зарубежных стран подтвердил высокую профилактическую эффективность ПКВ7 в предотвращении пневмококковых инфекций у инфицированных детей. Мета-анализ результатов клинических исследований и обсервационных наблюдений показал, что эффективность вакцинации в профилактике инвазивных пневмококковых инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией составляет 65%, предотвращая таким образом 2573 случая инфекций нижних дыхательных путей и 483 случая пневмонии с бактериемией (на 100 тыс. детей) [12].

Несмотря на несколько меньшую эффективность вакцинации у детей с ВИЧ-инфекцией (в большей степени это

относится к детям, вакцинированным на фоне выраженных клинических проявлений), вакцинация ПКВ7 этой категории больных имеет гораздо более важное значение, поскольку предотвращает инфекции нижних дыхательных путей в 15 раз чаще, чем у детей без ВИЧ-инфекции [13]. Иммунногенность и безопасность ПКВ7 у ВИЧ-инфицированных не отличается от показателей у здоровых детей первых двух лет жизни и полностью соответствует критериям эффективности ВОЗ для вакцин, применяемых в педиатрической практике. Учитывая высокую эффективность и безопасность ПКВ7 в группе ВИЧ-инфицированных детей, внедрение вакцинации должно стать обязательным дополнением к высокоактивной антиретровирусной терапии.

#### **Рекомендации по использованию ПКВ7 у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями**

Следует как можно раньше использовать вакцину Превенар у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, в том числе с подтвержденным диагнозом, с использованием опыта зарубежных стран и отдельных российских территорий, несмотря на отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции в Российском национальном календаре прививок.

Согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 51н от 31 января 2011 г. «Об утверждении национального календаря профилак-

**Таблица.** Схемы вакцинации ПКВ7 детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями

Возраст	Результаты обследования	Интерпретация	Условия	Схемы вакцинации	
				Предпочтительные	Приемлемые
2–6 мес	ПЦР (-)	2 (-) результата: ВИЧ-инфекция достоверно исключена	На общих основаниях	2–3–4,5–6 — рев. 12 мес	1
	ИФА (+) ПЦР не проведена	Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции	Отсутствие выраженных клинических проявлений	2–3–4,5–6 мес — рев. 12 мес	1
	ПЦР (+)	2 (+) результата: ВИЧ-инфекция достоверно подтверждена	Стадии 2А; 4А, 4Б и 4В-ремиссия 1 и 2-я иммунные категории	2–3–4,5–6 — рев. 12 мес	1
7–11 мес	ПЦР (-)	2 (-) результата: ВИЧ-инфекция достоверно исключена	На общих основаниях	7–9 — рев. 12 мес	2
	ИФА (+) ПЦР не проведена	Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции	Отсутствие выраженных клинических проявлений	7–9 — рев. 12 мес	2
	ПЦР (+)	2 (+) результата: ВИЧ-инфекция достоверно подтверждена	Стадии 2А; 4А, 4Б и 4В-ремиссия 1 и 2-я иммунные категории	7–9 — рев. 12 мес	2
12–18 мес	ПЦР (-)	2 (-) результата: ВИЧ-инфекция достоверно исключена	На общих основаниях	12–18 мес	3
	ИФА (+) ПЦР не проведена	Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции	Отсутствие выраженных клинических проявлений	12–18 мес	3
	ПЦР (+)	2 (+) результата: ВИЧ-инфекция достоверно подтверждена	Стадии 3; 4А, 4Б и 4В-ремиссия 1 и 2-я иммунные категории	12–18 мес	3
Старше 18 мес	ВИЧ-инфекции нет		На общих основаниях	3, 4	
	ВИЧ-инфекция		Стадии 3; 4А, 4Б и 4В-ремиссия 1 и 2-я иммунные категории	3, 4	
Любой возраст	ВИЧ-инфекция		Стадии 2Б, 2В; 4А, 4Б и 4В-прогрессирование 3 и 4-я иммунные категории	Отложить вакцинацию	

**Примечание.** Схемы введения вакцины в зависимости от возраста начала вакцинации: 1. Возраст 2–6 мес: трехкратно с интервалами > 1 мес, ревакцинация в 12–15 мес. 2. Возраст 7–11 мес: двукратно с интервалом > 1 мес, ревакцинация на 2-м году жизни. 3. Возраст 12–23 мес: двукратно с интервалом > 2 мес. 4. Возраст 2–5 лет: однократно. ПЦР — полимеразная цепная реакция.



тических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», «анатоксины, убитые и рекомбинантные вакцины в рамках национального календаря профилактических прививок вводят всем детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями. ВИЧ-инфицированным детям указанные препараты вводятся при отсутствии выраженного и тяжелого иммунодефицита» [22].

При проведении вакцинации у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, следует учитывать результаты их обследования на инфекцию, а у пациентов с подтвержденным диагнозом — на наличие и выраженность клинических проявлений и степень иммунных нарушений.

**Установление диагноза у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями**, проводится в соответствии с рекомендациями по диспансеризации детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями [10, 23]. Вакцинация пневмококковой конъюгированной вакциной детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, с установленными диагнозами «Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции» и «ВИЧ-инфекция», проводится по общим схемам (табл.).

### Вакцинация пневмококковой полисахаридной вакциной

На территории РФ разрешена к применению 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина Пневмо 23 (Санофи Пастер, Франция), которая содержит очищенные капсульные полисахаридные антигены 23 серотипов

пневмококка. Использование вакцины позволяет индуцировать выработку антител против 85–90% серотипов пневмококков, вызывающих инвазивные пневмококковые инфекции, а эффективность вакцинации при этом достигает 60% [8]. Полисахариды вакцины не являются иммуногенными у детей младше 2 лет, наиболее подверженных пневмококковой инфекции, что ограничивает ее широкое использование. Данная вакцина рекомендуется к применению у лиц в возрасте старше 2 лет, относящихся к группе риска. Защитный уровень антител сохраняется у ВИЧ-инфицированных в течение 3–5 лет, по истечении этого срока необходима ревакцинация [8].

### Заключение

Широкое распространение ВИЧ-инфекции в РФ, ежегодное увеличение количества детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, а также неуклонный рост числа детей с данной патологией, высокий уровень заболеваемости инвазивными формами пневмококковой инфекции (в том числе генерализованными и рецидивирующими) на любой стадии ВИЧ-инфекции — факторы, определяющие исключительную значимость вакцинации этой группы пациентов. При отсутствии вакцинации против пневмококковой инфекции в Национальном календаре профилактических прививок следует активно внедрять противопневмококковую вакцинацию детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, и детей с ВИЧ-инфекцией на региональном уровне, используя рекомендации экспертов ВОЗ и Союза педиатров России.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белошицкий Г.В., Королева И.С., Кошкина Н.А. Пневмококковые менингиты в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2009; 2: 21–26.
2. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. — М.: Медицина, 2003. — 314 с.
3. Королева И.С., Харит С.М., Рулева А.А. и др. Пневмококковая инфекция в России — эпидемиологическая ситуация // Педиатрическая фармакология. — 2010; 7 (4): 1–6.
4. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Алексеев А.М. Антибиотикотерапия острого бактериального менингита // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2000; 2 (1): 11–15.
5. Мартынова Г.П., Гульман Л.А., Богвилене Я.А. и др. Клиника, течение и исходы гнойного менингоэнцефалита пневмококковой этиологии у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2010; 9 (4): 1–3.
6. Белошицкий Г.В., Королева И.С. Клинико-эпидемиологические особенности пневмококковых менингитов // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007; 2: 20–23.
7. Белошицкий Г.В., Королева И.С. Актуальные проблемы профилактики пневмококковых менингитов в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2009; 2 (51): 21–26.
8. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization on Practices (ACIP) // CDC. MMWR. — 1997; 46 (RR-8): 1–24.
9. Синопальников А.И., Дмитриев Ю.К., Дуганов В.К. и др. Этиология внебольничных пневмоний // Военно-медицинский журнал. — 1997; 12: 20–25.
10. Афонина Л.Ю., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А., Садовникова В.Н. Диспансеризация детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. Наблюдение и лечение детей с ВИЧ-инфекцией. Рекомендации. — М., 2006. — 82 с.
11. Kyaw M., Rose C.E., Fry A.M. et al. The influence of chronic illness on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults // J. Infect. Dis. — 2005; 192 (3): 377–386.
12. Madhi S.A., Kuwanda L., Cutland C. et al. Quantitative and qualitative antibody response to pneumococcal conjugate vaccine among African Human Immunodeficiency Virus-infected and uninfected children // Pediatric Inf. Dis. J. — 2005; 24 (5): 410–416.
13. Bliss S., O'Brien K., Janoff E.N. et al. The evidence for using conjugate vaccines to protect HIV-infected children against pneumococcal disease // Lancet Infect. Dis. — 2007; 8: 67–80.
14. Пневмококковая конъюгированная вакцина для иммунизации детей — Документ по позиции ВОЗ // ВОЗ. Ежегодный эпидемиологический бюллетень. — 2007; 12 (82): 93–104.
15. CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Advisory Committee on Immunization on Practices (ACIP) // CDC. MMWR. — 2000; 49 (RR-9): 1–24.
16. Reingold A., Hadler J., Farley M.M. et al. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease — United States, 1998–2003 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2005; 54 (36): 893–897.
17. Abrams E.J., Wiener J., Carter R. et al. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children // AIDS. — 2003; 17 (6): 867–877.
18. Spira R., Lepage P., Msellati P. et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: A 5-year prospective study in Rwanda // Pediatrics. — 1999; 104 (5): e56.
19. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. Антимикробная резистентность Streptococcus pneumoniae в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта PeFAC-I) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002; 4 (3): 267–277.
20. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. — Смоленск, 2005.
21. Nachman S., Kim S., King J. et al. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection // Pediatrics. — 2003; 112 (1): 66–73.
22. Приказ МЗ и СР РФ № 51н от 31 января 2011. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. — М., 2011.
23. Афонина Л.Ю., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. и др. Клинические рекомендации по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. — М.: ЮНИСЕФ, 2009. — 52 с.

И.Н. Лупан, Л.А. Дулькин, И.М. Шепелева

Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, Челябинск

# Применение бактериальных лизатов в комплексной терапии респираторных инфекций у часто болеющих детей

## Контактная информация:

Лупан Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, кафедра педиатрии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования

Адрес: 454007, Челябинск, ул. Горького, д. 28, тел.: (351) 773-38-88

Статья поступила: 19.07.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

Обзор литературы посвящен анализу результатов использования препарата Имудон в педиатрии. В состав препарата входит смесь очищенных лизатов бактерий, наиболее часто инициирующих патологические процессы в полости рта и глотки. Фактические данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности препарата.

**Ключевые слова:** часто болеющие дети, респираторные инфекции, топический иммунокорректор, клинические исследования.

41

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются самой частой инфекционной патологией у детей [1–5]. Доля обращений в амбулаторно-поликлинические учреждения детей с ОРИ составляет 70–80% в структуре общей заболеваемости [5, 6]. Отечественные педиатры выделяют особую группу детей — часто и длительно болеющие респираторными инфекциями (ЧБД). При этом частые эпизоды ОРИ у них связаны с началом посещения организованных коллективов [2, 5]. В основном это дети, посещающие детские дошкольные учреждения в возрасте 2–4 (третий критический период формирования иммунной системы) и 4–8 лет (четвертый критический период). Эти периоды характеризуются недостаточно высокой концентрацией в крови специфических иммуноглобулинов (Ig) G, M и A из-за чрезмерной антигенной нагрузки [2]. Относительно низкое содержание секреторного иммуноглобулина (slg) A в этом возрасте [2, 7] обуславливает низкую устойчивость к патогенам верхних дыхательных путей и, как следствие, высокую инфекционную заболеваемость. В среднем до 50% детей в 1-й год посещения детского учреждения относят к группе ЧБД [5, 6].

С возрастом число ЧБД существенно уменьшается: так, среди школьников удельный вес их снижается до 9% [2, 5, 6]. Нестабильность иммунной системы у детей в возрасте 10–17 лет (пятый критический период) сопровождается снижением показателей здоровья и во многом зависит от пола и особенностей индивидуального гормонального профиля [2, 5]. В этом возрасте заболевания респираторного тракта протекают более тяжело: отиты, синуситы нередко сопровождаются внутричерепными осложнениями, а тонзиллиты — аутоиммунными и лимфопролиферативными болезнями (ревматизм, гломерулонефрит, полиартрит, лейкозы и др.) [2]. У 67% ЧБД преимущественно рецидивирующими становятся заболевания ЛОР-органов, до 75% случаев которых связаны с патологией лимфоидного кольца (аденоидиты, гипертрофия миндалин II–III степени, хронический тонзиллит) [2].

Актуальной проблемой фармакотерапии в педиатрии является разработка эффективных методов лечения ЧБД [5, 6]. Успехи современной медицины в лечении и профилактике многих заболеваний, в том числе инфекционно-воспалительного генеза, в значительной сте-

I.N. Lupan, L.A. Dulkin, I.M. Shepeleva

Ural State medical Academy of Postgraduate Education, Chelyabinsk

## Bacterial lysates in complex treatment of respiratory infections in frequently sick children

The literature review analyzes the results of Imudon administration in pediatrics. The drug contains a mixture of purified lysates of bacteria which are the most frequent causative agents of pathologic processes in oral cavity and throat. Presented data show high efficacy and safety of a drug.

**Key words:** frequently sick children, respiratory infections, topical immunocorrector, clinical studies.

пени обусловлены созданием новых высокоактивных лекарственных препаратов. Однако, несмотря на широкий арсенал противовоспалительных и антибактериальных препаратов, традиционное лечение не всегда дает ожидаемые результаты. Одной из причин недостаточной эффективности и безопасности используемой терапии является снижение иммунобиологической реактивности организма [7, 8], что особенно неблагоприятно в детском возрасте, когда механизмы резистентности находятся в стадии формирования. В результате острые процессы часто переходят в хронические, снижая сроки ремиссии заболевания [2, 3].

Все большее беспокойство врачей и пациентов вызывает значительный рост числа осложнений, вызываемых противовоспалительными и антибактериальными средствами [3, 6]. Большинство антибактериальных и противовоспалительных препаратов снижают общую иммунобиологическую реактивность организма, predisposing к развитию дисбактериоза и суперинфекций: одно из первых мест занимают нарушения функции желудочно-кишечного тракта [9, 10]. К числу побочных действий этих препаратов относятся стоматит, гингивит, глоссит, хейлит и т.д. [11]. Известно, что от состояния эпителия слизистой оболочки полости рта, количества и состава слюны во многом зависят развитие и исход инфекционно-воспалительных процессов в ротовой полости и глотке [9, 10, 12].

Слизистая оболочка полости рта имеет довольно большую площадь — 380–440 см<sup>2</sup>. Особенность слизистой оболочки полости рта — многослойная структура эпителия с высоким митотическим циклом деления.

Неповрежденная слизистая оболочка полости рта выполняет барьерную функцию [9], препятствуя проникновению в организм различных антигенов: микробов, вирусов, канцерогенов, токсинов. Она способствует поддержанию равновесия между бактериальной флорой и организмом, участвуя в создании неспецифического местного иммунитета полости рта. Спецификой слизистой оболочки является ее высокая увлажненность. Именно во влажной среде наиболее активны иммунокомпетентные клетки, медиаторы воспаления, другие биологически активные вещества. Нарушение целостности слизистой оболочки и уменьшение количества слюны снижают местную иммунную защиту, что сопровождается интенсивным ростом и размножением микроорганизмов, в том числе патогенных; в полости рта и глотке появляются очаги инфекции.

Ряд исследователей оценили микробиологический спектр флоры глотки у ЧБД (табл. 1) [2–4]. У детей в возрасте старше 5 лет доля бактериальных ангин, сопряженных с *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк — БГС группы А), *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catharralis*, продуцирующих β-лактамазы в 44–100% случаев, составляет более 50% [2]. Как видно из табл. 1 [2], БГС (А, В, С, G) выделен у 21% пациентов. Абсолютный патоген глотки — пиогенный стрептококк (БГСА), превалирует над другими гемолитическими стрептококками. При этом у 13% всех обследованных детей доминирует пиогенный штамм (БГСА). Среди детей-носителей БГС 41% пациентов имеют III–IV степень обсемененности (табл. 2). Золотистый стафилококк обнаруживается практически

**Таблица 1.** Микрофлора глотки у ЧБД с хроническим тонзиллитом до и после лечения препаратом Имудон [2]

Возбудители	До лечения, абс. (%)	Через 20 дней лечения, абс. (%)	Через 3 мес после лечения, абс. (%)
БГС (А, В, С, G):	21 (21)	17 (19)	13 (15,5)
• (А) <i>S. pyogenes</i>	14 (13)	9 (10)	6 (7)
• (В) <i>S. agalactiae</i>	3 (3)	2 (2)	3 (3)
• (С) <i>S. eguisimilis</i>	2 (2)	4 (4)	2 (2)
• (G)	2 (2)	2 (2)	2 (2)
<i>S. aureus</i>	41 (45,5)	46 (51)	37 (41)
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	9 (10)	12 (13)	6 (7)
<i>S. epidermidis</i>	1 (1)	3 (3)	1 (1)
<i>S. viridans</i>	62 (69)	74 (82)	74 (82)
<i>E. faecalis</i>	1 (1)	–	–
<i>Candida</i> :	40 (44)	51 (57)	53 (59)
• <i>C. albicans</i>	37 (41)	48 (53)	47 (52)
• <i>C. non-albicans</i>	3 (3)	3 (3)	6 (7)
Плесневые грибы	1 (1)	–	–
Монокультура	25 (28)	16 (18)	26 (29)
Два штамма и более	65 (72)	74 (82)	64 (71)

Примечание. Здесь и в табл. 5: БГС — β-гемолитический стрептококк.

**Таблица 2.** Интенсивность обсемененности ротоглотки БГС (А, В, С, G) до и после 20-дневного курса лечения препаратом Имудон [2]

Сроки наблюдения	Степень обсеменения, %				
	IV	III	II	I	0
До лечения	35,3	5,9	23,5	35,3	–
Сразу после 20-дневного курса лечения	23,5	11,8	5,9	17,6	41,2



у половины обследуемых (45,5–53,5%) [2, 4, 12, 13], наиболее часто — у детей в возрасте 11–14 лет (22,5%). Грибы рода *Candida* до лечения выделены у 44% детей с преобладанием *C. albicans* (92,5%). Необходимо отметить, что у 40% детей при фарингоскопическом осмотре отмечались и клинические проявления фарингомикоза [2]. Безусловно, сочетание высокопатогенного БГС с грибами рода *Candida* при наличии клинических симптомов фарингомикоза является крайне неблагоприятным, причем у 72% детей выделялись одновременно более двух штаммов возбудителей.

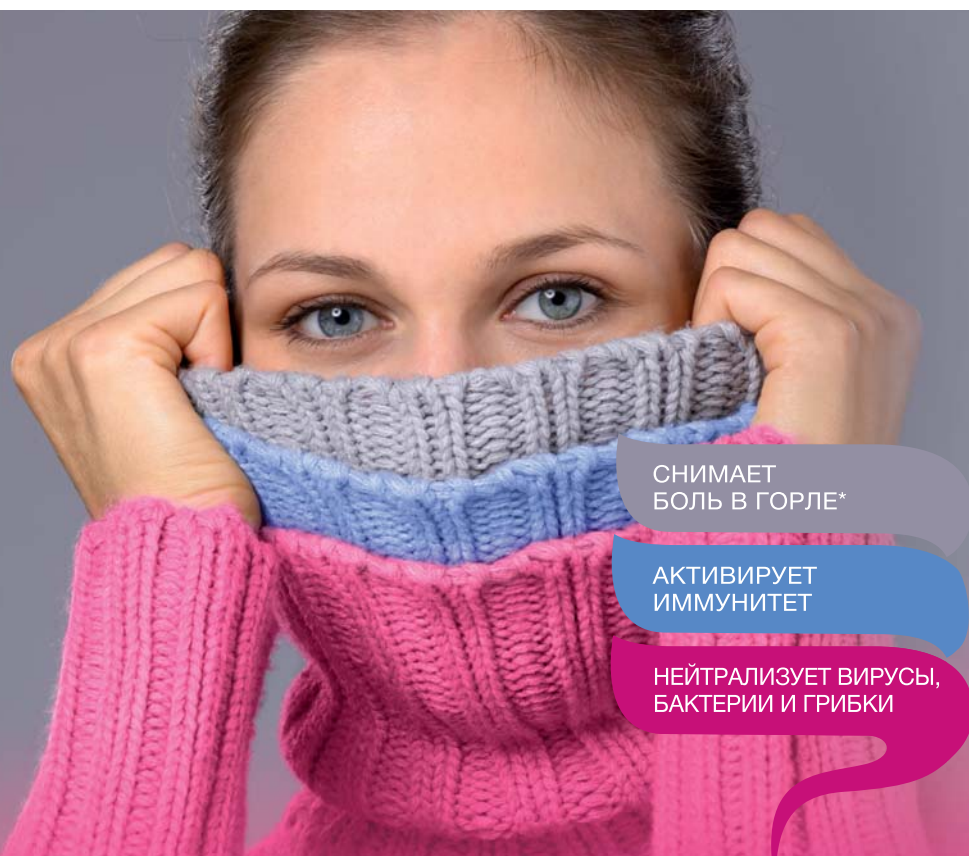
Работами многих исследователей показана необходимость повышения активности иммунной системы организма при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта и глотки [2–5, 8]. Традиционно применяемые иммуностимуляторы в большей степени действуют на «общий» иммунитет [7]. При их использовании следует учитывать исходный иммунный статус организма и при необходимости консультироваться с иммунологом.

Опыт работы кафедры педиатрии Уральской государственной медицинской академии показал, что около 45% ЧБД в возрасте 2–15 лет имеют относительное и абсолютное снижение числа CD3+, CD16+, CD4+ клеток; 28,5% — сенсибилизированы к поливалентным аллергенам; 28,5% — имели временный дефицит IgG; абсолютный и относительный дефицит sIgA — 2,7 и 21,8%, соответственно; дефицит гранулоцитарного хемотаксиса — 83,7% детей [4]. Особенно низкие показатели

местной резистентности отмечены у ЧБД с хроническим тонзиллитом [2, 14, 15].

Среди препаратов, стимулирующих иммунные процессы, специфически активирующих иммунокомпетентные клетки (Т и В лимфоциты) и дополнительные факторы иммунитета (макрофаги, секреторные иммуноглобулины и др.), особое место занимают иммуномодуляторы микробного происхождения, содержащие липополисахаридные комплексы, бактериальные рибосомы в комбинации с протеогликанами мембран, лизаты возбудителей инфекций и др. [8, 14, 16]. Интересы педиатров привлекает препарат Имудон — принципиально отличающийся от других лекарственных средств для специфической иммунотерапии полости рта и глотки. Иммуномодулятор представляет собой поливалентный антигенный комплекс, в состав которого входят лизаты 11 штаммов бактерий (*Lactobacillus acidophilus*, *L. helveticus*, *Lactococcus lactis*, *L. fermentum*; *S. pyogenes* группы А, *Streptococcus sanguis* группы Н; *S. aureus*; *Enterococcus faecium*, *E. faecalis*; *Klebsiella pneumoniae*; *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*), а также двух возбудителей грибковых инфекций (*C. albicans* и *Fusiformis fusiformis*), чаще всего вызывающих воспалительные процессы в полости рта и глотке.

В феврале 2006 г. состоялся Междисциплинарный консенсус по топическим бактериальным лизатам, в котором приняли участие ведущие эксперты в различных областях медицины: педиатры, пульмонологи, отоларин-



СНИМАЕТ  
БОЛЬ В ГОРЛЕ\*

АКТИВИРУЕТ  
ИММУНИТЕТ

НЕЙТРАЛИЗУЕТ ВИРУСЫ,  
БАКТЕРИИ И ГРИБКИ

## ТРОЙНОЙ ЭФФЕКТ ПРИ БОЛИ В ГОРЛЕ

Иммуномодулирующий препарат для местного применения при боли в горле (таблетки для рассасывания)



• восстанавливает иммунитет полости рта и глотки • имеет приятный вкус • разрешен детям с 3-х лет

[www.prostude.net](http://www.prostude.net)

**ИМУДОН** (лизатов бактерий смесь)

Регистрационное удостоверение П №014990/01 от 02.08.2010 г. Таблетки для рассасывания. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** иммуностимулирующий препарат для местного применения. Активирует фагоцитоз, способствует увеличению количества иммунокомпетентных клеток, повышает выработку лизоцима и интерферона, иммуноглобулина А в слюне. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** фарингит, хронический тонзиллит, предоперационная подготовка и послеоперационный период после тонзилэктомии, пародонтоз, пародонтит, стоматит, глоссит, гингивит, дисбактериоз полости рта, инфекции после удаления зубов, имплантации искусственных корней, изъязвления, вызванные зубными протезами. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к препарату и его компонентам; детский возраст до 3-х лет, аутоиммунные заболевания. Не рекомендуется принимать Имудон в период беременности или лактации. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Для взрослых и подростков старше 14 лет: для лечения по 8 таблеток в день, рассасывают с интервалом в 1-2 часа, для профилактики по 6 таблеток. Для детей от 3 до 14 лет: для лечения и профилактики принимают по 6 таблеток. Продолжительность курса лечения 10 дней, профилактики — 20 дней. Дети от 3-х до 6 лет рассасывают таблетки под присмотром взрослых. После приема Имудона необходимо воздержаться от приема пищи и воды в течение часа. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** тошнота, рвота, боли в животе, аллергические реакции, повышение температуры, обострение бронхиальной астмы, кашель. В очень редких случаях — узловатая эритема, геморрагический васкулит, тромбоцитопения. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ:** не отмечено. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ:** при температуре не выше 25°C, хранить в недоступном для детей месте. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** Без рецепта. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников, не для пациентов.

\* Л.А. Лучихин, О.В. Мальченко «Эффективность препарата Имудон в лечении больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки». Вестник оториноларингологии, 3, 2001

119334, г. Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5,  
тел.: (495) 411-69-11, факс: (495) 411-69-10

[www.abbott-products.ru](http://www.abbott-products.ru),  
[www.dentalsite.ru](http://www.dentalsite.ru)

**Abbott**  
A Promise for Life



гологи, инфекционисты, иммунологи-аллергологи. Как результат работы этого форума — признание иммуномодулирующего эффекта нового препарата со свойствами вакцины местного действия [3, 11, 12]. Мукозальная вакцинация вызывает не только специфические сдвиги (т.е. образование антител и Т лимфоцитов против иммунизирующих агентов), но и неизбежно затрагивает сферу неспецифического иммунитета. Иммуномодулирующий эффект проявляется в повышении фагоцитарной активности макрофагов, полиморфноядерных нейтрофилов, уровня sIgA и лизоцима (табл. 3) [2].

Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение иммуномодулятора при острой, катаральной, гипертрофической и субатрофической формах хронического фарингита более эффективно, чем традиционные методы лечения (ингаляции щелочными и антибактериальными препаратами, прижигание гранул раствором нитрата серебра, применение других противовоспалительных и анальгезирующих лекарственных средств) [2, 14, 15]. Препарат хорошо сочетается с местными или системными антибиотиками, способствуя сокращению сроков выздоровления и поддержанию местной иммунной защиты.

За время клинико-лабораторных исследований иммуномодулятора многие авторы [10, 11, 15, 17–20] отметили следующие его действия:

- повышение бактерицидной активности ротовой жидкости;
- деконтаминация патогенных и условно-патогенных микроорганизмов из полости рта;
- уменьшение адгезии микробов и грибов рода *Candida* к эпителиоцитам;
- повышение антител к таким микроорганизмам, как *C. albicans*, *F. fusiformis*;
- уменьшение общего бактериального обсеменения слизистой оболочки полости рта в 1,5–4 раза [10, 11];
- восстановление адекватной микроэкологии ротовой полости;
- значительное снижение скорости образования зубного налета;
- уменьшение вязкости слюны и нормализация архитектоники муцина;
- повышение адгезии нейтрофилов, увеличение хемотаксического потенциала моноцитов и нейтрофилов;
- повышение содержания интерферона, термоллабильных белков;
- трансформация В лимфоцитов в плазматические клетки.

Проведенные *in vitro* экспериментальные исследования на лимфоцитах, полиморфноядерных нейтрофилах и моноцитах периферической крови человека выявили у нового препарата антигенные свойства [8, 12]. Он стимулирует митоз лимфоцитов, продукцию моноцитами фактора, активирующего лимфоциты; повышает актив-

ность фагоцитоза; снижает способность стимулированных полиморфноядерных нейтрофилов выделять в межклеточное пространство токсичные радикалы; оказывает хемотаксический эффект на полиморфноядерные нейтрофилы и моноциты; увеличивает содержание в слюне лизоцима, обладающего бактерицидной активностью; достоверно повышает уровень sIgA в слюнной жидкости [2, 9, 16, 19]; способствует образованию после иммунизации специфических антител к бактериям, играющим важную роль в развитии гингивитов; стимулирует клетки ретикуло-эндотелиальной системы.

В то же время при изучении токсичности бактериального топического иммунокорректора было выявлено, что он, являясь препаратом местного действия, не попадает в кровь, не оказывает влияния на обмен веществ, имеет низкую токсичность [8]. Все это позволило рекомендовать препарат для применения в педиатрической практике. Показания к назначению бактериального топического иммунокорректора очень широки и отражены в большом количестве отечественных и зарубежных работ:

1. Инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки:
  - тонзиллит, фарингит [2, 13, 14, 20, 21];
  - пародонтоз [12, 18, 22–24];
  - пародонтит (поверхностный и глубокий) [12, 18, 22];
  - стоматит (в том числе афтозный) [25, 26];
  - глоссит [18];
  - гингивит (в том числе язвенный) [27, 28];
  - хейлит (в том числе аллергический) [29–31].
2. Профилактика инфекционных осложнений:
  - после тонзиллэктомии [2];
  - удаления зубов [10];
  - изъязвления, вызванного зубными протезами [10].

Преимущества применения местного иммуномодулятора также очевидны [3, 8, 11, 16]:

- эффективность;
- широкий спектр действия;
- высокий профиль безопасности (препарат местного действия с хорошей переносимостью, разрешен для детей старше 3 лет);
- хорошая сочетаемость с антибактериальной и противовирусной терапией;
- возможность применения для профилактики и лечения;
- удобный режим дозирования.

Многие исследователи отмечали хорошие результаты лечения острых воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта (стоматита, в том числе афтозного, гингивита, герпетического гингивостоматита и т.д.) при использовании местного иммуномодулятора [2, 7, 10, 11, 13, 15, 18–20, 22, 25, 29, 30, 32]. Включение препарата в состав противовирусной терапии при остром герпетическом стоматите не только уменьшает выраженность клинических симптомов (боль и кровоточивость), сокращает сроки эпителизации герпетических элементов и сроки выздоровления детей и взрослых по сравнению с общепринятыми методами лечения [12], но и увеличивает концентрацию в слюне лизоцима и sIgA (см. табл. 3) [7, 22]. Прием бактериального топического иммунокорректора приводил к уменьшению симптомов атопического хейлита в 92% случаев [30]. И это притом, что у большинства (около 75%) детей с атопическим хейлитом имеется аллергическое поражение слизистой оболочки глаз, носа, верхних и нижних дыхательных путей [26, 29–31].

Многие авторы рекомендуют использование иммуномодулятора при острых и хронических воспалительных заболеваниях слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта, отмечая отсутствие осложнений при его при-

**Таблица 3.** Динамика уровня sIgA в слюне до и после лечения препаратом Имудон [2]

Сроки обследования	sIgA, мкг/мл
До лечения	21,7 ± 1,4
Сразу после 20-дневного курса лечения	35,0 ± 1,6*
Через 3 мес после лечения	28,0 ± 1,5*

Примечание. \* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) при сравнении с исходным показателем (до лечения).

менении и хорошие органолептические свойства [7, 10, 18, 22–24, 28, 32]. Важно также, что назначение препарата не требует обязательного контроля иммунограммы [8, 13, 29].

Иммуностимулирующее действие препарата позволяет повысить эффективность терапии, уменьшить возможность возникновения рецидивов заболевания и предупредить развитие суперинфекции при лечении тяжелых гнойно-воспалительных процессов полости рта антибактериальными препаратами. Е. Venque и соавт. наблюдали значительное уменьшение воспаления десен у здоровых добровольцев, не проводящих в течение 10 дней гигиены полости рта, но применявших по 10 таблеток в день препарата Имудон, по сравнению с контрольной группой, принимавшей плацебо [27]. Это позволяет предположить, что препарат может быть использован для профилактики развития гингивита в тех случаях, когда затруднена гигиена полости рта, например при проведении ортодонтического лечения.

Клиническая эффективность терапии бактериальным топическим иммунокорректором у детей с тонзиллофарингитами на фоне ОРИ намного выше, чем базисная терапия, в том числе с включением системного антибиотика. Клинический эффект у детей отмечается уже на 2-е сутки лечения (у 56%) [13]. Включение в комплексную терапию ОРИ на фоне тонзиллофарингита топического иммуномодулятора позволяет после завершения 10-дневного курса лечения получить эрадикацию патогенов ротоглотки и предупредить развитие кандидоза полости рта и глотки с нормализацией количественного и качественного состава их флоры.

Ряд авторов, оценив микробиологический спектр флоры глотки у ЧБД (см. табл. 1) [2, 13, 15], исследовали возможность регуляции патогенной микрофлоры глотки с помощью нового препарата [2, 3, 13, 15, 18, 22, 25]. По данным работы Т. И. Гаращенко и соавт., на фоне применения бактериального топического иммунокорректора наблюдалось снижение степени обсемененности глотки золотистым стафилококком: у 30% детей отмечена эради-

кация после 20-дневного курса лечения, а через 3 мес — у 48% детей; персистенция золотистого стафилококка на уровне I–II степени обсемененности составила около 30% через 3 мес (табл. 4) [2]. Таким образом, у 75% детей отмечена положительная динамика состояния микробиоценоза глотки по отношению к этому патогену. Зеленающий стрептококк в начале исследования был выделен у 69% детей (см. табл. 1), после 20-дневного курса и через 3 мес устойчиво сохранялся достаточно высокий уровень его присутствия — у 82%, что свидетельствовало о замещении истинных патогенов глотки условно-патогенными микроорганизмами. Грибы рода *Candida* были выделены на всех этапах обследования у 44–59% ЧБД [2]. Однако уже после 20-дневного курса лечения клинические проявления фарингомикоза, отмеченные ранее у каждого пятого (18%) ребенка, впоследствии не определялись (см. табл. 1). Использование препарата в составе фунгицидной терапии при кандидозе полости рта способствовало более быстрому прекращению болей, уменьшению участков воспаления, улучшению общего самочувствия, что подтверждалось показателями клеточного и гуморального иммунитета. Наблюдалась нормализация вязкости слюны, стойкое увеличение количественного и процентного соотношения Т и В лимфоцитов, повышение содержания IgM и G [10, 11].

Препарат устраняет клинические проявления дисбиоза ротоглотки у ЧБД и является эффективным профилактическим средством, снижающим заболеваемость ОРИ в этой группе больных в 2,9 раза [2]. Он может использоваться как средство для санации ротоглотки в организованных детских коллективах при носительстве БГС (см. табл. 2, 4, 5). Проведенные исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость препарата [2, 10, 15, 18–21, 25, 29, 32].

У детей в возрасте 3–14 лет при лечении/профилактике острых и обострении хронических заболеваний полости рта бактериальный топический иммунокорректор применяется в дозе 6 таблеток в день. Таблетки необходимо рассасывать, не разжевывая, с интервалом

**Таблица 4.** Динамика бактериологической санации *S. aureus* после лечения препаратом Имудон [2]

Сроки наблюдения	Возраст, годы	Эрадикация, %	Персистенция, %	Колонизация, %	Реинфицирование, %
После 20-дневного курса лечения	7–10	11,9	5,9	10,4	10,4
	11–14	10,4	11,9	10,4	7,5
	> 14	7,5	1,5	1,5	10,4
	Всего	30,0	19,4	22,4	28,3
Через 3 мес после лечения	7–10	13,4	13,4	4,5	7,5
	11–14	17,9	16,4	1,5	4,5
	> 14	16,4	–	2,9	1,5
	Всего	48,0	29,8	8,9	13,4

**Таблица 5.** Динамика бактериологической санации БГС после 20-дневного курса лечения препаратом Имудон [2]

Возраст, годы	Эрадикация, абс. (%)	Персистенция, абс. (%)	Колонизация, абс. (%)	Реинфицирование, абс. (%)
7–10	2 (12)	6 (35)	–	–
11–14	4 (23,5)	3 (18)	1 (6)	–
> 14	1 (6)	–	–	–
Всего	7 (41)	9 (53)	1 (6)	–

Примечание. БГС —  $\beta$ -гемолитический стрептококк.

3–4 ч. Продолжительность курса лечения при острых заболеваниях — 10 дней, для профилактики обострений хронических заболеваний — 20 дней. Взрослым и подросткам с 14 лет при острых и обострении хронических воспалительных процессов назначают по 8 таблеток, для профилактики обострений хронических воспалительных процессов — по 6 таблеток в день.

### Заключение

Анализ результатов экспериментально-клинических исследований показал целесообразность использования препарата Имудон в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки у ЧБД. Препарат повышает фагоцитарную активность; увеличивает количество лизоцима в слюне; повышает

активность и увеличивает количество иммунокомпетентных клеток, ответственных за выработку антител; активирует и увеличивает количество секреторных иммуноглобулинов; замедляет окислительный метаболизм полиморфноядерных клеток и снижает образование свободных радикалов, уменьшая дегенеративные процессы в тканях. Применение препарата быстро снимает боль; уменьшает гиперемию, отек, гипертермию, нагноение, кровоточивость десен; способствует эпителизации изъязвления; удлиняет сроки ремиссии при хронических свободно-воспалительных процессах. Применение бактериального топического иммунокорректора позволяет добиться как быстрого лечебного, так и длительного противорецидивного эффекта при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Баранов АА., Камаев Н.А. и др. Часто болеющие дети. — Нижний Новгород: НГМА, 2003.
2. Гаращенко Т.И., Гаращенко М.В., Овечкина Н.В., Кац Т.Г. Клинико-иммунологическая эффективность Имудона у часто и длительно болеющих детей с патологией лимфоглоточного кольца // Педиатрия. — 2009; 87 (5).
3. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В. и др. Иммунокорректирующая терапия часто и длительно болеющих детей: Руководство для врачей. — М.: Контимед, 2001.
4. Лупан И.Н., Самарин О.И., Татуревич А.Ю. и др. Инновационный подход к иммунотерапии часто болеющих детей // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (3): 28–31.
5. Намазова Л.С., Ботвиньев В.В., Торшхоева Р.М. и др. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций // Педиатрическая фармакология. — 2005; 2 (1): 3–7.
6. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика: Пособие для врачей. Научно-практическая программа Союза педиатров России / под ред. А.А. Баранова. — М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002.
7. Безрукова И.В. Антимикробная эффективность препарата Имудон при лечении воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. — 2000; 17 (3): 46–47.
8. Сергеев Ю.В., Караулов А.В. Иммунокорректирующая терапия при инфекционных поражениях полости рта // Лечащий врач. — 2000; 4: 54–55.
9. Серегин А. Эффективная защита слизистой оболочки рта // Педиатрия. — 2000; 1: 3–5.
10. Шумский А.В. Применение препарата Имудон при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта. URL: <http://www.dentalsite.ru>
11. Шумский А.В. Иммунопатогенетическая терапия в лечении воспалительных процессов слизистой оболочки полости рта // Пародонтология. — 2005; 4 (37).
12. Шумский А.В. Имудон в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта // Стоматология. — 2000; 79 (6): 53–54.
13. Учайкин В.Ф., Кладова О.В. Опыт применения препарата Имудон у детей с тонзиллофарингитами на фоне ОРВИ // Детские инфекции. — 2005; 1.
14. Дроздова М.В., Тимофеева Г.И., Тырнова Е.В., Рязанцев С.В. Иммунологические аспекты эффективности бактериальных лизатов в терапии хронического тонзиллита у детей // Детские инфекции. — 2010; 4: 54–55.
15. Лучихин Л.А., Мальченко О.В. Эффективность препарата Имудон в лечении больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки // Вестник оториноларингологии. — 2001; 3: 624.
16. Эрдес С.И., Ревякина С.А. Возможности применения иммуномодулирующего препарата на основе смеси лизатов бактерий в педиатрической практике // Вопросы современной педиатрии. — 2010; 9 (6): 46–51.
17. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
18. Рабинович И.М., Рабинович О.Ф. Опыт клинического применения препарата Имудон при лечении заболеваний слизистой оболочки рта // Клиническая стоматология. — 2000; 3: 64–65.
19. Louis J.-P., Bernard C. Role de l'Imudon dans la prophylaxie et le therapeutique des ulcerations muqueuses engendrees par les protheses adjointes // CBTF. — 1983; 209: 12–15.
20. Martin H., Oudot J. Experimentation de l'Imudon dans angines (50 observations) puis dans les pharyngites recidivantes (49 observations) // Cah ORL. — 1978; 13 (b): 533–539.
21. Haguenaer J.-P. Essai clinique de l'Imudon en pathologie pharynge // Cah. ORL. — 1980; 15: 957–959.
22. Максимовский Ю.М., Чиркова Т.Д., Дашкова О.П., Ермакова Е.А. Клинические аспекты применения иммуномодулятора Имудон в комплексном лечении заболеваний пародонта // Стоматология для всех. — 2000; 2: 38.
23. Chairay J.-P. Hygiene et genese des parodontopathies. A propos de la plaque dentaire // Rev. Fr. Odont. Stam. — 1968; 15: 1333–1346.
24. Chambaz H. Etude clinique d'une immunotherapie polyvalente dans le traitement des parodontopathies // Chir. Dent. France. — 1974; 209: 41–44.
25. Елизарова В.М., Дроботько Л.Н., Страхова С.Ю. Имудон в медикаментозной терапии острого герпетического стоматита у детей // Стоматология для всех. — 2000; 3: 11–12.
26. Mazeau G., Yavordios D. Immunotherapie et aphtose. A propos des 52 observations // Gaz. Med. France. — 1975; 82 (22): 2758–2764.
27. Benque E.-P., Jacque E., Andre E. et al. Approche plus objective de la mesure de l'inflammation gingivale. Utilisation d'un appareil de mesure du fluide gingival pour l'evaluation d'une immunotherapie // Inf. Dent. — 1977; 59: 47–54.
28. Daniel A. Action de l'IRS 307 sur la gingivite experimentale chez l'homme // Rev. Inst. Pasteur. (Lyon). — 1981; 14 (Suppl. 1): 105–115.
29. Теплова С.Н., Поздеева А.А. Эффективность использования препарата Имудон у детей с атопическим хейлитом // Здоровый новорожденный. Перинатальные проблемы и прогнозирование: тезисы обл. научно-практической конференции. — Екатеринбург, 2000. — С. 18.
30. Теплова С.Н. Применение препарата Имудон при атопическом хейлите у детей // Сборник науч. трудов IV ежегодной региональной научно-практической конференции «Современные средства и технологии для лечения и иммунореабилитации в педиатрии». — Екатеринбург, 15–16 марта 2001. — С. 18–21.
31. Филатова Т.А., Шарапова К.Г., Сенцова Т.Б. и др. Применение смеси лизатов бактерий в комплексной терапии аллергического хейлита у детей // Вопросы практической педиатрии. — 2010; 5 (5): 137–139.
32. Намазова Л.С., Вознесенская К.Е., Эфендиева К.Е., Торшхоева Р.М. Применение Имудона у детей с острой респираторной инфекцией // Педиатрическая фармакология. — 2003; 1 (3): 54–57.
33. Fabie M., Bardier B., Cadenat H. Etude clinique d'une nouvelle therapeutique des affection buccodentaires // Sem. Hop. Paris. (Thr). — 1975; 51 (5–6): 325–328.

П.Ф. Литвицкий

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

# Патология эндокринной системы: этиология и патогенез эндокринопатий. Расстройства гипоталамо-гипофизарной системы

## Контактная информация:

Литвицкий Петр Францевич, профессор, член-корр РАН, заведующий кафедрой патофизиологии, проректор по международной деятельности Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 2, стр. 1, e-mail: litvicki@mma.ru

Статья поступила: 15.08.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

В первой из лекций по курсу «Эндокринопатии» обсуждаются основные положения эндокринологии; общие причины и ключевые звенья механизмов развития эндокринных форм патологии; этиология и патогенез наиболее частых гипопитуитарных расстройств, их проявления и механизмы; отдельные формы патологии аденогипофиза.

В конце лекции приводятся тесты и ситуационные задачи для оценки уровня усвоения ее материала, а также варианты ответов на них.

**Ключевые слова:** эндокринопатии, гипопитуитаризм, гиперпитуитаризм, акромегалия, несахарный диабет, синдром неадекватной секреции АДГ.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПОНЯТИЙ

Эндокринная система представляет собой совокупность анатомически, гистологически и цитологически дифференцированных структур, вырабатывающих гормоны.

Эндокринные клетки синтезируют и выделяют молекулы гормона непосредственно в жидкие среды организма (кровь, лимфу, межклеточную жидкость, ликвор и другие). В большинстве случаев гормоны синтезируются в анатомически автономных структурах: эндокринных железах, или железах внутренней секреции. К ним относятся гипофиз, эпифиз (шишковидная железа), щитовидная железа, околощитовидные железы, надпочечники (рис. 1).

Ряд гормонов продуцируется совокупностью клеток или отдельными клетками, не организованными анатомически в виде железы. Эти клетки находятся в самых

различных тканях и органах (см. рис. 1). К ним относят нейросекреторные клетки гипоталамуса, эндокринные клетки островков Лангерганса поджелудочной железы ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  клетки), эндокринные клетки ЖКТ (продуцирующие гастрин, глюкагон, мотилин, секретин, соматостатин, холецистокинин, гастрин-релизинг гормон), интерстициальные клетки почек (вырабатывающие  $\text{PGE}_2$  и эритропоэтин), интерстициальные клетки Лейдига яичка (продуцирующие андрогены), фолликулярные клетки яичника (образующие эстрадиол, эстрон, эстриол,  $\text{Pg}$ ) и его желтое тело (продуцирующее прогестерон и эстрогены), кардиомиоциты правого предсердия (синтезируют атриопептин: натрийуретический фактор), эндокринные клетки легких (продуцирующие кальцитонин, бомбесин, простагландины, лейцин-энкефалин), эпителиальные

P.F. Litvitskiy

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

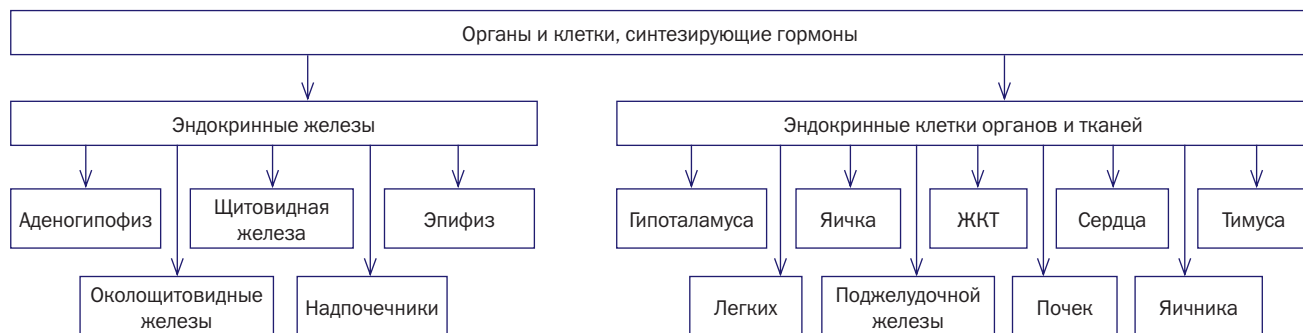
## Pathology of endocrine system: etiology and pathogenesis of endocrinopathies. Disorders of hypothalamohypophysial system

The first lecture in the course «Endocrinopathies» discusses main rules of endocrinology, main causes and key stages of endocrine pathology development, etiology and pathogenesis of the most frequent hypophysial disorders with their symptoms and mechanisms, and several types of adenohypophysial pathology. Author gives some tests and situational tasks for the evaluation of the level of knowledge, and the answers to the tests.

**Key words:** endocrinopathy, hypopituitarism, hyperpituitarism, acromegalia, diabetes insipidus, syndrome of inadequate secretion of ADH.



**Рис. 1.** Органы и клетки, синтезирующие гормоны



клетки вилочковой железы (тимуса), вырабатывающие пептидные гормоны — тимопоэтин и тимозины.

**Термином «гормон»** обозначают секретируемое эндокринными клетками во внутреннюю среду организма биологически активное вещество (БАВ), взаимодействующее с рецепторами клеток-мишеней и изменяющее их функционирование.

Химическая структура гормонов различна. Основные их классы являются:

- олигопептидами (например, нейропептиды);
- полипептидами (например, инсулин);
- гликопротеинами (например, тиреотропный гормон — ТТГ);
- стероидами (например, альдостерон и кортизол);
- производными тирозина (например, йодсодержащие гормоны щитовидной железы: трийодтиронин:  $T_3$  и тироксин:  $T_4$ );
- эйкозаноидами (например, Пг и простаглицлины).

**Рецептор гормона:** белковая молекула, расположенная на поверхности цитолеммы, в цитоплазме или в ядре, которая специфически взаимодействует с определенным гормоном и передает сигнал вторым посредникам.

#### Варианты воздействия гормонов на клетки-мишени

В зависимости от расстояния от клетки-продуцента гормона до клетки-мишени выделяют эндокринный, паракринный и аутокринный варианты регуляции.

**Эндокринный или дистантный механизм регуляции** заключается в секреции гормона непосредственно во внутреннюю среду организма. При этом клетки-мишени могут отстоять от эндокринной клетки сколь угодно далеко. Пример: реализация эффектов гормонов, поступающих непосредственно в кровоток.

**Паракринный вариант регуляции** означает, что клетка — продуцент биологически активного вещества и клетка-мишень расположены рядом. Молекулы гормона достигают клетки путем диффузии в интерстициальное пространство. Например, в париетальных клетках желез желудка секрецию  $H^+$  стимулируют гастрин и гистамин, а подавляют соматостатин и Пг, секретируемые рядом расположенными клетками.

**Аутокринный механизм регуляции** подразумевает, что клетка — продуцент гормона имеет рецепторы к этому гормону (т.е. клетка-продуцент гормона является его мишенью). Примеры: эндотелины, вырабатываемые клетками эндотелия, воздействуют на эти же эндотелиальные клетки; Т лимфоциты, секретирующие интерлей-

кины, имеют рецепторы к разным гомонам, в том числе и к интерлейкинам.

#### Механизмы нейроэндокринной регуляции

Функция эндокринной системы, как правило, тесно связана с нервной деятельностью. В связи с этим сложилось представление о нейроэндокринной регуляции. В общем виде речь идет о сочетанной деятельности корковых и подкорковых нервных структур, эндокринных клеток и их мишеней, осуществляющей регуляцию конкретных функций организма. В результате формируется несколько контуров саморегуляции.

#### ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ И ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ ЭНДОКРИННЫХ РАССТРОЙСТВ

##### Общие звенья патогенеза эндокринных расстройств

Выделяют три основных инициальных («стартовых») варианта развития эндокринопатий:

- центрогенный;
- первично железистый;
- постжелезистый.

**Центрогенное инициальное звено патогенеза эндокринных форм патологии.** В его основе: нарушение механизмов нейрогуморальной регуляции желез внутренней секреции со стороны нейронов коры большого мозга и/или гипоталамо-гипофизарной системы.

Как правило, центрогенное звено патогенеза эндокринопатий является следствием расстройств функций коры головного мозга, гипоталамуса, аденогипофиза, нейрогипофиза.

Причины инициации центрогенного звена патогенеза эндокринных расстройств различны:

- на уровне коры большого мозга:
  - дефекты развития и органические повреждения головного мозга (чаще в результате кровоизлияния, роста опухолей, образования гранулем, травм);
  - действие токсинов и инфекционных агентов (например, этанола, наркотиков, микробных эндотоксинами);
  - нарушения высшей нервной деятельности (как правило, невротические состояния, затянувшиеся стресс-реакции, психозы).
- На уровне гипоталамуса и гипофиза:
  - генные дефекты клеток гипоталамуса и/или гипофиза (мутации генов либеринов, статинов, адено- и нейрогипофизарных гормонов, а также ферментов синтеза этих БАВ);

- прямое повреждение гипоталамуса и/или гипофиза (например, при росте и/или распаде опухоли, кровоизлияниях, сотрясении, сдавлении);
- воздействие на гипофиз и гипоталамус токсичных веществ экзо- и/или эндогенного происхождения инфекционной либо неинфекционной природы (например, этанола, столбнячного токсина, нейротропных лекарственных средств).

Расстройства функций коры головного мозга и гипоталамо-гипофизарной системы приводят к нарушениям синтеза нейrogормонов гипоталамуса (либеринов, статинов, антидиуретического гормона — АДГ), а также тропных гормонов аденогипофиза. Это, в свою очередь, вызывает расстройства функций желез и клеток внутренней секреции, регулируемых тропными гормонами аденогипофиза.

**Первично-железистое инициальное звено патогенеза эндокринных расстройств.** Они вызваны расстройствами синтеза и/или инкреции в интерстиций и/или крови гормонов эндокринными железами и отдельными эндокринными клеткам (рис. 2).

**Постжелезистые инициальные звенья патогенеза эндокринопатий** обусловлены различными нарушениями: транспорта гормона, его рецепции, пострецепторных процессов в клетке-мишени.

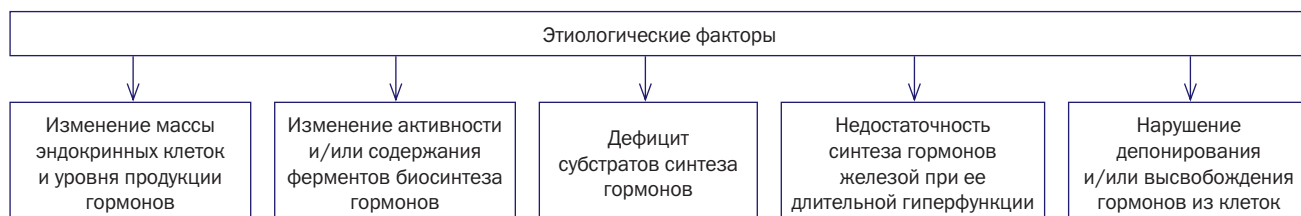
Наиболее клинически значимые варианты постжелезистых эндокринопатий приведены на рис. 3. К ним относят:

- *транспортный вариант патогенеза постжелезистых эндокринопатий*, который заключается в чрезмерном снижении или повышении связывания гормонов с их транспортными белками (наиболее часто с альбуминами). В результате уменьшается или возрастает уровень свободного, активного гормона (например, инсулина, кортизола, йодсодержащих гормонов щитовидной железы);
- *«контргормональный» вариант патогенеза постжелезистых эндокринопатий.* Этот вариант имеет несколько путей (каждый из которых приводит к снижению или устранению эффектов гормонов):
  - чрезмерная связь гормонов с транспортными белками; не связанные с белками гормоны быстро

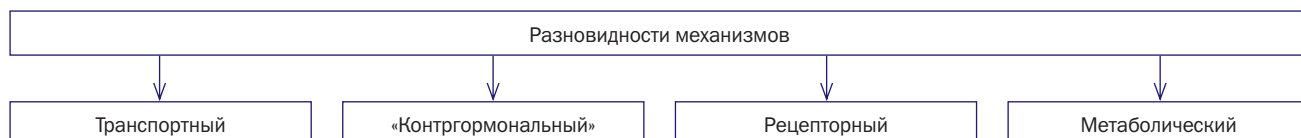
инактивируются в крови, что проявляется недостаточностью его эффектов;

- высокий уровень иммуноглобулинов к гормонам; например, выделены «антигормональные» антитела к инсулину, адренокортикотропному (АКТГ), соматотропному гормонам (СТГ);
- повышенное содержание ферментов, разрушающих гормоны: например, увеличение уровня инсулиназы, глутатионредуктазы или глутатионтрансферазы приводит к ускоренному разрушению инсулина, а моноаминоксидазы и/или катехол-ометилтрансферазы — адреналина;
- изменение конформации молекул гормонов; это наблюдается, например, в условиях выраженного ацидоза в клетках и интерстициальной жидкости или взаимодействия с гормонами токсинов, солей тяжелых металлов, свободных радикалов;
- действие гормонов-антагонистов: например, избыток в крови катехоламинов, кортизола, глюкагона, СТГ, тиреоидных гормонов противодействует реализации эффектов инсулина;
- *рецепторный (реактивный) вариант патогенеза постжелезистых эндокринопатий*, который заключается в нарушении взаимодействия гормона с его рецептором. Выделяют несколько разновидностей этого механизма:
  - изменение числа рецепторов к гормону (их увеличение или уменьшение);
  - нарушение нормального соотношения высоко- и низкоаффинных рецепторов к гормону;
  - образование противорецепторных антител (например, к рецепторам инсулина или ТТГ);
  - блокада рецепторов к гормонам негормональными лигандами, имеющими структуры, сходные с фрагментом молекулы гормона; описано в отношении рецепторов инсулина, инсулиноподобных факторов роста, тиреоидных гормонов;
  - перекрестный эффект гормона (например, СТГ может активировать рецепторы пролактина, в результате чего развивается галакторея);
- *метаболический вариант патогенеза постжелезистых эндокринопатий.* Этот механизм заключается в раз-

**Рис. 2.** Типовые механизмы развития первично-железистых эндокринопатий



**Рис. 3.** Типовые механизмы развития постжелезистых эндокринопатий



нообразных нарушениях метаболизма гормонов. Наиболее часто наблюдаются:

- расстройства катаболизма гормона (например, инсулина или стероидных гормонов в гепатоцитах (при этом торможение разрушения глюкокортикоидов приводит к подавлению синтеза АКТГ);
- чрезмерное дейодирование тироксина (например, дейодирование наружного кольца тироксина, частично происходящее в щитовидной железе, начинается осуществляться преимущественно в печени, что приводит к образованию более активного гормона трийодтиронина и развитию гипертиреоидного состояния; дейодирование внутреннего кольца тироксина происходит в клетках щитовидной железы, в печени и частично — в почках. В результате образуется т.н. реверсивный  $rT_3$  [от англ. reverse], имеющий низкую физиологическую активность, что обуславливает развитие гипотиреоидного состояния).

Причиной большинства эндокринопатий является дефицит определенного гормона и/или его эффекта. Это лежит в основе одного из эффективных принципов лечения таких заболеваний — заместительной гормональной терапии.

## НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

Гипоталамо-гипофизарная система включает:

- *перикарионы секреторных нейронов гипоталамуса* (они синтезируют рилизинг-гормоны или либерины, антидиуретический гормон, окситоцин, нейрофизины, орексины);
- *гипоталамо-гипофизарный тракт* (он обеспечивает транспорт гормонов по аксонам нейросекреторных нейронов);
- *аксо-вазальные синапсы* (участвуют в инкреции АДГ и окситоцина в капилляры задней доли гипофиза, инкреции либеринов в капилляры срединного возвышения);
- *переднюю долю гипофиза* (она имеет эпителиальное происхождение; вместе с туберальной и промежуточной долями образует аденогипофиз, осуществляет синтез тропных гормонов и экспрессию гена проопиомеланокортина);

- *портальную систему кровотока между срединным возвышением и передней долей гипофиза.*

## ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ ГИПОФИЗА

**Типовые формы патологии аденогипофиза.** Основные критерии дифференцировки типовых расстройств аденогипофиза представлены на рис. 4. К числу основных критериев относят:

- *Уровень продукции гормона* (определяют по его содержанию в жидкостях организма) и/или по выраженности его эффектов.

По этому критерию различают:

- гипофункциональные состояния (гипопитуитаризм);
- гиперфункциональные состояния (гиперпитуитаризм).

- *Масштаб поражения аденогипофиза и характер расстройств в организме.*

По этому признаку выделяют:

- тотальный гипер- и гипопитуитаризм (нарушение продукции и/или эффектов действия всех гормонов аденогипофиза);
- парциальный гипер- и гипопитуитаризм (расстройство синтеза и/или эффектов одного гормона аденогипофиза);
- субтотальный (расстройство синтеза и/или эффектов нескольких гормонов аденогипофиза) гипер- и гипопитуитаризм.

- *Время возникновения эндокринопатии в онтогенезе.*

В связи с этим дифференцируют:

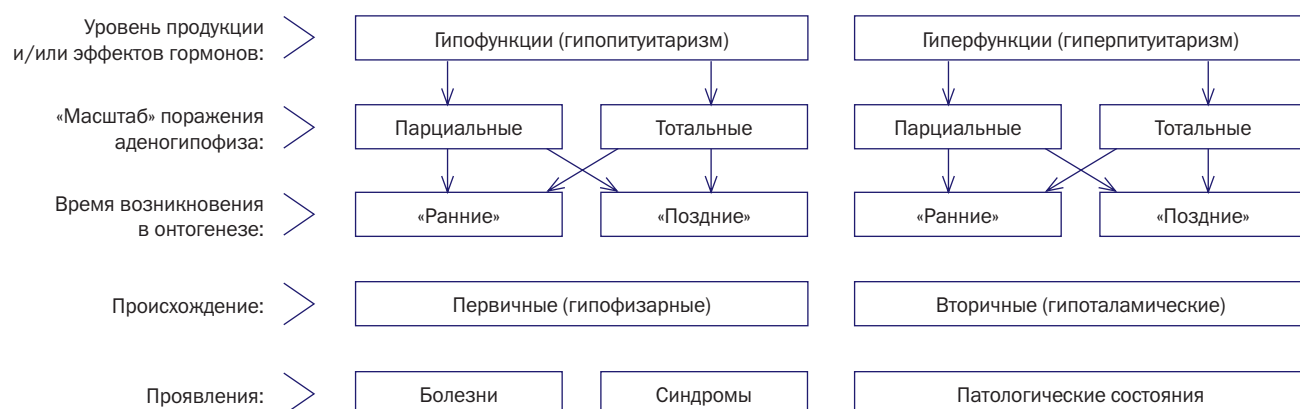
- «ранние» формы эндокринопатий (выявляются до завершения периода полового созревания);
- «поздние» их формы (развиваются после завершения периода полового созревания).

- *Происхождение эндокринопатий.*

По этому признаку выделяют:

- первичные их формы (гипофизарные, т.е. вызванные прямым повреждением самого аденогипофиза);
- вторичные (гипоталамические: нейрогенные, центрогенные, т.е. те, которые обусловлены нарушением церебропитуитарного звена механизма нейроэндокринной регуляции).

Рис. 4. Типовые формы гипофизарных эндокринопатий



- *Проявления эндокринных форм патологии* (клинические, биохимические и др.). По этому критерию выделяют конкретные болезни, синдромы, патологические состояния (например, болезнь Иценко–Кушинга, синдром гипопитарного ожирения, гиперпролактинемия, гипопитарная кахексия: болезнь Симмондса).

### ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ ПАТОЛОГИИ АДЕНОГИПОФИЗА

Большинство нозологических форм аденогипофиза характеризуется либо гипер- либо гипопитуитаризмом.

### ГИПОПИТУИТАРИЗМ

**Гипопитуитаризм:** типовая форма патологии аденогипофиза, характеризующаяся недостаточностью содержания и/или эффектов одного либо нескольких его гормонов.

Наиболее частые причины гипопитуитаризма приведены на рис. 5. К ним относят:

- *разрушение клеток аденогипофиза* (полное или частичное): например, новообразованиями (злокачественными, доброкачественными, метастазами других опухолей); множественными кистами; при хирургических вмешательствах (например, при удалении аденомы или кисты гипофиза); вследствие облучения аденогипофиза (например, при радиотерапии рядом расположенных опухолей или новообразований самого аденогипофиза); в результате реакций иммунной аутоагрессии (например, лимфоцитарный аутоагрессивный гипопизит);
- *кровоизлияния в ткань гипофиза* (например, у пациентов с артериальной гипертензией или в результате травмы);
- *ишемию и некроз гипофиза* (например, после большой кровопотери);
- *врожденные пороки развития аденогипофиза* (аплазия гипофиза, энцефалоцеле основания мозга и др.);
- *генетические дефекты дифференцировки отдельных клонов клеток аденогипофиза* (они приводят к нарушению образования СТГ, гонадотропных гормонов и ТТГ);
- *воспалительные процессы в гипофизе* (например, при туберкулезе или сифилисе);
- *гипотрофию и/или гипоплазию аденогипофиза* (синдром «пустого турецкого седла»);

**Виды гипопитуитаризма.** Основные виды недостаточности аденогипофиза представлены на рис. 6.

**Парциальный гипопитуитаризм.** «Чистых» парциальных форм недостаточности аденогипофиза обычно не встречается. У пациентов доминируют признаки недостаточности одного из гормонов аденогипофиза, сочетающиеся с дефицитом эффектов других. Наиболее часто в клинической практике выявляются:

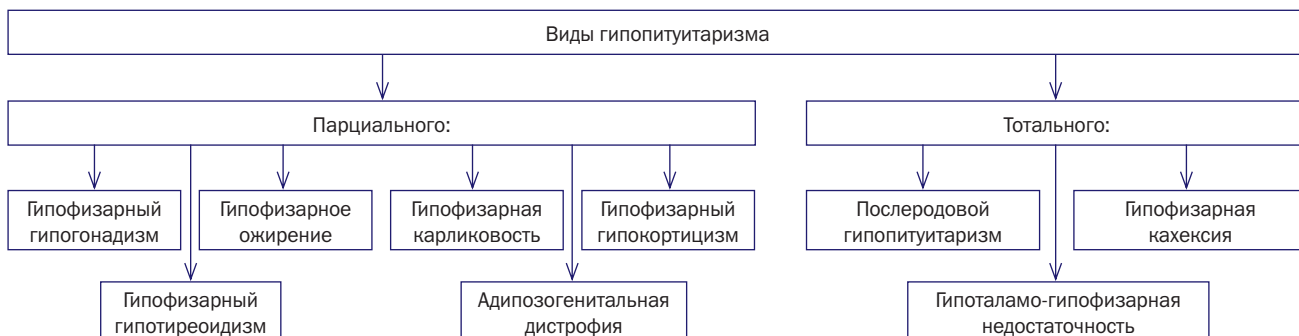
- *гипофизарная карликовость* (гипофизарный нанизм, микросомия, наносомия). Она развивается при дефиците СТГ и/или соматотропина;
- *гипофизарный гипогонадизм* (гипофизарный евнухоидизм) наблюдается при дефиците и/или дефектах фолликулостимулирующего гормона, лютропина и их рецепторов;
- *гипофизарное (нейроэндокринное) ожирение*;
- *нарушения половой дифференцировки*;
- *пангипопитуитаризм.* Понятие «тотальный гипопитуитаризм (пангипопитуитаризм)» применяют при повреждении более 75–90% паренхимы аденогипофиза. Примеры этой патологии: послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шеана) и гипофизарная кахексия (болезнь Симмондса).

**Проявления и механизмы гипопитуитаризма.** Гипопитуитарные синдромы клинически весьма вариабельны, зависят от масштаба и степени поражения гипофиза, основной патологии и многих других факторов.

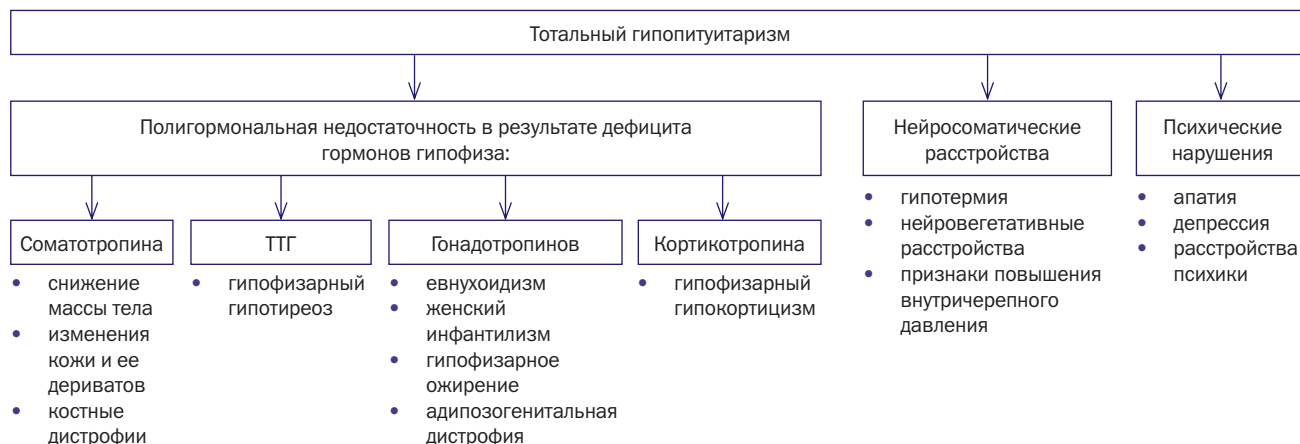
Рис. 5. Наиболее частые причины недостаточности аденогипофиза (гипопитуитаризма)



Рис. 6. Наиболее частые виды недостаточности аденогипофиза (гипопитуитаризма)





**Рис. 7.** Основные проявления тотального гипопитуитаризма

Как правило, имеются три группы признаков гипопитуитаризма (рис. 7):

- полигормональной недостаточности;
- нейросоматических расстройств;
- психических нарушений.

**Признаки полигормональной недостаточности** являются результатом дефицита и/или дефекта структуры конкретных гормонов аденогипофиза.

**СТГ-недостаточность** проявляется:

- прогрессирующей потерей массы тела (в среднем 2–6 кг в месяц, в тяжелых случаях — до 25–30 кг);
- изменениями кожи и ее производных (сухость, морщинистость кожи, ломкость волос и ногтей);
- дистрофическими и дегенеративными изменениями костной ткани (декальцификация, остеопороз, повышенная ломкость, выпадение зубов).

**ТТГ-дефицит** характеризуется появлением признаков гипотиреоза:

- вялости, апатии, гиподинамии;
- снижения интеллекта;
- низкой физической активности;
- дистрофических изменений в органах.

**Недостаточность гонадотропинов** проявляется симптомами евнухоидизма и инфантилизма:

- атрофией внутренних и наружных половых органов;
- инволюцией характерных половых признаков (у женщин — молочных желез; у мужчин — яичек, предстательной железы, пениса; у тех и других — исчезновение характерного оволосения; утрата полового чувства, снижение половой потенции; отсутствие лактации и восстановления менструации у женщин при развитии синдрома после родов).

**Дефицит АКТГ** приводит к развитию гипофизарного гипокортицизма, проявляющегося дефицитом эффектов глюко- и минералокортикоидов, а также андрогенных стероидов. Для гипокортицизма характерны:

- общая слабость;
- мышечная гипотония, гиподинамия;
- снижение резистентности организма к возбудителям инфекций;
- артериальная гипотензия;
- гипогликемия на фоне относительного гиперинсулинизма;

- диспептические расстройства (отсутствие аппетита, тошнота и рвота, боли в животе в связи со спазмом ГМК кишечной трубки).

**Нейросоматические расстройства** характеризуются признаками поражения ядер гипоталамуса:

- гипотермией;
- вегетативными нарушениями (преобладающей гипогликемией, полиурией, гипотензивными реакциями, коллапсами, тетаническими судорогами и др.);
- ограничением полей зрения, снижением остроты зрения;
- головными болями. Три последних проявления вызваны повышением внутричерепного давления (например, при внутричерепном росте новообразований или кровоизлияниях).

**Психические нарушения** наблюдаются при всех указанных выше разновидностях гипоталамо-гипофизарной недостаточности. Чаще всего они характеризуются:

- апатией и безучастным отношением к происходящему вокруг;
- депрессией;
- снижением эмоционального уровня оценки событий;
- психическими расстройствами (например, галлюцинациями, параноидным психозом).

Конкретные виды гипопитуитаризма будут рассмотрены в разделах, посвященных характеристике форм патологии соответствующих «периферических» эндокринных желез, регулируемых гормонами аденогипофиза.

## ГИПЕРПИТУИТАРИЗМ

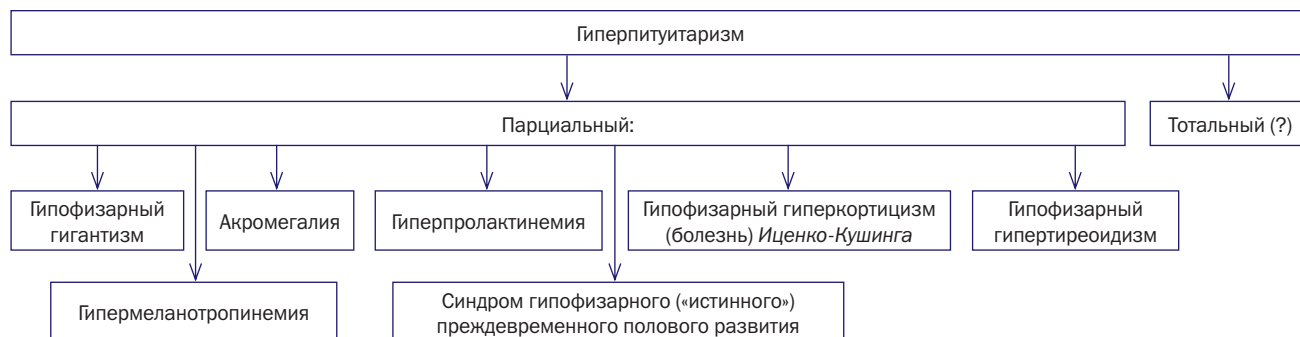
**Гиперпитуитаризм:** типовая форма патологии аденогипофиза, характеризующаяся избытком содержания и/или эффектов одного либо более его гормонов.

Наиболее частыми причинами гиперпитуитаризма являются:

- **аденома передней доли гипофиза** (в большинстве случаев гиперпитуитаризма);
- **злокачественные опухоли аденогипофиза**;
- **патология гипоталамуса** (сопровождающаяся гиперпродукцией либеринов и/или гипопродукцией статинов).

**Виды гиперпитуитаризма.** Гиперпитуитаризм характеризуется, как правило, парциальной патологией (рис. 8). В практике врача (в т.ч. — педиатра) наиболее часто встречаются следующие:

**Рис. 8.** Наиболее частые виды гиперпитуитаризма



### ГИПОФИЗАРНЫЙ ГИГАНТИЗМ ИЛИ МАКРОСОМИЯ

Чрезмерное увеличение роста, размеров тела и внутренних органов; по времени возникновения в онтогенезе является ранней формой эндокринопатии.

Инициальные звенья патогенеза гипофизарного гигантизма:

- *центрогенные* (результат поражений нейронов коры и/или гипоталамуса, приводящих к гиперпродукции соматолиберина и СТГ и/или снижению выработки соматостатина);
- *первично-железистые* (гипофизарное; следствие повышенного синтеза СТГ ацидофильными клетками аденогипофиза);
- *постжелезистые* (среди них наиболее часто встречается рецепторный, обусловленный повышенной чувствительностью рецепторов тканей и органов к СТГ).

Наиболее частые проявления гипофизарного гигантизма и их механизмы представлены на рис. 9. К ним относятся:

- *увеличение роста, превышающее норму* (обычно, выше 200 см у мужчин и 190 см у женщин). Описаны случаи роста 190 см в 10 лет и 250 см — в 18 лет. Причина: интенсивное эпифизарное и периостальное увеличение размера костей (главным образом линейного) под действием СТГ;
- *несоответствие величины и массы внутренних органов размерам тела* (чаще: органы также увеличены — спланхномегалия; реже: относительно уменьшены в сравнении со значительно возросшим ростом). В связи с этим возможно развитие функциональной недостаточности отдельных органов (например, сердца и печени). Причина: разная чувствительность рецепторов клеток, органов и тканей к СТГ. В органах с высокой чувствительностью интенсивно гипертрофируется паренхима и фиброзная ткань;
- *непропорциональное развитие мышц* (при возникновении заболевания степень развития мышц обычно соответствует размерам тела; затем начинает отставать: развивается слабость мышц, их гипотония, нередко гипотрофия; при физической нагрузке насту-

пает быстрое утомление). Причины: дегенеративные изменения миофибрилл, разрастание соединительной ткани;

- *гипергликемия, нередко СД*. Причина: прямое гипергликемизирующее действие СТГ и развитие относительного или абсолютного гипоинсулинизма на фоне повышенного уровня СТГ;
- *гипогенитализм*. Характеризуется недоразвитием внутренних и внешних половых органов, нередко бесплодием. Причина: недостаточность синтеза и/или эффектов гонадотропинов;
- *психические расстройства* (эмоциональная неустойчивость, раздражительность, нарушение сна, снижение умственной работоспособности, психастения). Причины: поражение нейронов коры и подкорковых центров, определяющих эмоциональное состояние индивида; длительная негативная стресс-реакция, вызванная у пациента фактом заболеванием; гипертиреоз, который нередко сочетается с гигантизмом.

### АКРОМЕГАЛИЯ

Акромегалия (от гр. *akros* — крайний, отдаленный, *tegas* — огромный): диспропорциональное увеличение размера отдельных частей тела (чаще кистей рук, стоп, внутренних органов), сочетающееся с существенными нарушениями жизнедеятельности организма. По времени возникновения в онтогенезе: поздняя форма эндокринопатии. Она развивается после завершения окостенения эпифизарных хрящей.

Причина акромегалии: повышение уровня и/или эффектов СТГ.

Основные проявления акромегалии и их механизмы представлены на рис. 10. Они включают:

- *увеличение размеров кистей и стоп* (за счет периостального роста костей, стимулируемого СТГ);
- *огрубение черт лица* (увеличение нижней челюсти, носа, надбровных дуг, скул; формирование толстых кожных складок);

**Рис. 9.** Основные проявления гипофизарного гигантизма

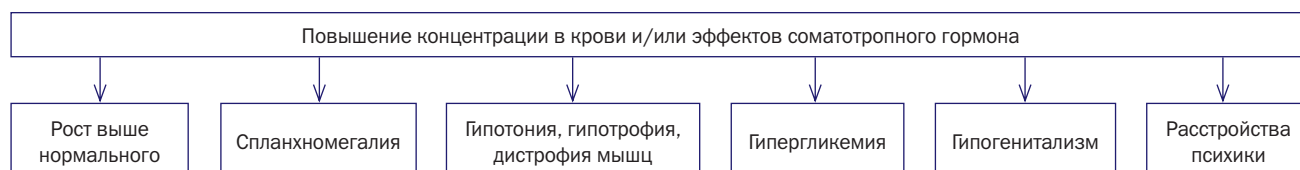
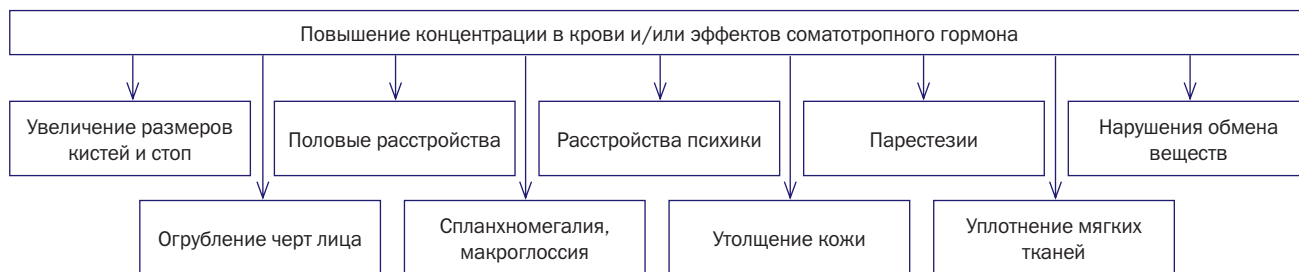


Рис. 10. Проявления акромегалии



- *увеличение размеров внутренних органов* (сердца, легких, печени, почек, селезенки); на раннем этапе болезни функция их адекватна, но постепенно развиваются признаки полиорганной недостаточности, сочетающиеся с гиперплазией элементов соединительной ткани;
- *утолщение кожи, уплотнение мягких тканей* (в связи с разрастанием их соединительнотканых элементов);
- *увеличение языка (макроглоссия)* с отпечатками зубов на нем;
- *расстройства обмена веществ*:
  - углеводного (характеризуются стойкой гипергликемией (более чем у 50% пациентов) и нередко — СД (примерно у 10% пациентов);
  - жирового (проявляются повышением в крови уровня холестерина, лецитина, кетоновых тел, ЛП, внутрижелудочковым кровоизлиянием. Причина: липолитическое, анаболическое, контринсулярное действие избытка СТГ;
- *половые расстройства* (снижение полового влечения, импотенция; у женщин — дисменорея и нередко галакторея). Причины: недостаточность синтеза и/или эффектов гонадотропинов, при галакторее — гиперсекреция пролактина;
- *парестезии*, особенно в области кистей и стоп (акропарестезии). Механизмы: сдавление нервных стволов, проходящих в костных каналах или углублениях, в связи с периостальным утолщением костей, гипертрофией и уплотнением мягких тканей.

### СИНДРОМ ГИПОФИЗАРНОГО ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Характеризуется появлением отдельных или всех вторичных половых признаков, в некоторых случаях наступлением половой зрелости (у девочек до 8-, у мальчиков до 9-летнего возраста). Причина синдрома: преждевременная секреция гонадолиберина или гиперсекреция гонадотропинов.

Другие виды гиперпитуитаризма будут рассмотрены в разделах, посвященных характеристике форм патологии соответствующих «периферических» эндокринных желез, регулируемых гормонами аденогипофиза.

### ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ НЕЙРОГИПОФИЗА

Патологии нейрогипофиза приводят к нарушениям водного баланса в результате АДГ-эндокринопатий (недостаточности или избыточности эффектов АДГ).

К ним относятся центральные формы несахарного диабета (недостаточность эффектов АДГ) и синдром неадекватной секреции АДГ (избыточность эффектов АДГ).

#### Несахарный диабет

Несахарный диабет (несахарное мочеизнурение) развивается в результате недостаточности эффектов АДГ.

**Патогенез несахарного диабета.** Инициальные и ключевые звенья патогенеза представлены на рис. 11.

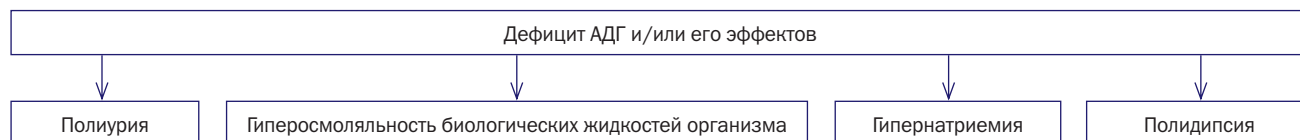
**Основные проявления несахарного диабета и их механизмы** приведены на рис. 12. К ним относятся:

- *полиурия*. Суточный диурез при несахарном диабете составляет обычно 3–15 л, иногда до 20–30 л. При этом моча имеет очень низкую осмоляльность. Полиурия является результатом недостаточности эффектов АДГ, обуславливающей снижение реабсорбции жидкости в дистальных отделах канальцев почек; это, в свою очередь, приводит к выведению почками большого количества неконцентрированной мочи (относительная плотность всех порций равна обычно 1,000–1,005);
- *гиперосмоляльность плазмы крови* (более 290 мосм/кг  $H_2O$ ), *внутриклеточной и других биологических жидкостей*. Это приводит к повышению фильтрации жидкости в клубочках почек при нормальной реабсорбции ионов, неорганических и органических соединений, гипогидратации клеток и тканей;

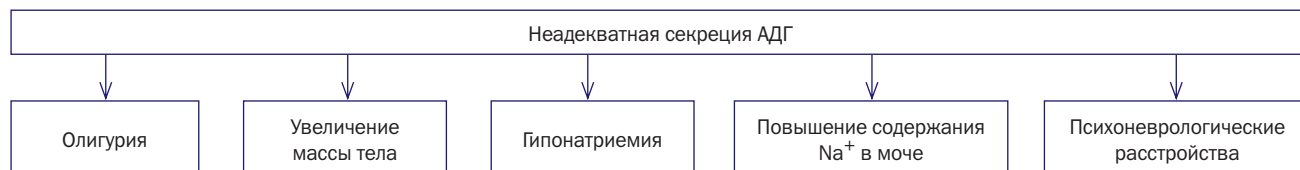
Рис. 11. Основные звенья патогенеза несахарного диабета



**Рис. 12.** Основные проявления несахарного диабета



**Рис. 13.** Основные проявления синдрома неадекватной секреции АДГ



- **гемоконцентрация.** Обусловлена полиурией;
- **гипернатриемия.** Она вызвана активацией выработки, высвобождения и эффектов альдостерона в условиях нарастающей значительной гипогидратации организма и развития гиповолемии; это ведет к увеличению реабсорбции  $\text{Na}^+$  в почках и увеличению его содержания в плазме крови;
- **полидипсия** (повышенное потребление жидкости, обусловленное патологически усиленной жаждой). Количество выпиваемой пациентами жидкости колеблется от 3 до 15, иногда 30 л в сутки. При отсутствии возможности восполнения утраты жидкости развивается угрожающая жизни гиперосмоляльная гипогидратация организма. Механизм полидипсии связан с активацией нейронов центра жажды гипоталамуса вследствие гиперосмоляльности плазмы крови и гипогидратации клеток организма. Известно, что дефицит уже 1–2% воды в организме формирует ощущение жажды, особенно при гиперосмоляльности крови.

### СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АДГ

Синдром неадекватной секреции АДГ (СНСАДГ) возникает вследствие избыточности эффектов АДГ. Он характеризуется развитием олигурии и отеков.

**Патогенез СНСАДГ.** Ведущую роль в развитии синдрома играют два взаимосвязанных инициальных звена: центрoгенное и первично-железистое.

**Центрогенное звено патогенеза СНСАДГ** характеризуется нейрогенной корково-подкорковой стимуляцией образования АДГ в гипоталамусе и его транспорта в нейрoгипoфиз.

**Первично железистое звено** имеет два варианта: связанное с избыточной продукцией и нейросекрецией АДГ нейронами гипоталамуса и обусловленное эктопической

секрецией гормона (например, мелкоклеточными карциномами легких).

Проявления СНСАДГ и их механизмы представлены на рис. 13. К числу основных относятся следующие:

#### Олигурия

**Механизм развития олигурии:** значительная активация реабсорбции жидкости в дистальных отделах почечных канальцев под влиянием АДГ; АДГ, взаимодействуя с  $\text{V}_2$ -рецепторами эпителия дистальных отделов канальцев и собирательных трубочек почек, обуславливает образование цАМФ, встраивание водных каналов в цитолемму и торможение экскреции жидкости. Это и приводит к увеличению реабсорбции воды и снижению диуреза.

#### Нарастание массы тела

**Механизм:** задержка жидкости в организме (в клетках и сосудистом русле). Важно, что отеки при этом не развиваются в связи с уменьшением  $[\text{Na}^+]$  в интерстиции.

#### Гипонатриемия

Считается кардинальным признаком синдрома.  $[\text{Na}^+]$  снижается до 130–135 мэкв/л, а осмоляльность плазмы — до 270 носмоль/кг. **Механизм:** гипергидратация организма, вызванная олигурией, в сочетании с гипervолемией.

#### Повышение содержания натрия в моче

Обычно более 20 мэкв/л. **Механизм:** гипергидратация организма, стимулирующая экскрецию  $\text{Na}^+$  почками.

#### Психоневрологические расстройства

Характеризуются апатией, вялостью, нарушением сознания, нередко судорогами. **Механизм:** набухание нейронов мозга, что характерно для состояния так называемого «водного отравления».

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий П.Ф. Патoфизиология. 3-е изд. — М: ГЭОТАР-Медиа. — 2006; 2: 315–331.
2. Gould B. Pathophysiology for the Health Profession. — 3th Ed. Elsevier, 2006. — P. 612–617.
3. Kumar P., Klark M. Clinical medicin. — 5 Ed. W.B. Saunders, 2004. — P. 999–1068.

4. McCance K., Huentner S. Pathophysiology. The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. — 5th Ed. Elsevier. — 2006. — P. 655–734.
5. Copstead L-E., Banasik J. Pathophysiology. — 4th Ed. Elsevier. — 2010; 1: 904–926.



**КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ**

к лекции «Патология эндокринной системы: этиология и патогенез эндокринопатий. Расстройства гипоталамо-гипофизарной системы»

**ТЕМА: ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЭНДОКРИННЫХ РАССТРОЙСТВ**

**1. К патологии центральных механизмов регуляции деятельности эндокринных желез относят: (3<sup>х</sup>)**

- 1) инактивацию и нарушение метаболизма гормонов в периферических тканях
- 2) изменения гормональных рецепторов в клетках-мишенях
- 3) нарушение обратной связи между эндокринной железой и гипоталамусом
- 4) изменение конформации молекул гормонов
- 5) нарушения баланса либеринов и статинов в гипоталамусе
- 6) нарушение связей между лимбической системой и гипоталамусом

**2. К периферическим (внежелезистым) механизмам изменения активности гормонов относят: (4)**

- 1) дефицит субстратов для синтеза гормонов
- 2) нарушения баланса либеринов и статинов в гипоталамусе
- 3) нарушение обратной связи между эндокринной железой и гипоталамусом
- 4) нарушения связывания гормонов с транспортными белками крови
- 5) изменения гормональных рецепторов в клетках-мишенях
- 6) инактивацию и нарушение метаболизма гормонов в периферических тканях

**3. Нарушения синтеза и секреции гормонов при гипофункции эндокринной железы развиваются вследствие: (3)**

- 1) уменьшения массы паренхимы железы (атрофия)
- 2) увеличения массы железистого эпителия (гиперплазия)
- 3) недостаточности ферментов и кофакторов синтеза гормонов
- 4) активации ферментов синтеза гормонов
- 5) блокады механизмов депонирования и секреции гормонов

**4. С внутриклеточными рецепторами клеток-мишеней взаимодействуют: (3)**

- 1)  $T_3$ ,  $T_4$
- 2) окситоцин
- 3) эстрогены, андрогены
- 4) глюкокортикоиды
- 5) адреналин
- 6) глюкагон

**5. С рецепторами плазматической мембраны клеток взаимодействуют:**

- 1)  $T_3$ ,  $T_4$
- 2) адреналин
- 3) эстрогены, андрогены
- 4) глюкагон
- 5) глюкокортикоиды
- 6) ТТГ

- 7) пролактин
- 8) АКТГ

**6. Гиперпигментация кожи является результатом гиперпродукции: (3)**

- 1) СТГ
- 2) кортиколиберина
- 3) меланотропина
- 4) АКТГ
- 5) пролактина
- 6) ТТГ

**7. При длительном повышении уровня гормона в крови чувствительность клеток-мишеней к нему: (1)**

- 1) повышается
- 2) понижается
- 3) не изменяется

**8. После резкой отмены длительной терапии кортикостероидами в организме может возникнуть недостаточность следующих гормонов: (2)**

- 1) ПТГ
- 2) кортизола
- 3) адреналина
- 4) норадреналина
- 5) АКТГ
- 6)  $T_3$
- 7) АДГ

**9. Низкорослость может быть обусловлена дефицитом в организме: (5)**

- 1) СТГ
- 2)  $T_4$
- 3) соматокрина
- 4) соматостатина
- 5) инсулиноподобного фактора роста
- 6) тестостерона
- 7) АКТГ
- 8) ФСГ

**10. При блокаде механизма отрицательной обратной связи между периферической железой и гипоталамусом усиливается секреция гормонов: (4)**

- 1)  $T_3$ ,  $T_4$
- 2) глюкокортикоидов
- 3) адреналина
- 4) секретина
- 5) холецистокинина
- 6) пролактина
- 7) андрогенов

**11. При патологическом усилении секреции гормона клетками периферической железы возможно включение следующих компенсаторных механизмов: (5)**

- 1) повышение связывания гормона с белками плазмы
- 2) ослабление связывания гормона с белками плазмы
- 3) уменьшение плотности рецепторов к гормону в клетках-мишенях
- 4) усиление метаболической инактивации избытка гормона
- 5) гипертрофия гормон-продуцирующих клеток железы, секретирующей избыток гормона
- 6) атрофия гормон-продуцирующих клеток парной железы

- 7) стимуляция выброса либерина клетками гипоталамуса
- 8) торможение выброса либерина клетками гипоталамуса

**12. Развитие артериальной гипертензии связано с первичным нарушением центральных (на уровне гипоталамуса и гипофиза) механизмов регуляции водно-солевого обмена: (2)**

- 1) при болезни Иценко-Кушинга
- 2) синдроме Иценко-Кушинга
- 3) аденоме щитовидной железы
- 4) адреногенитальном синдроме
- 5) феохромоцитоме
- 6) СНАДГ
- 7) синдроме Конна

**13. В приведенных парах гормонов гиперсекреция первого стимулирует секрецию второго: (2)**

- 1) тироксин — тиролиберин
- 2) кортизол — АКТГ
- 3) эстрадиол — лютропин
- 4) СТГ — соматостатин
- 5) прогестерон — лютропин

**14. Аутоагрессивные иммунные процессы могут играть существенную роль в патогенезе следующих форм патологии: (3)**

- 1) адипозогенитальной дистрофии
- 2) диффузного токсического зоба (болезнь Грейвса)
- 3) тиреоидита Хасимото
- 4) СД типа II
- 5) адреногенитального синдрома
- 6) синдрома Шихена

**15. Изменение чувствительности гормональных рецепторов клеток-мишеней является ключевым звеном патогенеза: (3)**

- 1) при синдроме Конна
- 2) СД типа II
- 3) синдроме персистирующей лактации
- 4) нефрогенной форме несахарного диабета
- 5) нанизме (карликовости)
- 6) болезни Аддисона

**16. К независимым от гипофиза эндокринным железам относят: (3)**

- 1) мозговой слой надпочечников
- 2) кору надпочечников
- 3) паращитовидные железы
- 4) щитовидную железу
- 5) островки Лангерганса поджелудочной железы
- 6) фолликулы яичников у женщин

**17. Гипофиз регулирует деятельность: (4)**

- 1) щитовидной железы
- 2) коры надпочечников
- 3) мозгового слоя коры надпочечников
- 4) интерстициальной ткани яичка
- 5) паращитовидных желез
- 6) молочных желез
- 7) островков Лангерганса

**18. При тяжелой патологии печени усиливается физиологический эффект следующих гормонов: (4)**

- 1) кортизол
- 2) СТГ

- 3) АДГ
- 4) тестостерон
- 5) альдостерон
- 6) АКТГ
- 7) эстрадиол
- 8) адреналин

**19. Развитие симптоматического СД наблюдается, как правило: (3)**

- 1) при акромегалии
- 2) инсулиноме
- 3) микседеме
- 4) болезни Аддисона
- 5) синдроме Иценко-Кушинга

**20. Антитела могут образовываться к следующим гормонам: (4)**

- 1) кортизолу
  - 2) СТГ
  - 3) прогестерону
  - 4) АКТГ
  - 5) ПТГ
  - 6) инсулину
- (3<sup>x</sup>) — число правильных вариантов ответа.

**ТЕМА: ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ ГИПОТАЛАМУСА И ГИПОФИЗА**

**1. Продукция гипофизом АКТГ увеличена: (2)**

- 1) при врожденном кортико-генитальном синдроме
- 2) болезни Иценко-Кушинга
- 3) синдроме Иценко-Кушинга
- 4) опухоли коры надпочечников

**2. При гиперпродукции СТГ могут развиваться: (2)**

- 1) гипофизарное ожирение
- 2) акромегалия
- 3) болезнь Аддисона
- 4) гигантизм

**3. Чрезмерная продукция АКТГ ведет к усилению секреции: (3)**

- 1) андрогенных кортикостероидов
- 2) норадреналина
- 3) кортикостерона
- 4) альдостерона
- 5) адреналина
- 6) кортизола

**4. Гиперпродукция СТГ повышает: (3)**

- 1) мобилизацию жирных кислот из жировой ткани
- 2) захват аминокислот клетками различных тканей
- 3) уровень ГПК
- 4) синтез триглицеридов
- 5) катаболизм белка

**5. При парциальной гипофункции передней доли гипофиза возможно развитие: (6)**

- 1) артериальной гипотензии
- 2) гипергликемии
- 3) гипогликемии
- 4) карликовости
- 5) микседемы
- 6) Базедовой болезни

- 7) гипогонадизма
- 8) ожирения

**6. При парциальной гиперфункции передней доли гипофиза могут развиваться: (3)**

- 1) преждевременное половое созревание
- 2) евнухоидизм
- 3) болезнь Иценко-Кушинга
- 4) синдром Иценко-Кушинга
- 5) СД
- 6) карликовость
- 7) галакторея
- 8) первичный гипертиреоз

**7. При тотальной гипофункции аденогипофиза уменьшается продукция: (4)**

- 1) ФСГ (фоллитропина)
- 2) меланотропина
- 3) СТГ
- 4) окситоцина
- 5) пролактина
- 6) ТТГ
- 7) АДГ

**8. Тотальную недостаточность передней доли гипофиза могут вызывать: (5)**

- 1) метастазы опухоли в гипофиз или окружающие его участки
- 2) тяжелые послеродовые кровопотери
- 3) дефицит гормонов щитовидной железы и надпочечников
- 4) дефицит гормонов коры надпочечников, яичников и щитовидной железы
- 5) кровоизлияние в гипофиз
- 6) длительное голодание
- 7) энцефалит
- 8) длительное переизлучение

**9. Секрцию АДГ стимулируют: (5)**

- 1) повышение осмолярности плазмы крови
- 2) понижении осмолярности плазмы крови
- 3) внеклеточная и внутрисосудистая дегидратация
- 4) внеклеточная и внутрисосудистая гипергидратация
- 5) стимуляция ренин-ангиотензиновой системы
- 6) угнетение ренин-ангиотензиновой системы
- 7) гипертермия
- 8) психоэмоциональное напряжение

**10. Несахарное мочеизнурение (несахарный диабет) может возникнуть при нормальной продукции и поступлении в кровь АДГ: (1)**

- 1) да
- 2) нет

**11. Поражение супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса может привести: (4)**

- 1) к уменьшению синтеза кортиколиберина
- 2) ожирению
- 3) уменьшению секреции соматостатина
- 4) уменьшению секреции окситоцина
- 5) снижению секреции АДГ
- 6) дегидратации организма
- 7) уменьшению синтеза тиролиберина
- 8) недостаточности родовых схваток

**12. Для акромегалии характерны: (7)**

- 1) усиление мобилизации жира из депо
- 2) активация синтеза белков и торможение их распада
- 3) гипогликемия
- 4) снижение толерантности к глюкозе
- 5) усиление глюконеогенеза в печени
- 6) снижение использования глюкозы жировой и мышечной тканью
- 7) стимуляция секреции глюкагона
- 8) стимуляция секреции инсулина и торможение его распада
- 9) гиперкальциемия

**13. После разрыва или сдавления ножки гипофиза наблюдается: (1)**

- 1) повышение секреции АКТГ, СТГ, ТТГ; снижение секреции АДГ и окситоцина, нормальная секреция пролактина
- 2) снижение секреции АКТГ, СТГ, ТТГ; нормальная секреция АДГ и окситоцина, повышение секреции пролактина
- 3) снижение секреции АКТГ, СТГ, ТТГ; повышение секреции АДГ и окситоцина, снижение секреции пролактина

**14. При снижении выработки гормонов клетками зависимой от гипофиза железы в гипоталамусе и гипофизе усиливается секреция: (1)**

- 1) нейрофизинов и транскортина
- 2) тропинов и статинов
- 3) либеринов и тропинов
- 4) либеринов и статинов

**15. Избыточная секреция СТГ может быть обусловлена: (3)**

- 1) эктопическим образованием рилизинг-фактора для СТГ при развитии злокачественной опухоли
- 2) гормон-продуцирующей аденомой гипофиза
- 3) избыточным образованием соматостатина в клетках преоптической зоны переднего гипоталамуса
- 4) эктопическим образованием СТГ клетками злокачественной опухоли
- 5) разрывом ножки гипофиза с нарушением его связи с гипоталамусом

**16. К ожирению может приводить дефицит следующих гормонов гипофиза: (3)**

- 1) СТГ
- 2) АКТГ
- 3) фоллитропина
- 4)  $\beta$ -липотропина
- 5) ТТГ
- 6) меланотропина
- 7) пролактина
- 8) окситоцина

**17. При развитии гормонально-неактивных опухолей гипофиза может наблюдаться: (3)**

- 1) сужение полей зрения
- 2) галакторея
- 3) анемия
- 4) гипогонадизм
- 5) акромегалия
- 6) появление патологических рефлексов
- 7) тотальный гипопитуитаризм
- 8) развитие лихорадки

**18. Повреждение гипоталамуса может проявляться: (6)**

- 1) развитием иммунодефицитного состояния
- 2) развитием лихорадки
- 3) ожирением
- 4) притуплением чувства жажды
- 5) усилением сухожильных рефлексов
- 6) анорексией
- 7) гипергликемией
- 8) бессонницей

**19. Нарушение сперматогенеза у мужчин, обусловленное снижением секреции лютропина и фоллиотропина гонадотропными клетками аденогипофиза, наблюдается при: (4)**

- 1) синдроме Иценко-Кушинга
- 2) хронической надпочечниковой недостаточности
- 3) врожденной гиперплазии надпочечников
- 4) акромегалии
- 5) гиперпролактинемии при аденоме гипофиза
- 6) болезни Шихана
- 7) аденоме щитовидной железы
- 8) гиперпролактинемии в результате длительного приема аминазина

**20. Введение в организм эстрогена оказывают следующее влияние на секрецию гонадотропных гормонов у женщин: (2)**

- 1) при низких дозах возрастает частота ритма секреции люлиберина в гипоталамусе
- 2) при низких дозах уменьшается частота ритма секреции люлиберина в гипоталамусе
- 3) при стабильно высоких концентрациях в крови угнетается секреция лютропина в гипофизе и люлиберина в гипоталамусе
- 4) при стабильно высоких концентрациях стимулируется секреция лютропина в гипофизе и его либерина в гипоталамусе

**КОНТРОЛЬНЫЕ СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ****ЗАДАЧА 1**

Мужчина Ч., 26 лет, встретился после 6-летнего перерыва со своим родственником, которого удивило значительное изменение внешности Ч.: на его лице появились толстые кожные складки, особенно на лбу; углубились лобные и носогубные складки, увеличились нос и нижняя челюсть, а также промежутки между зубами. За три года размер перчаток и обуви Ч. увеличился на два размера. Мужчина обратился к врачу. Заподозрив развитие акромегалии, врач направил кровь Ч. на исследование уровня СТГ. Содержание гормона оказалось в пределах возрастной нормы. При дополнительных исследованиях удалось выявить снижение толерантности к глюкозе, повышение глюкозы плазмы крови (ГПК) до 200 мг%, гиперфосфатемию, глюкозурию, рН крови — 7,34, содержание кетоновых тел (КТ) в плазме крови — 2,6 мг%, уровень молочной кислоты (МК) — 19 мг%.

**ВОПРОСЫ**

1. Имеются ли у врача достоверные данные, подтверждающие наличие у Ч. акромегалии? При согласии или несогласии обоснуйте свое заключение.
2. Возможно ли наличие у пациента сахарного диабета (СД)? Аргументируйте свой ответ.
3. Какие дополнительные данные необходимы Вам для однозначного заключения? Назовите их, обоснуйте

свое предложение и сформулируйте заключение о форме патологии, имеющейся у пациента.

4. Каковы механизмы развития каждого из симптомов, имеющих у Ч.?

**ЗАДАЧА 2**

Юноша Э., 16 лет, после возвращения из летнего туристического похода в лесной массив 3 месяца тому назад переболел клещевым энцефалитом. Неделю назад он обратился к врачу с жалобами на плохое самочувствие, частые головные боли; постоянную жажду (в день выпивает 6–8 л жидкости), частое и обильное мочеиспускание. Анализ крови: Hb — 140 г/л, эритроциты —  $5,0 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $7 \times 10^9/л$ , тромбоциты —  $200 \times 10^9/л$ . Анализ мочи: суточный диурез — 7,5 л, удельная плотность — 1,002, белка нет, глюкоза и кетоновые тела (КТ) не определяются. Показатели КОС капиллярной крови: рН — 7,37,  $раСО_2$  — 40 мм рт. ст., SB — 22 мэкв/л, КТ — 1,1 мг%, молочная кислота — 10 мг%.

**ВОПРОСЫ**

1. Какая форма патологии имеется у Э.? Ответ обоснуйте.
2. Какова ее наиболее вероятная причина и механизмы развития?
3. С какими другими сходными по проявлениям состояниями необходимо дифференцировать эту форму патологии? Назовите эти состояния, их причины и особенности патогенеза.
4. Каковы механизмы развития симптомов у пациента?

**ЗАДАЧА 3**

Молодой человек К., 17 лет, занимавшийся в спортивной секции боксом, обратился к врачу с жалобами на нарастающую массу тела (за 6 мес прибавил 4,5 кг), мышечную слабость, появление синяков на коже после несильных ударов, головокружение, головную боль (чаще в области затылка), периодически — мелькание «мушек» и «спиралей» перед глазами, повышенную жажду (за сутки выпивает 5–6 л жидкости), частое обильное мочеиспускание. При осмотре: пациент гиперстенического телосложения, с избытком жировых отложений на лице («лунообразное лицо»), шее («бизоний горб»), над ключицами; на животе — пурпурные полосы; избыточное оволосение на груди и спине, большое число «синяков» различного цвета на ногах и руках. АД — 185/110 мм рт. ст. Анализ крови: Hb — 130 г/л, эритроциты —  $5,1 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $10 \times 10^9/л$ , нейтрофилия, относительная лимфопения, отсутствие эозинофилов, СОЭ — 5 мм/час, глюкоза — 210 мг%, гипернатриемия. Анализ мочи: диурез — 4000 мл/сут, относительная плотность — 1,035, глюкозурия; белка и КТ не обнаружено, повышено содержание свободного кортизола.

**ВОПРОСЫ**

1. Какая форма (или формы) эндокринной патологии развилась у К.? Ответ обоснуйте.
2. Если Вы предполагаете наличие нескольких форм эндокринопатий, то какова между ними патогенетическая связь?
3. Если форм эндокринопатий несколько, то какая из них является первичной? Какова ее причина и механизмы развития?
4. Каковы механизмы развития каждого из симптомов, имеющих у пациента?



**ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ НА КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ****Тема: Общая этиология и патогенез эндокринных расстройств**

- 1 — 3, 5, 6
- 2 — 1, 4, 5, 6
- 3 — 1, 3, 5
- 4 — 1, 3, 4
- 5 — 2, 4, 6, 7, 8
- 6 — 2, 3, 4
- 7 — 2
- 8 — 2, 5
- 9 — 1, 2, 3, 5, 6
- 10 — 1, 2, 6, 7
- 11 — 1, 3, 4, 6, 8
- 12 — 1, 6
- 13 — 3, 4
- 14 — 2, 3, 4
- 15 — 2, 4, 5
- 16 — 1, 3, 5
- 17 — 1, 2, 4, 6
- 18 — 1, 4, 5, 7
- 19 — 1, 2, 5
- 20 — 2, 4, 5, 6

**Тема: Типовые формы патологии гипоталамуса и гипофиза**

- 1 — 1, 2
- 2 — 2, 4
- 3 — 1, 3, 6
- 4 — 1, 2, 3
- 5 — 1, 3, 4, 5, 7, 8
- 6 — 1, 3, 7
- 7 — 1, 3, 5, 6
- 8 — 1, 2, 5, 6, 7
- 9 — 1, 3, 5, 7, 8
- 10 — 1
- 11 — 4, 5, 6, 8
- 12 — 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9
- 13 — 2
- 14 — 3
- 15 — 1, 2, 4
- 16 — 1, 4, 5
- 17 — 1, 4, 7
- 18 — 2, 3, 4, 6, 7, 8
- 19 — 1, 3, 5, 8
- 20 — 2, 4

**ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ НА КОНТРОЛЬНЫЕ СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ****ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ К СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧЕ № 1**

1. У врача есть определенные данные (совокупность симптомов), позволяющие обоснованно лишь допускать наличие у Ч. акромегалии. Однако нормальный уровень СТГ в плазме крови требует исследования чувствительности рецепторов клеток к этому гормону. Если она повышена, можно окончательно заключить о развитии акромегалии центрального генеза.
2. Есть основания допускать у пациента Ч. наличие СД. Об этом свидетельствует ряд имеющихся у Ч. признаков, характерных для СД: снижение толерантности к глюкозе, повышение ГПК выше нормы (до 200 мг%), глюкозурия, кетонемия (содержание КТ — 2,6 мг%), лактацидемия (уровень МК — 19 мг%), некомпенсированный метаболический ацидоз (рН крови — 7,34). Известно, что при повышении уровня СТГ в плазме крови и/или нарастании его эффектов развивается отно-

сительный или абсолютный гипoinsулинизм. Вместе с тем необходимо обследовать Ч. на наличие других симптомов и признаков СД.

3. Целесообразно определить уровень инсулина в плазме крови (для подтверждения наличия сахарного диабета); повторно исследовать уровень СТГ и чувствительность рецепторов клеток к нему (для окончательного подтверждения диагноза акромегалии). При получении положительных ответов можно заключить, что у Ч. развились акромегалия и вторично — сахарный диабет.
4. Толстые кожные складки, углубленные лобные и носогубные складки кожи на лице, увеличенный нос, нижняя челюсть и промежутки между зубами являются прямым результатом действия повышенной концентрации в организме СТГ и/или чувствительности рецепторов клеток соответствующих тканей к этому гормону.

**ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ К СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧЕ № 2**

1. У Э. признаки несахарного диабета нейрогенного (центрогенного) происхождения в связи с недостаточностью АДГ. Об этом позволяет говорить наличие в анамнезе перенесенного 3 месяца тому назад клещевого энцефалита. Симптомы сахарного диабета у Э отсутствуют.
2. Наиболее вероятная причина возникновения несахарного диабета у Э. — поражение нейрогипофиза в результате энцефалита, что приводит к недостаточности синтеза АДГ и потере организмом жидкости.
3. Несхарный диабет нейрогенного происхождения следует дифференцировать, главным образом, с сахарным диабетом (причина его — недостаточность эффектов инсулина, что определяет особенности его патогенеза, а также проявления, характерные для инсулиновой недостаточности) и передозировкой диуретиков.
4. Основным симптомом: **полиурия** (диурез у Э. равен 7,5 л) является результатом недостаточности эффектов АДГ, обуславливающей снижение реабсорбции жидкости в дистальных отделах канальцев почек; это, в свою очередь, приводит к выведению почками большого количества неконцентрированной мочи (относительная плотность ее равна 1,002). **Полидипсия** (Э. выпивает в сутки 6–8 л жидкости) обусловлена патологической жаждой. Полидипсия вызвана активацией нейронов центра жажды гипоталамуса в связи с гиперосмоляльностью плазмы крови и гипогидратацией клеток организма. С этим в существенной мере связано **плохое самочувствие Э. и частые головные боли**.

**ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ К СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧЕ № 3**

1. У К. развилась посттравматическая парциальная гиперфункция передней доли гипофиза и, как следствие, вторичная гиперфункция коркового слоя надпочечников.
2. Гиперпродукция АКТГ аденогипофизом привела к активации синтеза в коре надпочечников кортикостероидов (в основном: глюко- и минералокортикостероидов) с развитием болезни Иценко-Кушинга.
3. Первоначально развилась гиперфункция аденогипофиза. Из-за увеличения содержания в крови АКТГ повысилась продукция корой надпочечников глюко- и минералокортикостероидов.
4. Артериальная гипертензия и гипернатриемия являются следствием гиперпродукции альдостерона, гипергликемия — усиления процесса глюконеогенеза в связи с повышением выработки и высвобождения глюкокортикоидов пучковой зоной коры надпочечников.



# Превенар

Вакцина Пневмококковая Полисахаридная  
Конъюгированная Адсорбированная

**ПРОВЕРЕНО  
МНОГОЛЕТНИМ  
ОПЫТОМ**

## **ПРЕВЕНАР ПЕРВАЯ ПНЕВМОКОККОВАЯ КОНЪЮГИРОВАННАЯ ВАКЦИНА ДЛЯ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ С 2 МЕСЯЦЕВ ДО 5 ЛЕТ<sup>1</sup>**

- мировой опыт применения более 10 лет<sup>2</sup>
- снижение инвазивных пневмококковых инфекций на 78%<sup>2</sup>
- уменьшение числа случаев пневмококковых пневмоний на 65%<sup>2</sup>
- низкая реактогенность<sup>3</sup>



### Литература

1. Инструкция по применению вакцины Превенар, одобренная Роспотребнадзором 17 ноября 2008 года, приказ №01-11/175-08
2. Plishvili T. et al. 2010
3. Black S. et al. Pediatr Infect Dis J. 2000;19:187-195



Представительство Корпорации  
«Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США):  
Россия, 109147, Москва, Таганская ул., 17-23.  
Тел.: (495) 258-5535. Факс: (495) 258-5543.

Н.И. Урсова

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

## Формирование кишечного микробиоценоза: состояние проблемы

### Контактная информация:

Урсова Наталья Игоревна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник педиатрического отделения, профессор кафедры педиатрии ФУВ МОНИКИ

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

Статья поступила: 20.07.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

*Первый год жизни ребенка — наиболее ответственный и напряженный этап в формировании стабильного кишечного микробиоценоза. Среди основных факторов, обеспечивающих стабильность, рассматривают первичную колонизацию, толерантность, барьерную функцию эпителия, основные защитные системы ЖКТ, грудное молоко, пробиотики. Для направленного создания или восстановления нарушенного микробиоценоза врач-педиатр может использовать различные технологии в управлении микробными популяциями: естественное вскармливание, при недостатке или отсутствии грудного молока — адаптированные молочные смеси с пробиотиками. Благоприятные эффекты пробиотиков являются штамм-специфичными. Рассматривается подробное научное досье штамма *Lactobacillus GG* (ATCC 53103, LGG), который входит в состав кисломолочных продуктов «ТЁМА» для детей с 6-месячного возраста.*

**Ключевые слова:** дети, колонизация, кишечная флора, микробиоценоз, грудное молоко, пробиотические бактерии, продукты питания.

62

В фокусе пристального внимания врачей-интернистов уже много лет остаются вопросы структурно-функциональных изменений кишечного микробиоценоза. Не вызывает сомнений, что актуальность этой проблемы связана с высокой заболеваемостью дисбактериозами толстой кишки, но поскольку официальный учет не ведется, а имеющиеся показатели сильно разнятся — нет определенной ясности в реальной (фактической) распространенности этих расстройств.

К сожалению, до настоящего времени у неонатологов и педиатров нет достаточной информации о хронологии и критических сроках формирования микробиоценозов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это приводит к гипердиагностике дисбактериозов, повышению уровня тревожности в семье за здоровье ребенка, неоправданной терапии лекарственными средствами и БАДами. Более того, самые популярные среди практикующих дет-

ских врачей объяснения любого клинического симптома нарушениями гастроинтестинальной микрофлоры, трактуемые по результатам одного посева кала на флору, по большей части абсолютно неправомыслины.

Согласно онтогенетической концепции переход от внутриутробной к внеутробной жизни считается критическим этапом онтогенетического цикла, который сопровождается напряжением адаптивных систем с участием сложного комплекса нейроэндокринных реакций. Первый год жизни ребенка характеризуется транзитной функциональной недостаточностью ЖКТ, ферментативной и иммунологической незрелостью и нестабильностью микробиоценозов [1–3].

В настоящее время убедительно доказано, что заселение различными микроорганизмами основных экологических ниш новорожденного ребенка происходит с момента прохождения его через родовые пути матери

N.I. Ursova

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Scientific Clinical Institute

## Formation of intestinal microbiocenosis: the state of a problem

*The first year of child's life is the most important and intensive stage in formation of stable intestinal microbiocenosis. Main factors resulting in stability are primary colonization, tolerance, barrier function of epithelium, main protective systems of gastrointestinal tract, breast milk, and probiotics. The creation or restoration of microbiocenosis is achieved by different techniques of microbial population management: breast feeding, adopted milk mixtures fortified with probiotics in terms of lack or absence of breast milk. Beneficial effects of probiotics are strain-specific. Detailed scientific dossier of a strain *Lactobacillus GG* (ATCC 53103, LGG) is described. The strain is included in sour-milk products «TYOMA» for children 6 months and older.*

**Key words:** children, colonization, intestinal flora, micro biocenosis, breast milk, probiotic bacteria, food.



[4]. Первичная колонизация начинается с простого круга микроорганизмов, полученных из влагалищных, кишечных и кожных микробиот матери, а некоторых видов — из окружающей среды. Неоднократно пополняясь новыми бактериями, микробиота детей в дальнейшем становится разнообразней, а в возрасте двух лет заканчивается формированием индивидуального и стабильного микробиоценоза [5, 6].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что первичная колонизация — это стремительный процесс, а ее динамика и исход определяются многими экзогенными факторами. Однако нет полной определенности в отношении факторов, определяющих, какие штаммы укоренятся и смогут находиться непосредственно в адгезивном контакте с мембранами эпителиоцитов, а какие исчезнут в течение нескольких недель. Есть данные о том, что бактерии из материнских микробиот участвуют в образовании мукозной микрофлоры [7], экологическое значение которой состоит в подавлении роста популяций условно-патогенных и патогенных микроорганизмов (использующих те же питательные субстраты), а также препятствовании их распространения [8].

В отличие от свободно живущих (просветных) бактерий представители мукозной микрофлоры в организме способны фиксироваться лишь к строго определенным рецепторам клеток слизистой оболочки. Видовая и анатомическая специфика адгезии бактерий такова, что, например, лактобациллы, выделенные из слепой кишки крыс, не способны фиксироваться к эпителиальным клеткам кишечника других животных. Бактероиды, изолируемые со слизистой полости рта, не могут длительно колонизировать носоглотку или кишечник того же животного. Элементами, ответственными за специфическую адгезию, являются поверхностные структуры бактерий, содержащие гликолипиды, лектины, которые комплементарны соответствующим рецепторам мембран эпителиальных клеток. Своеобразие этих рецепторов детерминировано генетически [7, 9]. С другой стороны, колонизационный потенциал и выживание микроорганизмов может зависеть от связывающей способности кишечной слизи или мембран энтероцитов, а также способности метаболизировать определенные субстраты [10–12].

Точно оценить воздействие различных моделей бактериальной колонизации на здоровье детей не представляется возможным. Тем не менее, известно, что наиболее значимыми факторами, оказывающими исключительное влияние на нормальную колонизацию новорожденного ребенка, являются физиологические роды, раннее прикладывание детей к груди матери и обеспечение естественного вскармливания, совместное пребывание матери и ребенка в одной палате родильного дома и своевременная выписка матери и ребенка из акушерского стационара. Наиболее изученный фактор влияния на состояние кишечной флоры ребенка — это характер питания. Микробиота младенцев, питающихся исключительно материнским молоком, менее разнообразна, потому что вскармливание грудью обеспечивает образование доминантной микрофлоры на основе представителей рода *Bifidobacterium* [13–15]. При этом в отношении *Enterobacteriaceae*, *Clostridium*, *Bacteroides* установлена замедленная или малоактивная колонизация [6, 16–18]. У детей, получающих искусственные смеси, микрофлора кишечника более разнообразна по составу: из бифидобактерий доминирует штамм *B. longum*, лактобактерии определяются в более высоком титре, клостридии превышают допустимый уровень, в увеличенном количестве появляются бактериоиды и вейллонеллы [5].

Эти различающиеся модели колонизации можно объяснить важнейшей ролью грудного молока в развитии кишечной микрофлоры. Например, в грудном молоке содержится сравнительно невысокое количество белка (10–12 г/л) с оптимальным уровнем усвоения. При этом бактерии-протеомиксы никогда не будут доминировать над бифидобактериями, поскольку не получают достаточного количества белка для своего метаболизма. Кроме того, в белковый компонент грудного молока входит сывороточный протеин  $\alpha$ -лактальбумин, зарекомендовавший себя хорошим промотором роста бифидобактерий. При протеолизе  $\alpha$ -лактальбумина образуются продукты метаболизма, обладающие антибактериальными и иммуностимулирующими свойствами, которые позитивно влияют на архитектуру клеток слизистой оболочки кишечника [19]. В течение последних лет получены достоверные доказательства многообразия и индивидуальности строения материнских галактоолигосахаридов, которые приносят пользу в стимуляции роста и метаболической активности кишечных комменсалов [20–22]. В верхних отделах ЖКТ эти олигосахариды не подвергаются расщеплению и доходят в неизменном виде до толстой кишки, где подвергаются процессу ферментации бифидобактериями [23, 24]. Во время ферментации образуются молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты, которые изменяют консистенцию кала и частоту актов дефекации [25].

Исследования микрофлоры грудного молока с помощью полимеразной цепной реакции показали, что в нем содержится большой спектр микроорганизмов — представителей бактерий-комменсалов. При изучении 50 образцов грудного молока от здоровых женщин были верифицированы бифидобактерии и лактобациллы, энтерококки, а также стафилококки, стрептококки и клостридии [26]. В другом исследовании, основанном на анализе профилей денатурирующего градиентного гель-электрофореза (ДГГЭ), изучались доминантные виды микробиоты грудного молока, взятые у 23 здоровых кормящих женщин. Профиль ДГГЭ выявил большую группу *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, которая после идентификации была представлена следующими штаммами: *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. bifidum*, *B. longum*, *B. dentium*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. fermentum* [27]. При сравнении состава бифидобактерий и лактобацилл разных биотопов (влагалища, молочной железы женщины, фекалий толстой кишки ребенка) была выявлена прямая связь между бактериальными штаммами материнского молока и кишечной флорой ребенка [28].

Клинические исследования по изучению влияния пробиотиков грудного молока на иммунный ответ показали, что число естественных киллеров (NK клеток) было достоверно выше у новорожденных, получавших материнское молоко, чем у детей в группе сравнения (молочная смесь) [29]. J. Hawkes и соавт. также обнаружили повышение числа CD8 лимфоцитов и снижение соотношения CD4/CD8 у новорожденных на грудном вскармливании. Авторы делают вывод, что особенности питания новорожденного влияют на иммунный профиль, а целый ряд нутриентов и пробиотических микроорганизмов, содержащихся в грудном молоке, участвует в формировании микробной экосистемы у детей раннего возраста [30]. По данным финских ученых, пробиотики, применяемые во время беременности, способны усилить иммунопротективный потенциал грудного вскармливания с оптимизацией микробного пейзажа младенца [31].

Формируется точка зрения, согласно которой первоначальная колонизация кишечника расценивается как



одно из главных событий для иммунной системы за всю жизнь. В экспериментах на гнотобиотных («стерильных», свободных от микроорганизмов) грызунах выявлены отчетливые нарушения в структуре крипт, пролиферации эпителия и количестве внутриэпителиальных лимфоцитов, отсутствие оральной иммунологической толерантности [32–36]. При введении безмикробным животным бактерий-комменсалов определялись быстрые, отчетливые иммунологические реакции, включающие расширение популяций внутриэпителиальных лимфоцитов с увеличением пролиферации клеток в криптах [37, 38]. Недавние исследования показали, что различные бактерии вызывают экспрессию разных генов организма хозяина, что способствует образованию благоприятной среды для заселения [35]. Например, у гнотобиотных животных *Bacteroides thetaiotaomicron* изменяет гликозилирование гликокаликса посредством регуляции экспрессии глюкозилтрансферазы хозяина: в этой ситуации поверхность слизистой оболочки кишечника становится фукозилированной, что формирует специфическую экологическую нишу для данного вида бактерий [39]. Не исключено, что модификация гликозилирования предоставляет возможность микроорганизмам закрепляться на поверхности эпителия кишечника, обеспечивая начальную колонизацию. Следовательно, микрофлора кишечника и макроорганизм находятся во взаимосвязи и взаимозависимости, и этот баланс лежит в основе определенных экологических преимуществ для первично колонизирующих микроорганизмов. Им не нужно конкурировать за свою нишу, питание или факторы роста. Впоследствии, в процессе постнатального становления кишечной микрофлоры, первоначально заселившиеся бактерии, образовав мукозоассоциированные сообщества, обеспечивают подавление колонизации новыми микробными резидентами.

Ценность и клиническая значимость исследования, представленного Н. Neilig и соавт., заключается в доказанной зависимости устойчивой или транзитной колонизации пробиотика от возраста ребенка. Сделан очень важный практический вывод: при пероральном получении пробиотиков в раннем младенчестве достигается их стабильная концентрация с устойчивой колонизацией. Использование их у детей в возрасте старше одного года позволяет добиться только временной экспрессии [40]. Таким образом, для направленного формирования микробиоценоза кишечника в течение первого года жизни врач-педиатр вправе использовать различные технологии в управлении микробными популяциями: естественное вскармливание, а при недостатке или отсутствии грудного молока — адаптированные молочные смеси с пробиотиками (далее — пробиотические формы продуктов прикорма).

Представляют интерес результаты анализа современных данных о том, что феномен толерантности является наиболее значимым для создания устойчивого микробиоценоза [41, 42]. При рождении у всех младенцев имеет место Th2-предоминированный профиль цитокинов — в этом заключается биологический смысл благоприятного течения беременности, в противном случае мать потеряла бы своего ребенка в результате гиперреактивности собственной иммунной системы против плода [43]. Считается, что при активации Th2 превалирует гуморальный тип иммунного ответа, усиливается продукция интерлейкина (ИЛ) 4, затем ИЛ 10, что потенцирует полноценное антителообразование. Постнатальная контаминация микроорганизмами приводит к сбалансированному Th1/Th2 иммунному ответу, характерному для зрелых

клеток. Стимуляторами антиген-нативных Т клеток служат антиген-презентирующие дендритные клетки, популяции которых широко колонизируют ЖКТ. Они контролируют баланс между Th1-клеточным и Th2-гуморальным типами иммунного ответа.

В экспериментальных работах убедительно доказано, что лактобациллы способны вызывать продукцию цитокинов ИЛ 12 и фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , в меньшей степени — ИЛ 6 и 10. Это подтверждает тот факт, что лактобациллы оказывают заметное влияние на иммунную толерантность слизистой оболочки и развитие системных иммунных реакций, т.к. могут избирательно определять, формированию какого типа иммунного ответа (Th1, Th2, Th3) способствуют дендритные клетки [44–46]. Процесс распознавания дендритными клетками и селективный ответ на комменсалы или патогены осуществляется через семейство Toll-подобных рецепторов (TLR). TLR2 различает такие компоненты оболочки грамположительных бактерий, как мурамилдипептид и липотейхоевая кислота. TLR4 представляет собой рецептор для липополисахаридов, входящих в состав оболочки грамотрицательных бактерий [47, 48]. В связи с этим полагают, что механизм толерантности к симбиотической нормальной грамположительной флоре определяется толерантностью к пептидогликану, а к грамотрицательной микрофлоре — к липополисахариду (эндотоксину) [49].

Ранее полагали, что клетки кишечного эпителия отличают нормальную микрофлору от патогенной в связи с тем, что TLR не реагируют на лиганды первой. По некоторым данным, мукозная иммунная система способна распознавать комменсальные бактерии, обеспечивая толерантность и контролируя воспаление [50]. Однако различные симбионты активируют врожденный иммунитет и запускают физиологическое воспаление по-разному [51]. На кишечных эпителиальных клетках лабораторных животных, получавших с кормом пробиотические бактерии, показано, что *L. rhamnosus* (LGG), *B. ovatus* и *Escherichia coli*, взаимодействуя с TLR2 и TLR4, индуцировали синтез разных цитокинов. Причем противовоспалительное действие LGG было более значимым: при совместном культивировании подавлялся синтез цитокинов, индуцируемых другими штаммами [52]. Исследование группы авторов показало, что применение штамма LGG у младенцев и детей с ротавирусной диареей сопровождалось улучшением клинических исходов, повышением активности неспецифического гуморального иммунного ответа (увеличение количества клеток, секретирующих иммуноглобулины), а также увеличением продукции специфического антиротавирусного секреторного IgA [53]. Те же исследователи сообщили, что иммуногенность антиротавирусной пероральной вакцины может быть увеличена при одновременном назначении пробиотика LGG [54]. Лактобациллы неоднократно становились объектом изучения с позиции двусторонних отношений с эпителием. Существуют объективные доказательства, что в физиологических условиях лиганд-рецепторное взаимодействие с TLR2 способствует последующей активации клеточного и гуморального звеньев врожденного иммунитета. В отношении штамма LGG получены достоверные данные о его способности регулировать системный иммунный ответ через эпителиальные клетки, подлежащие специализированные антиген-презентирующие макрофаги, моноциты и дендритные клетки [55, 56]. Показано, что даже термически обработанные LGG повышают продукцию иммунокомпетентными клетками ИЛ 4 и 10. Кроме того, убитые LGG дозозависимо снижают продукцию ФНО  $\alpha$ , индуцируемую микробными липополисахаридами [57].

Известно также, что пробиотическое действие LGG обусловлено наличием в структуре его ДНК иммуностимулирующих олигонуклеотидов [44]. ДНК этого штамма ингибировала образование IgE *in vitro*, что может объяснить механизм антиаллергического действия *L. rhamnosus* [58]. Все эти материалы детального обзора свидетельствуют, что с TLR2 могут взаимодействовать и цельные клетки пробиотика, и живые или убитые, и их компоненты.

LGG — один из немногих штаммов, нуклеотидная последовательность генома которого полностью расшифрована. Выявлены также особенности его адгезивности — наличие характерных волосковых структур (англ. *pili structure*), с помощью которых LGG прочно и избирательно прикрепляется к слизистой оболочке кишечника (см. рис.) [58]. Приведенные факты об адгезивной, колонизирующей, иммуностимулирующей активности LGG помогут врачам с выбором оптимального препарата или продукта питания с этим пробиотиком для нужд конкретного ребенка (в том числе клинического случая).

Общеизвестно, что поддержание толерантности обеспечивается, прежде всего, сохранением целостности эпителиального покрова. Вероятно, именно эта особенность определяет подавление свободной миграции кишечной аутофлоры и ее токсинов в лимфу и системный кровоток. Важной, но наиболее уязвимой составляющей эпителиального клеточного барьера является функциональная состоятельность клеточных контактов. Установлено, что плотные контакты образуются во втором триместре беременности. Уже выделены и описаны основные белковые компоненты этого соединительного комплекса — окклюдин и клаудин, однако их регуляторная роль пока остается невыясненной [59]. Современные данные дают

основание предположить, что проницаемость кишечного эпителия зависит от многих факторов, в том числе цитокинов, синтезируемых эпителием. Установлено, что ФНО  $\alpha$ , ИЛ 4 и 13 увеличивают, а противовоспалительный цитокин ИЛ 10 уменьшает проницаемость кишечного эпителия *in vitro* [60, 61]. Провоспалительные цитокины также увеличивают выработку оксида азота, который необходим для поддержания нормальной проницаемости слизистой оболочки [62].

Накапливается все больше данных, подтверждающих тот факт, что экологическая система пищеварительного тракта является не только объектом воздействия активной клеточной массы, но и средством регуляции абиотических элементов [63, 64]. Как известно, к первично абиотическим факторам относятся: конкретные уровни pH, степень анаэробноза, желчные кислоты, панкреатические ферменты, наличие эндогенных и экзогенных (попавших с пищей) веществ, концентрация слизи и перистальтическая активность стенки органов (см. табл.) [65–67]. Экологическое значение данных компонентов (в свете кооперативного взаимодействия) состоит в том, что вместе взятые они образуют единую, очень сложную микробную экосистему ЖКТ, постоянство которой является основным определяющим фактором здоровья человека. Какие-либо отклонения в этой целостной системе приведут к нарушению ее функций.

К основным факторам, контролирующим кишечную микрофлору, относится слизь. В современном понимании — это вязкоэластичный прозрачный гель толщиной 50–450 мкм, адгезированный к слизистой оболочке. Ультраструктура слизи представлена мукогликопротеиновыми полимерами, секретируемыми бокаловидными клетками эпителия. Состав и свойства слизи изменяются

Рис. Потенциальные механизмы действия *L. rhamnosus* GG

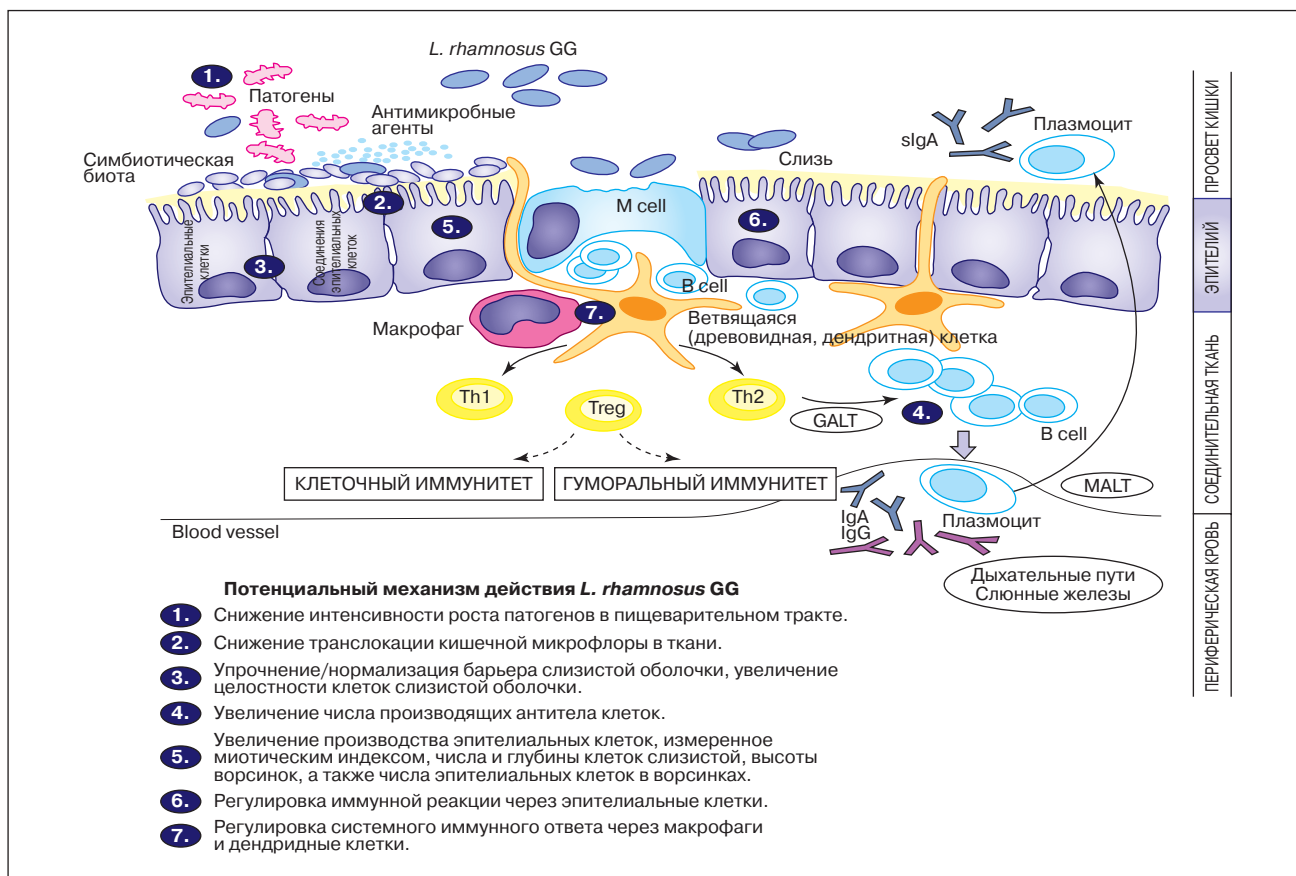


Таблица. Основные защитные системы ЖКТ

Анатомическая область	Ведущие факторы/системы защиты
Ротоглотка	<ul style="list-style-type: none"><li>• Продукция жидкости (слюны)</li><li>• Протеолитические ферменты слюны</li><li>• Лизоцим</li><li>• Нормальная (индигенная) микрофлора</li><li>• Антитела класса иммуноглобулина А (IgA-антитела)</li></ul>
Пищевод	<ul style="list-style-type: none"><li>• Перистальтика</li></ul>
Желудок	<ul style="list-style-type: none"><li>• Кислотность</li><li>• Протеолитические ферменты</li></ul>
Тонкая кишка	<ul style="list-style-type: none"><li>• Желчные кислоты</li><li>• Протеолитические ферменты, секретируемые поджелудочной железой</li><li>• Продукция муцина</li><li>• IgA-антитела</li><li>• Перистальтика</li><li>• Нормальная (индигенная) микрофлора</li><li>• Лимфатический аппарат слизистой оболочки (солитарные фолликулы, Пейеровы бляшки и др.)</li><li>• Слущивание эпителия</li></ul>
Толстая кишка	<ul style="list-style-type: none"><li>• Перистальтика</li><li>• Нормальная (индигенная) микрофлора</li><li>• Слущивание эпителия</li><li>• Продукция муцина</li><li>• IgA-антитела</li></ul>

в зависимости от участка ЖКТ и находится под контролем, по крайней мере, девяти генов (MUC 1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 6, 7, 8). MUC2 — это муцины, преобладающие в толстой кишке, а MUC5 и MUC6 выделяют слизистую оболочку желудка [68].

Взаимоотношения между комменсалами и слизью непрочны и противоречивы. Одни исследователи считают, что при уменьшении слизи и деструктуризации ее функциональных элементов (муцинов) бактериальная флора изменяет свой состав и свойства. Другие — что структурные изменения микробиоценозов ЖКТ приводят к нарушению функционирования бокаловидных клеток эпителия и химического состава кишечной слизи [69, 70]. Существенно, что комменсалы, взаимодействуя с эпителием, вызывают увеличение продукции муцинов; слизь накапливает антимикробные вещества — IgA, лактоферрин, лактопероксидазу, лизоцим, а также обладает способностью связывать различные микроорганизмы посредством некоторых своих сахаров, имитирующих бактериальные рецепторы [40, 71, 72].

Таким образом, слой слизи, секреторные иммуноглобулины и сапрофитная флора представляют собой надэпителиальный слизистый слой, который защищает слизистую оболочку от дегидратации макромолекул, физической и химической агрессии, а также атак микроорганизмов, бактериальных токсинов и паразитов. Эти антибактериальные механизмы защиты являются первичными и действуют постоянно, обеспечивая сбалансированную экосистему кишечника.

Для направленного создания или восстановления нарушенного микробиоценоза в последнее время все шире применяют функциональное питание: оптимизацию микробной экологии пищеварительного тракта с помощью употребления в повседневном пищевом рационе продуктов естественного происхождения, содержащих живые бифидобактерии и лактобациллы, бифидогенные факторы, пищевые волокна, антиоксиданты, их комплексы и др., которые благоприятно воздействуют на функциональные возможности организма человека или снижают риск развития заболевания. Одно из ключевых

требований к продуктам функционального питания — подтверждение полезных свойств каждого из них в контролируемых клинических исследованиях. Что касается пробиотиков, используемых в составе продуктов питания или лекарственных препаратов, то ученые единодушно признают, что благоприятные эффекты пробиотиков являются штамм-специфическими, и группировка данных по различным штаммам может приводить к неверным выводам [73].

Пробиотики — живые микроорганизмы, которые после приема внутрь в определенном количестве оказывают широкий спектр физиологических эффектов на пищеварение [74]. Наиболее распространенные формы пробиотиков — молочные продукты и продукты, обогащенные пробиотиками. В качестве примера пробиотических штаммов в различных продуктах, представленных на российском рынке ОАО «Компания ЮНИМИЛК», можно привести *Lactobacillus* GG (ATCC 53103, LGG). Данный штамм соответствует всем международным требованиям, предъявляемым к пробиотическим микроорганизмам:

- четкая биологическая, биохимическая и генетическая маркировка;
- полезное воздействие на организм хозяина, подтвержденное лабораторными и клиническими исследованиями;
- высокая способность к адгезии и созданию колонизационного потенциала на слизистой оболочке кишечника;
- устойчивость к воздействию стрессовых факторов (желудочный сок, желчные кислоты, панкреатический сок);
- без побочных эффектов при длительном использовании;
- минимальная способность к транслокации из просвета ЖКТ во внутреннюю среду макроорганизма.

Весь ассортимент кисломолочных продуктов для детей раннего возраста «ТЁМА» (детский биотворог, детский биоюгurt и детский биокефир) обогащен пробиотиком *Lactobacillus* GG (ATCC 53103, LGG). В целом — это экологически чистые продукты, приготовленные из нату-



А мы с зайцем  
выбираем  
полезное!

Товар сертифицирован. На правах рекламы.



БИОЙОГУРТ



БИОКЕФИР



БИОТВОРОГ



## Продукты Тёма, обогащенные пробиотиком

В настоящее время существует множество подходов к регуляции микробиоценоза кишечника, наиболее перспективным у детей, является использование продуктов функционального питания, содержащих пробиотические штаммы. Особое внимание при выборе штамма уделяется его безопасности и клинической эффективности. Полезное воздействие на организм *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103, LGG®) подтверждено многочисленными исследованиями, направленными на доказательства профилактики и терапии:

- кишечных инфекций
- острых респираторных инфекций
- аллергических заболеваний

Именно поэтому все кисломолочные продукты Тёма обогащены LGG® в дозировке  $10^7$  КОЕ/г - достаточной для положительного влияния на здоровье, подтвержденной клиническими испытаниями.

*Lactobacillus* GG и LGG — товарный знак, используемый по лицензии «Валио ЛТД» Финляндия.



Я выбираю  
Мама одобряет



телефон «горячей линии»  
**8-800-100-02-01**  
звонок по России - бесплатный

[www.mir-tema.ru](http://www.mir-tema.ru)





рального сырья, специально отобранного для производства детского питания. Изготовители контролируют весь производственный процесс, не используют генетически модифицированные организмы, консерванты, красители, усилители вкуса и ароматизаторы. Компания ЮНИМИЛК руководствуется современными рекомендациями по здоровому питанию детей и снижает сладость кисломолочных продуктов путем оптимизации их углеводного состава. В 2011 г. выпущен новый вид йогурта — питьевой биойогурт ТЁМА «классический», обогащенный 4 витаминами, минеральными веществами, пробиотической культурой *Lactobacillus* GG (ATCC 53103, LGG) и содержащий в качестве источника углеводов лактозу (4,7 г) и мальто-

декстрин (3,0 г на 100 г продукта). Продукт использовали в НИИ питания РАМН у 30 здоровых детей в возрасте от 8 мес до 2 лет [75]. Проведенное исследование показало хорошую переносимость продукта с возможностью формирования правильных стереотипов питания, в частности привычки к несладким продуктам и блюдам.

### Заключение

Анализ современной литературы показывает целесообразность использования комплекса продуктов с пробиотиками, позволяющего с прогнозируемым эффектом направлять развитие такой сложной нестабильной системы, как микрофлора ЖКТ у детей раннего возраста.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фролова Н.А. Особенности формирования микробиоценоза детей раннего возраста в зависимости от микробного пейзажа кишечника матери. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск, 2001. — 23 с.
2. Володин Н.Н. Перинатальная медицина: проблемы, пути и условия их решения // Педиатрия. — 2004; 5: 18–23.
3. Гусейнова Н.А. Пробиотикотерапия, применяемая при кишечной дисфункции новорожденных, рожденных с помощью кесарева сечения // Альманах клинической медицины. — 2010; 23: 72–75.
4. Benno Y., Sawada K., Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: Composition of flora in breastfed and bottle-fed infants // Microbiol. Immunol. — 1984; 28: 975–986.
5. Mackie R., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract // Am. J. Clin. Nutr. — 1999; 69: 1035–1045.
6. Heavey P.M., Rowland I.R. The gut microflora of the developing infant: microbiology and metabolism // Microbiol. Ecol. Health Dis. — 1999; 11: 75–83.
7. Tannock G.W., Fuller R., Smith S.L., Hall M.A. Plasmid profiling of members of the family enterobacteriaceae, lactobacilli, and bifidobacteria to study the transmission of bacteria from mother to infant // J. Clin. Microbiol. — 1990; 28: 1225–1228.
8. Macfarlan S., Cummings G.H., Macfarlan G.T. Bacterial colonization of surfaces in the large intestine. In G.R. Gibson, M. Roberfroid (ed.). Colonic microflora, nutrition and health. — London: Chapman & Hall, 1999. — P. 71–87.
9. Van der Waaij D. Colonization resistance of digestive tract. — Japan, 1999. — P. 76–81.
10. Adlerberth I., Cerqueti M., Poilane I. et al. Mechanisms of colonization and colonization resistance of the digestive tract // Microbiol. Ecol. Health Dis. — 2000; 1: 223–239.
11. Fons M., Gomez A., Karjalainen T. Mechanisms of colonization and colonization resistance of the digestive tract // Microbiol. Ecol. Health Dis. — 2000; 2: 240–246.
12. Thomas V., Rochet V., Boureau H. et al. Molecular characterization and spatial analysis of a simplified microbiota displaying colonization resistance against *Clostridium difficile* // Microbiol. Ecol. Health Dis. — 2002; 14: 203–210.
13. Bezirtzoglou E., Romond C. Occurrence of *Bifidobacterium* in the feces of newborns delivered by cesarean section // Biol. Neonate. — 1990; 58: 247–251.
14. Gronlund M.M., Lehtonen O.P., Eerola E., Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1999; 28: 19–25.
15. Harmsen H.J., Wildeboer-Veloo A.C., Raangs G.G. et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2000; 30: 61–67.
16. Favier C., Vaughan E., de Vos W., Akkermans A. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonate // Appl. Environ. Microbiol. — 2002; 68: 219–226.
17. Benno Y., Mitsuoka N. Development of intestinal microflora in humans and animals // Bifidobacteria Microflora. — 1986; 5: 13–25.
18. Sakata H., Yoshioka H., Fujita K. Development of the intestinal flora in very low birth weight infants compared to normal full-term newborns // Eur. J. Pediatr. — 1985; 144: 186–190.
19. Bruck W.M., Kelleher S.L., Gibson G.R. rRNA probes used to quantify the effects of glycomacropeptides and  $\alpha$ -lactalbumin supplementation on the predominant groups of intestinal bacteria of infant rhesus monkeys challenged with enteropathogenic *Escherichia coli* // J. Pediatr. Gastroenter. Nutr. — 2003; 37: 273–280.
20. Rotimi V.O., Duerden B.I. The development of the bacterial flora in normal neonates // J. Med. Microbiol. — 1981; 14 (1): 51–62.
21. Gnoth M.J., Kunz C., Kinne-Saffran E., Rudloff S. Human milk oligosaccharides are minimally digested in vitro // J. Nutr. — 2000; 130 (12): 3014–3020.
22. Dai D., Walker W.A. Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut // Advances Pediatrics. — 1999; 46: 353–382.
23. Gibson G.R., Beatty E.R., Cummings J.H. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin // Gastroenterology. — 1995; 108 (4): 975–982.
24. Roberfroid M.B. Prebiotics and synbiotics: concepts and nutritional properties // Br. J. Nutr. — 1998; 80 (4): 197–202.
25. Stark P.L., Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life // J. Med. Microbiol. — 1982; 15 (2): 189–203.
26. Collado M.C., Delgado S., Maldonado A. et al. Assessment of the bacterial diversity of breast milk of healthy woman by quantitative realtime PCR // Appl. Microbiol. — 2009; 48 (5): 523–528.
27. Martin R., Jimenez E., Heilig H. et al. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative realtime PCR // Appl. Environ. Microbiol. — 2009; 75 (4): 965–969.
28. Martin R., Heilig G.H., Heilig J., Zoetendal E.G. Diversity of the *Lactobacillus* group in breast milk and vagina of healthy women and potential role in the colonization of the infant gut // J. Appl. Microbiol. — 2007; 103: 2638–2644.
29. Tarcan A., Guraken F., Tiker F., Ozbek N. Influence of feeding formula and breast milk fortifier on lymphocyte subsets in very low birth weight premature newborns // Biol. Neonate. — 2004; 86: 22–28.
30. Hawkes J.S., Neumann M.A., Gibson R.A. The effects of breast feeding on lymphocyte subpopulations in healthy term infants at 6 months of age // Pediatr. Res. — 1999; 45: 648–651.
31. Rinne M., Kalliomaki M., Salminen S., Isolaur E. Probiotic intervention in the first months of life: short-term effects on gastrointestinal symptoms and long-term effects on gut microbiota // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2006; 43: 200–205.

32. Smahi A., Courtois G., Rabia S.H. et al. The NF- $\kappa$ B signaling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes // *Hum. Mol. Genet.* — 2002; 11: 2371–2375.
33. Ogura Y., Bonen D.K., Inohara N. et al. A frameshift mutation in Nod2 associated with susceptibility to Crohn's disease // *Nature.* — 2001; 411: 603–606.
34. Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J. et al. Nod2 is general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection // *J. Biol. Chem.* — 2003; 278: 8869–8872.
35. Hooper L.V., Gordon J.I. Commensal host-bacterial relationships in the gut // *Science.* — 2001; 292: 1115–1118.
36. Sudo N., Sawamura S., Tanaka K. et al. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system susceptible to oral tolerance induction // *J. Immunol.* — 1997; 159: 1739–1745.
37. Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A. et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine // *Science.* — 2001; 291: 881–884.
38. Stappenbeck T.S., Hooper L.V., Gordon J.I. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002; 99: 15451–15455.
39. Freitas M., Axelsson L.G., Cayuela C. et al. Microbial-host interactions specifically control the glycosylation pattern in intestinal mouse mucosa // *Histochem. Cell Biol.* — 2002; 118: 149–161.
40. Heilig H.G., Zoetendal E.G., Vaughan E.E. et al. Molecular diversity of *Lactobacillus* spp. and other lactic acid bacteria in human intestine as determined by specific amplification of 16S ribosomal DNA // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2002; 68: 114–123.
41. Husby S.T., Mestecky J., Moldoveanu Z., Elson C.O. Induction of oral tolerance. In: *Intestinal Immunology and food allergy* ed. A. de Weck, H. Sampson. NNW Series (34). — New York: Raven Press, 1995. — P. 169–177.
42. Spiekermann G.M., Walker W.A. Oral tolerance and its role in clinical disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001; 32 (3): 237–255.
43. Kemp A., Bjorksten B. Immune deviation and hygiene hypothesis: A review of the epidemiological evidence // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2003; 14 (3): 74–80.
44. Shimosato T., Kimura T., Tohno M. et al. Strong immunostimulatory activity of AT-oligodeoxynucleotide requires a six-base loop with a self-stabilized 5'-C... G-3' stem structure // *Cell Microbiol.* — 2006; 8 (3): 485–495.
45. Sudo N., Aiba Y., Oyama N. et al. Dietary nucleic acid and intestinal microbiota synergistically promote a shift in the Th1/Th2 balance towards Th1-skewed immunity // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2004; 135 (2): 132–135.
46. Walter J. Ecological role of lactobacilli in the gastrointestinal tract: implication for fundamental and biomedical research // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2008; 74 (16): 4985–4996.
47. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F. et al. Recognition of commensal microflora by Toll-like Receptors is required for intestinal homeostasis // *Cell.* — 2004; 118: 229–244.
48. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity // *Nat. Rev. Immunol.* — 2001; 1 (2): 134–145.
49. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М. Антиэндоксинный иммунитет в регуляции численности микрофлоры кишечника. — М.: Медицина, 2007. — 216 с.
50. Broad A., Jones D.E., Kirby J.A. Toll-like receptor (TLR) response tolerance: a key physiological «damage limitation» effect and an important potential opportunity for therapy // *Curr. Med. Chem.* — 2006; 13 (21): 2487–2502.
51. Abrea M.T., Fucata M., Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease // *J. Immunol.* — 2005; 174 (8): 4453–4460.
52. Vinderola G., Matar C., Perdigon G. Role of intestinal epithelial cells in immune effects mediated by gram-positive probiotic bacteria: involvement of toll-like receptors // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 2005; 12 (9): 1075–1084.
53. 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.
54. Isolauri E., Joensuu J., Suomalainen H. et al. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG // *Vaccine.* — 1995; 13: 310–312.
55. 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.
56. 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.
57. Bloise E., Torrcelli M., Novembri R. et al. Heat-killed *Lactobacillus rhamnosus* GG modulates urocortin and cytokine release in primary trophoblast cell // *Placenta.* — 2010; 31: 867–872.
58. Oksaharju A., Kankainen M., Kekkonen R.A. et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* downregulates FCER1 and HRH4 expression in human mast cell // *J. Gastroenterol.* — 2011; 17: 750–759.
59. Anderson J.M. Molecular structure of tight junctions and their role in epithelial transport // *News Physiol. Sci.* — 2001; 16: 126–130.
60. Ceponis P.J., Botelho F., Richards C.D. Interleukins 4 and 13 increase intestinal epithelial permeability by a phosphatidylinositol pathway. Lack of evidence for STAT 6 involvement // *J. Biol. Chem.* — 2005; 275: 29132–29137.
61. Madsen K.L., Lewis S.A., Tavernini M.M. et al. Interleukin 10 prevents cytokine-induced disruption of T84 monolayer barrier integrity and limits chloride secretion // *Gastroenterology.* — 1997; 113: 151–159.
62. Han X., Fink M.P., Delude R.L. et al. Proinflammatory cytokines cause NO-dependent and independent changes in expression and localization of tight junction proteins in intestinal epithelial cells // *Shock.* — 2003; 19: 229–237.
63. Simon G.L., Gorbach S.L. Intestinal flora in health and disease // *Gastroenterology.* — 1984; 86: 174–193.
64. Moore W.E., Holdeman L.V. Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1974; 27: 961–979.
65. Cook G.C. Hypochlorhydria and vulnerability to intestinal infection // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1994; 6: 693–695.
66. Marteau P., Minekus M., Havenaar R. et al. Survival of lactic acid bacteria in a dynamic model of the stomach and small intestine: validation and the effects of bile // *J. Dairy Sci.* — 1997; 80: 1031–1037.
67. Drouault S., Corthier G., Ehrlich S.D. et al. Survival, physiology, and lysis of *Lactococcus lactis* in the digestive tract // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1999; 65: 4881–4886.
68. Железная Л.А. Структура и функция гликопротеинов слизи (муцинов) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 1998; 8 (1): 30–37.
69. Mack D.R., Ahne S., Hude L. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro // *Gut.* — 2003; 52: 827–833.
70. Clark J.A., Coopersmith C.M. Intestinal cross-talk — a new paradigm for understanding the gut as the «motor» of critical illness // *Shock.* — 2007; 28 (4): 384–393.
71. Pasquier M.C., Vatie J. Mucus gastro-intestinal: une barriere protectrice complexe. Premiere partie. Structure et proprietes physicochimiques // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1990; 14: 352–358.
72. Khan J., Iiboshi Y., Cui L. Alanine-glutamine-supplemented parenteral nutrition increases luminal mucus gel and decreases permeability in the rat small intestine // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 1999; 23: 24–31.
73. Szajewska H., Mrukowicz J. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo controlled trials // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001; 33: 17–25.
74. Guarner F., Schaafsma G.J. Probiotics // *J. Food Microbiol.* — 1998; 39: 237–238.
75. Абрамова Т.В., Георгиева О.В., Гуторова Т.В. Новый вид обогащенного биоогурта в питании детей раннего возраста // *Вопросы практической педиатрии.* — 2011; 6 (3): 97–98.

В.П. Зыков, И.Б. Комарова, Л.В. Ушакова

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

## Диагностика и лечение артериального ишемического инсульта у детей в остром периоде

### Контактная информация:

Зыков Валерий Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии детского возраста РМАПО

Адрес: 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, тел.: (495) 496-62-12, e-mail: childneur@mtu-net.ru

Статья поступила: 02.08.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

В статье приводится современный обзор и собственные данные по актуальной проблеме инсульта у детей. Заболеваемость инсультом достигает 3 случаев на 100 тыс. детей в год, причем 40% из них — дети в возрасте до 5 лет; более половины детей после инсульта имеют стойкие двигательные и когнитивные нарушения, а в 20% случаев возникают повторные инсульты. Этиологические факторы заболевания многообразны, в то же время основными являются протромботические состояния гемостаза, васкулопатии, заболевания сердца, инфекции и травмы. Диагностика инсульта требует проведения магнитно-резонансной томографии и ангиографии, а также ряда лабораторных тестов, включая определение уровня гомоцистеина. В таблицах статьи описана базисная и нейропротекторная терапия острого периода артериального ишемического инсульта. Авторами подчеркивается, что инсульт — междисциплинарная проблема и требует совместной деятельности реаниматологов, педиатров, неврологов, инфекционистов и гематологов.

**Ключевые слова:** дети, инсульт, тромбофилия, васкулопатия, диссекция, Актовегин.

Заболеваемость детским ишемическим инсультом, по данным исследований с 1999 по 2005 гг. (включая данные Канадского педиатрического регистра инсульта), составляет 0,79–2,7 на 100 тыс. в год [1–3]. Инсульт в детском возрасте имеет два типа: 1-й — возникший в сроки от 28-й нед гестации по 30-й день жизни (перинатальный); 2-й — от 1-го мес жизни до 18 лет. Статистика, факторы риска, диагностика и лечение, описанные в этой статье, касаются инсульта 2-го типа. Проблема ишемического инсульта у детей представляется актуальной из-за высокого уровня их инвалиди-

зации и смертности. Согласно обобщенным данным, 10–15% пациентов погибают в течение острого периода ишемического инсульта, около 60–70% пациентов, перенесших церебральный инфаркт, имеют стойкий неврологический дефицит, утрачивают работоспособность и нуждаются в посторонней помощи и повседневном уходе [2]. Около 40–45% всех случаев инсульта приходится на возраст до 5 лет, что негативно отражается на дальнейшем психическом и физическом развитии больных [4]. Средний риск развития повторного ишемического инсульта составляет 25%, что опреде-

V.P. Zikov, I.B. Komarova, L.V. Ushakova

Russian Medical Academy of postgraduate Education, Moscow

## Diagnostics and treatment of acute ischemic stroke in children

The article presents modern review and proper data on topical problem of strokes in children. The incidence of stroke in children is 3 cases for 100,000 children per year, 40% of them — children under 5 years old. More than a half of children have stable motor and cognitive disorders, in 20% of them experience repeated strokes. There are many etiological factors of the disease; the main ones are pro thrombotic state of hemostasis, disorders of vessels, infections and traumas. Diagnostics of a stroke includes magnetic-resonance imaging and angiography, several laboratory tests and detection of the level of homocysteine. The tables describe basis and neuroprotection treatment in acute period of ischemic stroke. Authors give special attention to the stroke as an interdisciplinary problem treated by resuscitation specialists, pediatricians, neurologists, infectious diseases specialist and hematologists.

**Key words:** children, stroke, thrombophilia, disorder of vessels, dissection, actovegin.

ляет актуальность вторичной профилактики данного заболевания.

В литературе понятие «факторы риска» инсульта полностью заменило понятие «этиологии», или причины заболевания. Этим подчеркивается большое число патологических состояний, способных вызвать развитие острой церебральной ишемии, и частое присутствие нескольких таких состояний у одного пациента с инсультом. В то же время усложняется идентификация фактора, ответственного за развитие болезни в конкретное время у конкретного пациента. Как у детей, так и взрослых в 15–20% случаев этиология инсульта остается неустановленной [5].

В 1993 г. предложена патогенетическая систематизация артериального ишемического инсульта. Согласно классификации ишемического инсульта (TOAST), принято выделять следующие его варианты [6]:

- 1) кардиоэмболический;
- 2) вследствие окклюзии малых сосудов;
- 3) вследствие атеросклероза больших артерий;
- 4) другой установленной этиологии (церебральные артериопатии);
- 5) неустановленной этиологии.

Выделяют две непосредственные причины, приводящие к артериальному ишемическому инсульту: церебральные артериопатии (развиваются по причине травматического или инфекционного повреждения сосудов и связаны с заболеваниями крови, метаболическими нарушениями, антифосфолипидным синдромом) и кардиальная эмболия [6]. В развитии ишемического инсульта важную роль, помимо непосредственной причины, приводящей к сосудистой катастрофе, играет такое «фоновое» неблагополучие, как тромбофилия.

Тромбофилия — повышенная склонность организма к тромбообразованию и внутрисосудистому свертыванию крови, обусловленное нарушением регуляторных механизмов системы гемостаза или изменением свойств отдельных ее звеньев [7]. Может быть как врожденной, так и приобретенной. Причиной приобретенных тромбофилий являются такие факторы, как оперативные вмешательства, заболевания печени, почек и поджелудочной железы, травма, длительная иммобилизация, прием лекарственных средств (оральные контрацептивы, андрогены, варфарин, тромболитики и др.).

Частыми причинами гиперкоагуляционных состояний являются дефицит протеинов С и S, антитромбина III; гипергомоцистеинемия, резистентность к активированному протеину С, а также генетические факторы — мутации в генах системы свертывания крови и белков антикоагулянтов [7–9].

Гомоцистеин — серосодержащая аминокислота, образуется из метионина двумя путями: реакцией реметилирования с участием двух ферментов — метилентетрагидрофолат редуктазы и метионин-синтазы редуктазы, фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> в качестве кофакторов, а также путем реакции сульфурирования с участием фермента цистатионинсинтазы в присутствии витамина В<sub>6</sub> [9]. В норме у взрослых людей содержание общего гомоцистеина в плазме крови натощак составляет 5–15 мкмоль/л. Частота гипергомоцистеинемии

в общей популяции составляет 5–10%, причем основную часть составляют случаи слабой и умеренной степени (до 100 мкмоль/л), а выраженная гипергомоцистеинемия (более 100 мкмоль/л) встречается лишь у 0,5% лиц [10]. У детей нормальные значения гомоцистеина составляют менее 5 мкмоль/л — до 10 лет и менее 7 мкмоль/л — 10–15 лет [9]. Гипергомоцистеинемия является фактором, который, как показали результаты различных исследований, существенно повышает риск раннего развития атеросклероза и тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий, независимо от других известных факторов риска [4, 11]. Объяснением этих закономерностей являются данные о механизмах воздействия гипергомоцистеинемии на стенку сосудов, тромбоциты, факторы свертывания крови.

В последнее время доказано, что основной непосредственной причиной артериального ишемического инсульта в детском возрасте считается церебральная артериопатия, возникающая в силу разных механизмов [5, 12, 13]. В 2004 г. составлена более полная систематизация церебральных васкулопатий детского возраста [13].

#### 1. Невоспалительные васкулопатии

- 1.1. Артериальная диссекция.
- 1.2. Синдром Мюмбурга: первичный (болезнь Мюмбурга), вторичный (при серповидно-клеточной анемии, воздействии радиации, туберозном склерозе, нейрофиброматозе, синдроме Дауна).
- 1.3. Фокальная транзиторная церебральная артериопатия.
- 1.4. Врожденная дизгенезия церебральных сосудов.
- 1.5. Фибромышечная дисплазия.
- 1.6. Лекарственная васкулопатия (при употреблении кокаина, амфетамина, метилфенидата, фенилпропаноламина).

#### 2. Первичные васкулиты с вовлечением центральной нервной системы

- 2.1. С поражением больших сосудов (артериит Такаясу).
- 2.2. С поражением средних сосудов (узелковый периартериит, гигантоклеточный артериит, болезнь Кавасаки).
- 2.3. С поражением малых сосудов (первичный ангиит ЦНС, синдром Шурга–Штрауса, гранулематоз Вегенера, пурпура Шенлейн–Геноха).

#### 3. Вторичные васкулиты с вовлечением центральной нервной системы

- 3.1. Коллагенозы.
- 3.2. Инфекционные васкулиты.
  - 3.2.1. Вирусные (*Varicella zoster*, *Cytomegalovirus*, HIV).
  - 3.2.2. Бактериальные (при бактериальном менингите, болезни Лайма, туберкулезе).
  - 3.2.3. Грибковые.
  - 3.2.4. Паразитарные (цистицеркоз).

Патогенетическая сущность любых артериопатий определяется повреждением эндотелия сосуда с образованием стеноза, в сопровождении реакций гиперкоагуляции и последующим внутрисосудистым тромбообразованием.



Наиболее распространенными причинами развития ишемического инсульта являются артериальная диссекция, фокальная транзиторная церебральная артериопатия, синдром Мояма и васкулит [14].

### Церебральная артериальная диссекция

Артериальная диссекция обусловлена проникновением крови из артериального русла в артериальную стенку через дефект интимы. В результате, формирующаяся в стенке сосуда гематома приводит к сужению его просвета или окклюзии [15]. По результатам большого международного исследования IPSS с участием 525 детей, перенесших артериальный ишемический инсульт, церебральная артериальная диссекция была обнаружена в 20% случаев [12].

Диссекция может возникнуть как вследствие травмы, так и спонтанно. Довольно долго травматическая диссекция считалась редкой в детском возрасте, в то время как спонтанная — частой. Имеется достаточно исследований, подтверждающих важное значение травмы [16]. По данным Н. Fullerton и соавт., тривиальная травма в анамнезе предшествовала церебральной артериальной диссекции у 33% больных, повышенная физическая активность — у 17%, тяжелая травма — у 15%. Спонтанная артериальная диссекция отмечена у 31% больных [16]. При наличии травмы у 43% пациентов признаки неврологического дефицита развиваются в течение 1–7 дней, у 28% — в течение нескольких часов, у 15% — клинический дебют пролонгируется на несколько недель и даже месяцев. В течение нескольких минут после травмы неврологический дефект проявляется у 15% пациентов (рис. 1) [16]. Причины нетравматической церебральной артериальной диссекции до настоящего времени остаются неясными, есть основание считать, что спонтанная диссекция чаще встречается у лиц с количественным или качественным дефектом коллагена.

Развитие инфаркта мозга по механизму артерио-артериальной эмболии или в результате окклюзии сосуда расслаивающей гематомой или лоскутом интимы определяет от 6 до 20% всех случаев детского ишемического инсульта [17]. Как правило, страдает каротидный бассейн, интракраниальные расслоения регистрируются чаще экстракраниальных (соотношение случаев 60:40) [16]. В каротидном (переднем) бассейне экстракраниальная диссекция значительно чаще регистрируется

после травмы, а интракраниальная чаще возникает спонтанно [12].

При анализе анамнестических данных неоднократно подчеркивалось, что тяжесть травмы не коррелирует с частотой диссекции, травматическое воздействие может быть очень легким (так называемая тривиальная травма головы, падения или значительная физическая нагрузка) [16]. Особое значение данный фактор приобретает у новорожденных и грудных детей. У более старших детей диссекция крупных сосудов возникает в результате чрезмерной ротации, гиперэкстензионной травмы, кувырков через голову, во время занятий спортом. Считается, что расслоение сосуда возникает чаще в экстракраниальных сосудах, чем в интракраниальных [17].

Диагностика диссекций значительно упростилась с развитием магнитно-резонансной ангиографии, хотя «золотым стандартом» диагностики остается прямая интраваскулярная ангиография.

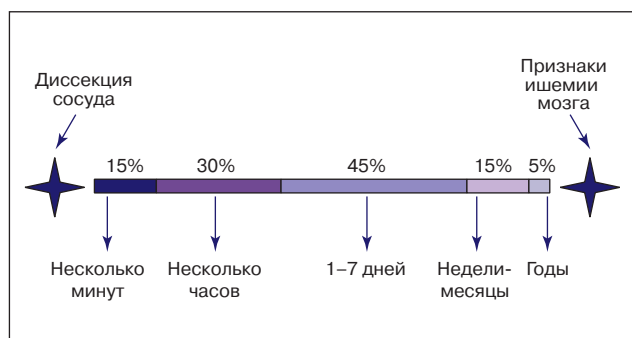
*Критерии диагностики артериальной диссекции.*

1. Патоморфологическое подтверждение диссекции.
2. Признаки диссекции на стандартных ангиограммах или МР-ангиограммах:
  - наличие крови в «кармане» сосудистой стенки (двойной просвет сосуда);
  - неравномерное сужение артерии;
  - сужение артерии с последующей дилатацией;
  - наличие псевдоаневризмы.
3. Признаки диссекции по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ):
  - знак «полумесяца» или круговое утолщение стенки сосуда на аксиальных срезах;
  - визуализация сосуда и усиление от него сигнала за счет интрамуральной гематомы на сагиттальных срезах.
4. Окклюзия артерии на ангиограммах (стандартных или магнитно-резонансных) при наличии в анамнезе факта травмы при отсутствии заболеваний, предрасполагающих к окклюзии другого генеза.

Если имеются только последние два критерия, то диагноз артериальной диссекции является возможным.

Описаны случаи спонтанной артериальной диссекции у больных с синдромом Марфана, Элерса–Данло и т.п. [17]. Есть основания полагать, что спонтанная диссекция возникает при коллагенопатиях, при которых определяется либо качественный, либо количественный дефект коллагена.

**Рис. 1.** «Диагностическое окно» церебральной артериальной диссекции [16]



### Фокальная транзиторная артериопатия

Фокальная транзиторная церебральная артериопатия (ФТЦА) — наиболее частый тип артериопатии, выявляемый при ишемическом инсульте у детей. Распространенность ФТЦА у больных артериальным ишемическим инсультом составляет 25–48% [4, 11, 12].

Вероятный механизм, признаваемый большинством исследователей в настоящее время, — воспаление. В литературе воспалительная артериопатия по другому обозначается как васкулит или ангиит [12]. Для установления диагноза ФТЦА необходимо наличие двух критериев. Первый — признаки унилатеральной артериопатии, выявленные в течение 3 мес после ишемического инсульта.

та. Характерно, что в первые дни инсульта у некоторых больных сосудистые изменения могут отсутствовать или быть минимальными; затем в период до 3 мес может наблюдаться прогрессирование, что иногда проявляется клинически и ассоциируется с повторным инсультом. Вторым критерий — отсутствие признаков прогрессирования артериопатии по данным нейровизуализации через 6 мес после инсульта. Несмотря на относительно доброкачественный характер ФТЦА, сохраняющийся стеноз церебральных артерий может повышать риск повторного инсульта в том же бассейне в течение 5 лет до 66% [18].

Существуют несколько аргументов в пользу постинфекционной воспалительной природы ФТЦА: 1) единственным четким предиктором служит недавняя инфекция верхних дыхательных путей [12]; 2) ангиографические проявления (такие, как симптом «четок» и нерегулярное мультисегментарное поражение) высоко специфичны для воспаления [19]; 3) ангиографическое исследование в катамнезе обнаруживает стабилизацию и, в ряде случаев, положительную динамику после первичного ухудшения, что специфично для воспалительного механизма вообще [13]; 4) клинические симптомы неврологического дефицита у большинства больных ишемическим инсультом возникают не внезапно, а постепенно, и в первые несколько дней наблюдается ухудшение состояния [4]. Данный факт вполне соответствует закономерностям течения воспалительного процесса. Исследования последних лет выявили ассоциацию ФТЦА с инфекционными агентами — энтеровирусом, боррелией и ВИЧ [20–22].

## ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ВАСКУЛИТ И ПОСТВЕТРЯНОЧНАЯ АРТЕРИОПАТИЯ

По данным IPSS, церебральный васкулит является причиной острой церебральной артериопатии детства в 12% случаев [12]. Васкулиты могут быть как инфекционной, так и неинфекционной природы. И в том, и другом случае имеется поражение сосудистой стенки (воспаление, повреждение и нарушение функции эндотелия), что приводит к тромбообразованию — одному из механизмов развития ишемического инсульта [2]. Существуют определенные нейровизуализационные паттерны васкулита, определяемые при проведении МРТ и магнитно-резонансной ангиографии. По данным МРТ для васкулита характерно наличие множественных ишемических очагов, преимущественно в белом веществе мозга. Иногда за счет выраженного повреждения сосудистой стенки имеет место геморрагическая трансформация ишемического очага. При ангиографии выявляется проксимальный стеноз артерии, реже — множественные стенозы. При анализе ангиографических исследований артериальных церебральных стенозов подчеркивается их обратимый характер, что предполагает причину их возникновения приобретенной [19]. Со временем наблюдается полное исчезновение сосудистых стенозов — разрешение васкулита [19]. Течение сосудистого воспаления может быть агрессивными (16–17% случаев) и доброкачественными (70–72%).

В последние годы большое внимание исследователей уделяется риску развития церебрального ишемического

инсульта неустановленной этиологии у детей, перенесших ветряную оспу: незадолго до мозговой катастрофы переболевших ветряной оспой в 3 раза больше, нежели в здоровой популяции [23].

## Сосудистые аномалии головного мозга

Роль церебральных сосудистых аномалий в развитии артериального ишемического инсульта противоречива. К числу таких аномалий относят врожденную артериальную гипоплазию церебральных артерий, патологическую извитость артерий, болезнь Мюссе. Термином «врожденная артериальная гипоплазия церебральных артерий» обозначают частичное или полное уменьшение калибра или врожденное отсутствие сосудов. Несмотря на периодическое обнаружение данной аномалии у больных ишемическим инсультом (0,7% случаев, по данным IPSS; 2009), каких-либо статистических корреляций между ним и артериальной гипоплазией церебральных артерий до настоящего времени не получено. Очевидно, что данный сосудистый дефект не является непосредственной причиной инфаркта мозга, поскольку при адекватном развитии коллатералей нет предпосылок для ишемического повреждения мозговой ткани.

Однако существует довольно значимая аномалия — болезнь (синдром) Мюссе, которая, по некоторым данным, регистрируется в 10–20% всех детских инсультов [5, 24]. Относится к васкулопатиям с хроническим прогрессирующим стенозом или окклюзией супраклиноидной части внутренней сонной и проксимальных отделов передней и средней мозговых артерий, типичен билатеральный стеноз. Специфическим признаком болезни также считается развивающаяся паренхиматозная сеть коллатеральных сосудов, расположенных от супрасellarной цистерны до основания мозга. Патология встречается во всех этнических группах и может носить врожденный, семейный характер (в виде болезни Мюссе). Предполагаемый характер наследования — полигенный, или аутосомно-доминантный, с низкой пенетрантностью. Ген семейной формы болезни Мюссе картирован на хромосоме 17q25. У более половины детей с этой болезнью церебральный инфаркт развивается до 10-летнего возраста [5].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ

В течении инсульта выделяют несколько периодов [25].

**Острейший** — продолжается первые 3–5 дней, характеризуется появлением и нарастанием неврологических симптомов. Это период наибольших возможностей интенсивной и патогенетически направленной терапии. Далее следует **острый период** — до 21 дня, характеризуется относительной стабилизацией неврологического дефицита, когда возможно ухудшение состояния больного. Для **восстановительного периода** характерно стабильное состояние больного и постепенная редукция патологической симптоматики; продолжается до 2 лет: от 21 дня до 6 мес — ранний, от 6 мес до 2 лет — поздний восстановительный период. После двух лет наступает **период остаточных явлений**.

Таблица 1. Встречаемость начальной неврологической симптоматики при инсультах у детей [26]

Симптом	Тип инсульта, %	
	ишемический	геморрагический
Гемипарез	94	21
Изменение сознания	28	88
Головная боль	22	59
Судороги	16	29

Таблица 2. Неврологическая симптоматика при церебральной артериальной диссекции у детей [26]

Симптом	Встречаемость, %	
	у детей	у взрослых
Головная боль	53–54	60–94
Боль в шее, напряжение шейных мышц	1–11	
Фокальные неврологические симптомы	97	50–80
Судороги	9–21	данных нет

В острейшем и остром периоде инсульта клинические проявления болезни могут быть представлены общемозговыми и/или очаговыми неврологическими симптомами. Частота встречаемости отдельных симптомов при данной патологии представлена в табл. 1. Ишемические инсульты чаще манифестируют с фокальных неврологических симптомов, тогда как для геморрагических инсультов характерна общемозговая симптоматика, прежде всего в виде нарушения сознания (табл. 2) [26].

При диссекции каротидных сосудов в остром периоде инсульта самым частым является симптом Горнера (или окулосимпатический паралич), возникающий из-за повреждения перикаротидного симпатического сплетения.

Рис. 2. Рекомендации по диагностике ишемического инсульта у детей



Ишемический инсульт, развивающийся по тромботическому механизму, характеризуется относительно постепенным нарастанием симптоматики в течение нескольких часов. При эмболической природе церебральной ишемии (например, кардиоэмболическом инсульте) отмечается внезапное развитие неврологических симптомов.

Геморрагическая трансформация ишемического инсульта

По данным D. Werring и соавт., в 23% случаев ишемический инсульт осложняется кровотечением в зоне инфаркта, что усугубляет тяжесть клинических проявлений заболевания [27]. Высказывается предположение, что геморрагическая трансформация ишемического инсульта более характерна для поражения мелких сосудов и может стать свидетельством текущей микроваскулярной патологии с высоким риском развития повторного инсульта [27, 28].

ДИАГНОСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ

Для подтверждения факта инсульта, а также дифференциальной диагностики геморрагического и ишемического инсульта существуют основные методы обследования: компьютерная томография (КТ) и МРТ головного мозга. Методом выбора является КТ, так как почти во всех случаях позволяет отличить кровоизлияние от инфаркта. МРТ — более чувствительный метод диагностики инфаркта на ранней стадии, однако уступает КТ в выявлении острых кровоизлияний. При проведении МРТ обязательным условием является использование ангиографического режима для уточнения локализации сосудистого повреждения. Наиболее оптимальными исследованиями для ранней диагностики инсульта или транзиторной ишемии (когда еще отсутствует органическое поражение мозга) считаются позитронно-эмиссионная томография и однофотонная эмиссионная КТ, позволяющие оценить мозговой метаболизм. При невозможности проведения КТ и МРТ, диагностически значимым является исследование ликвора: у большинства больных с внутримозговым кровоизлиянием в спинномозговой жидкости обнаруживается кровь. При небольших паренхиматозных кровоизлияниях ликвор в первые сутки может оставаться нормальным, кровь появляется в нем спустя 48 ч после геморрагии. После установления факта инсульта проводится обследование, направленное на уточнение причин, приведших к нарушению мозгового кровообращения. В случае геморрагического инсульта причина нарушений, как правило, выявляется в ходе нейровизуализационного исследования либо последующем оперативном лечении. При ишемическом инсульте требуется выполнение большого спектра диагностических тестов. Ниже приведены рекомендации по диагностике ишемического инсульта у детей [10, 18, 29].

Рекомендации по диагностике ишемического инсульта у детей

- 1 этап — нейровизуализация (рис. 2)
- 2 этап — верификация причин инсульта
- 1. Инфаркт в зонах кровоснабжения сонных артерий

**Лабораторные тесты:**

- клинический анализ крови с полной лейкоцитарной формулой и СОЭ;
- расширенная коагулограмма с определением D-димера;
- уровни железа, фолиевой кислоты, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, гомоцистеина, холестерина, триглицеридов, липопротеина α;
- электрофорез гемоглобина у представителей монголоидной и негроидной рас (диагностика серповидно-клеточной анемии);
- активность протеинов S и C;
- резистентность фактора V к активированному протейну C;
- уровни антитромбина III, плазминогена, фибриногена, антигена фактора Виллебранда, активность факторов VIII и XII, волчаночного антикоагулянта;
- уровень антикардиолипидных антител;
- мутации генов: фактора V (Лейдена), протромбина 20210, метилентетрагидрофолатредуктазы, фибриногена;
- скрининг на инфекции (микопlasма, хламидии, хеликобактер, боррелии);
- уровни антител в плазме и ликворе к V. zoster;
- стандартный анализ ликвора при подозрении на текущее воспалительное заболевание.

**Инструментальные тесты:**

- эхокардиография;
  - доплерография и дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов.
2. *Инфаркт в зонах кровоснабжения вертебральных артерий*

**Лабораторные тесты:**

- как при инфаркте — в зонах кровоснабжения сонных артерий.

**Инструментальные тесты:**

- как при инфаркте — в зонах кровоснабжения сонных артерий;
- рентгенография шейного отдела позвоночника с функциональными пробами.

**3. *Инфаркт в нетипичных зонах*****Лабораторные тесты:**

- как при инфаркте — в зонах кровоснабжения сонных артерий;
- определение лактата и пирувата в крови и ликворе;
- определение мочевины и уровня аминокислот в крови;
- определение уровня органических аминокислот в моче.

**Инструментальные тесты:**

- как при инфаркте — в зонах кровоснабжения сонных артерий.

Отдельного внимания заслуживает диагностика церебральной артериальной диссекции. Существуют данные, что ишемический инсульт, обусловленный диссекцией, может дебютировать даже спустя годы после расслоения стенки сосуда [11]. Учитывая столь широкий временной разброс дебюта неврологической симптоматики после травмы, установление точных сроков спонтанной диссекции представляется проблематичным. Соответственно, открытым до настоящего времени остается и вопрос о «диагностическом окне» сосудистого дефекта.

**БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА**

Общими требованиями ведения пациентов с инсультами являются следующие. С момента поступления больного — подключение к системе суточного мониторингирования ЭКГ, артериального давления, пульса, сатурации крови кислородом. Дважды в сутки — контроль температуры тела. При сохранении способности к самообслуживанию — кормление с первого дня заболевания с использованием фруктовых соков, бульонов, детских питательных смесей; со 2–3-го дня — расширение диеты. При нарушении способности к самообслуживанию — первые 2 дня парентеральное кормление: введение электролитных растворов, 5% раствора глюкозы, плазмозамещающих растворов, белковых, липидных и аминокислотных смесей. Далее — кормление через зонд. Каждые 5 дней зонд извлекается и вводится через другой носовой ход. Очистительная клизма — не реже 1 раза в 3 сут. Через 24–48 ч после завершения инсульта — пассивные движения в конечностях (3–4 раза в день) для профилактики контрактур.

Общие терапевтические подходы в остром периоде ишемического инсульта представлены в табл. 3 и 4. В лечение острого инсульта, наряду с другими препаратами, целесообразно использовать Актовегин как антиоксидантное и нейро-ангиопротекторное средство.

**ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

Целесообразность *вторичной профилактики* ишемического инсульта в детском возрасте в настоящее время не вызывает сомнений. В связи с этим подбор препаратов для профилактики повторных инсультов проводится индивидуально в зависимости от этиологии заболевания. Доказано, что риск повторных тромбоциклических событий значимо выше без лечения, чем при использовании любого антитромботического препарата [21; 22]. Для определения начальной и поддерживающей дозы низкомолекулярных гепаринов у больных ишемическим инсультом рекомендуется использовать протокол, разработанный Р. Monagle и соавт. (2004) [30] и адаптированный к молодому возрасту Рабочей группой Совета Американской ассоциации инсульта и Совета по сердечно-сосудистым болезням (2008) [24].

Лечение двигательных и когнитивных расстройств, возникших на фоне ишемического инсульта, проводится согласно методикам нейрореабилитации.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Обзор литературы и собственные наблюдения показывают трудоемкость диагностики ишемического инсульта у детей. Из множества причин основными признаются тромбофилии, васкулопатии, травма, инфекции и болезни сердца. Инсульт является междисциплинарной проблемой и требует совместных действий реаниматологов, неврологов, нейрохирургов, инфекционистов в остром периоде инсульта. Вторичную профилактику должны обсуждать гематологи, педиатры и кардиологи.



Таблица 3. Базисная медикаментозная терапия острого церебрального инсульта у детей [2]

Название синдрома	Методы лечения	Длительность лечения	Побочные эффекты
Нарушение функции внешнего дыхания	ИВЛ, санация бронхиального дерева 2–3 раза в сутки электроотсосом	До нормализации функции	–
Повышение внутричерепного давления, отек мозга	Мочегонные препараты Маннитол (0,25–0,5 г/кг в/в струйно) Глюкокортикоиды Дексаметазон (1–1,5 мг/кг в сутки на 3–4 введения)	Первые 5–7 сут Первые 5–7 сут	Повышение ОЦК, гипонатриемия разведения, гиперкалиемия Иммунодепрессия, артериальная гипотензия, брадикардия
Нарушение трофики ткани мозга	Нейропротекторы Актовегин В/в струйно 1 раз в сутки 4–8 мг/кг (в амп. 40 мг/мл) в 5–10 мл изотонического раствора или в/м 1 раз в сут Детям при массе тела до 10 кг — 1мл в/м, при массе тела 20 кг — 2 мл в/м, при массе тела более 20 кг — 2–5 мл в/м	№ 15	Аллергические реакции
Лихорадка	Физические методы снижения температуры тела Парацетамол <i>per rectum</i> Дети 1–5 лет: 125–250 мг 3–4 раза в сут; Дети 6–12 лет: 250–500 мг 3–4 раза в сут	До нормализации температуры	Редко: диспепсия, панцитопения, аллергические реакции
Судороги <ul style="list-style-type: none"><li>• единичные</li><li>• серийно-статусные</li></ul>	Антиконвульсанты Диазепам 0,5 мг/кг в/в или в/м каждые 6 ч Вальпроевая кислота 15–30 мг/кг в сутки	Для купирования судорог в остром периоде В остром периоде или длительно при наличии факторов риска (наследственная отягощенность по эпилепсии, фебрильные судороги в анамнезе, эпилептические паттерны на ЭЭГ)	–
Нарушение водно-солевого и кислотно-щелочного равновесия	Коррекция нарушений водного и электролитного баланса по общим принципам под контролем pH, $\text{rCO}_2$ , $\text{HCO}_3^-$ , $\text{CO}_2$ крови Расчет Na: $4\% \text{ р-р натрия гидрокарбоната (мл)} = \text{BE (дефицит осн.)} \times \text{масса тела (кг)} / 3$ вводить в 100–200 мл 10% р-ра глюкозы или изотонического р-ра NaCl Расчет K: Суточная потребность: 1,5–2 ммоль/кг (в 1 мл 7,5% р-ра KCl — 1 ммоль K) Доза зависит от степени гипокалиемии и составляет 3–6 мл/кг в сутки 7,5% р-ра KCl Конечная концентрация KCl в растворе не должна превышать 1%! Скорость вливания в вену не чаще 30 капель/мин!	Первые 5–7 сут — при необходимости	Гипернатриемия Гиперкалиемия
Трофические расстройства	Профилактика Ровная, упругая поверхность кровати, отсутствие складок на простыне; положение больного с согнутыми (при помощи валика) в коленных суставах ногами и упором стоп под углом 90° по отношению к голени; подкладной круг для области крестца; уход за кожей. Обработка слизистых оболочек полости рта, конъюнктивы и роговицы 3–4 раза в сут: санация полости рта раствором фурацилина или борной кислоты, обработка губ вазелиновым или облепиховым маслами, закапывание в глаза альбунцида, масляных капель, содержащих витамины А, Е Лечение Удаление некротических масс, промывание слабым раствором калия перманганата, перекисью водорода, УФ-облучение	Индивидуально	–

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОЦК — объем циркулирующей крови.

**Таблица 4.** Медикаментозная терапия острого ишемического инсульта у детей [2]

Название синдрома	Методы лечения	Длительность лечения	Побочные эффекты
Нарушение перфузии ткани мозга	Препараты, улучшающие микроциркуляцию Реополиглюкин 5–10 мл/кг в течение 60–90 мин 1–2 раза в сутки Пентоксифиллин 1,5–2 мг/кг в сутки в 50–100 мл Детям до 1 года: 0,05 г 2 раза в день; Детям старше 1 года: 0,1 г 2 раза в день	Первые 5–7 сут  Первые 5–7 сут Затем — длительно	Аллергические реакции  Снижение артериального давления при быстром в/в введении
Нарушение трофики мозговой ткани	Нейротрофические и антиоксидантные препараты Актовегин В/в струйно 1 раз в сут 4 мг/кг (в амп 40 мг/мл) в 5–10 мл изотонического р-ра или в/м 1 раз в сут Детям при массе тела до 10 кг — 1 мл в/м, при массе тела 20 кг — 2 мл в/м, при массе тела более 20 кг — 2–5 мл в/м Энцефабол — 10 мг/кг Кортексин При массе тела < 20 кг: 0,5 мг/кг в сутки в/м 1 раз в день; При массе тела > 20 кг: 10 мг/кг в сутки в/м 1 раз в день Церебролизин — 1–2 мл в/м 1 раз в день Пантокальцин — 1–2 г в сутки	№ 10   № 15 30–60 дней   № 10–15 30–60 дней	Аллергические реакции   Аллергические реакции   Аллергические реакции

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зыков В.П., Черкасов В.Г., Степанищев И.Л. и др. Популяционное исследование церебрального инсульта у детей в Москве // Альманах клинической медицины. — 2005; 8 (3): 5–9.
2. Зыков В.П., Ширеторова Д.Ч., Чучин М.Ю. и др. Диагностика и лечение инсульта у детей. Учебное пособие. — М.: Соверо пресс, 2006. — 64 с.
3. Зыков В.П., Комарова И.Б., Чучин М.Ю. и др. Диагностика ишемического инсульта у детей (обзор литературы, анализ клинических случаев) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008; 22.
4. Braun K.P., Rafay M.F., Uiterwaal C.S. et al. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children // Stroke. — 2007; 38: 298–302.
5. Lanthier S., Carmant L., David M. et al. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome // Neurology. — 2000; 54: 371–378.
6. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke. — 1993; 24 (1): 35–41.
7. Козловская Н.Л. Тромбофилические состояния // Клин. фармакология и терапия. — 2003; 12 (1): 74–80.
8. Зорилова И.В., Иллариошкин С.Н., Реброва О.Ю. и др. Генетически обусловленные тромбофилические состояния как фактор риска ишемических нарушений мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2006; 18: 17–25.
9. Шевченко О.Р., Олефиренко Г.А., Червякова Н.В. Гомоцистеин. — М., 2002. — 48 с.
10. Lynch J.K. Cerebrovascular disorders in children // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2004; 4 (2): 129–138.
11. Carvalho K.S., Garg B.P. Arterial stroke in children // Neurol. Clin. — 2002; 20: 1079–10100.
12. Amlie-Lefond C., Bernard T.J., Sebire G. et al. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke. Results of the international pediatric stroke study // Circulation. — 2009; 119: 1417–1423.
13. Serbire G. Transient cerebral arteriopathy in childhood // Lancet. — 2006; 368: 8–10.
14. Fullerton H.J., Wu Y.W., Zhao S., Johnston S.C. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities // Neurology. — 2003; 61: 189–194.
15. Калашникова Л.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Спонтанное интрамуральное кровоизлияние (диссекция) в интракраниальных артериях и ишемические нарушения мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2006; 17: 4–14.
16. Fullerton H.J., Johnston S.C., Smith W.S. Arterial dissection and stroke in children // Neurology. — 2001; 57 (7): 1155–1160.
17. Shcievink W.I., Mokri B., Piepgras D.G. Spontaneous dissection of cervicocervical arteries in childhood and adolescence // Neurology. — 1994; 44: 1607–1612.
18. Kirkham F.J. Stroke in childhood // Arch. Dis. Child. — 1999; 81: 85–89.
19. Aviv R.I., Benseler S.M., Silverman E.D. et al. MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood // Am. J. Neuroradiol. — 2006; 27: 192–199.
20. Cox M.G., Wolfs T.F., Lo T.H. et al. Neuroborreliosis causing focal cerebral arteriopathy in a child // Neuropediatrics. — 2005; 36: 104–179.
21. Leeuwis J.W., Wolfs T.F., Braun K.P. A child with HIV-associated transient cerebral arteriopathy // AIDS. — 2007; 21: 1383–1384.
22. Ribai P., Liesnard C., Rodesch G. et al. Transient cerebral arteriopathy in infancy associated with enteroviral infection // Eur. J. Paediatr. Neurol. — 2003; 7: 73–75.
23. Tiah A.L., Phelan E., McMenamin J., Webb D. Childhood stroke following varicella infection // Irish Med. J. — 2004; 97 (4).
24. Management of stroke in infants and children. A scientific statement from a special writing group of the American heart association stroke council and the council on cardiovascular disease in the young // Stroke. — 2008; 39: 2644–2691.
25. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Чекнева Н.С. и др. Лечение острого церебрального инсульта (на CD). Национальная Ассоциация по Борьбе с Инсультом. — М., 1999.
26. Earley C.J., Kittner S.J., Feeseer B.R. et al. Stroke in children and sickle cell disease: Baltimore Washington cooperative young stroke study // Neurology. — 1998; 51:169–176.
27. Werring D.J., Coward L.J., Losseff N.A. Cerebral microbleeds are common in ischemic stroke but rare in TIA // Neurology. — 2005; 65 (12): 1914–1918.
28. Ovbiagele B., Saver J.L., Sanossian N. et al. Predictors of cerebral microbleeds in acute ischemic stroke and TIA patients // Cerebrovasc. Dis. — 2006; 22 (5–6): 378–383.
29. Abram H.S. Childhood Strokes: evaluation and management. November, 1998/Jacksonville Medicine. URL: <http://www.dcmsonline.org/jax-medicine/1998journals/november98/childhood-strokes.htm>
30. Monagle P., Chan A., Massicotte M.P. et al. Antithrombotic therapy in children // Chest. — 2004; 126 (3): 645–687.

О.В. Осипенко<sup>1</sup>, И.В. Вахлова<sup>1</sup>, Л.А. Андросова<sup>2</sup><sup>1</sup> Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург<sup>2</sup> Детская городская больница № 5, Екатеринбург

## Оценка клинической эффективности молочной адаптированной смеси и анализ состояния здоровья детей, находящихся на различных видах вскармливания

### Контактная информация:

Осипенко Оксана Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней педиатрического факультета УрГМА

Адрес: 620219, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел.: (343) 240-58-62, e-mail: osi-oksana@yandex.ru

Статья поступила: 07.06.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

78

Представлены результаты анализа состояния здоровья 75 доношенных практически здоровых детей грудного возраста, из которых 35 получали грудное молоко, а 40 — сухую молочную смесь «Беби Премиум 1». Продолжительность наблюдения составила 3 мес. В итоге было отмечено, что на фоне вскармливания адаптированной молочной смесью физическое развитие детей и результаты их лабораторного обследования были сопоставимы с аналогичными показателями в группе детей, получавших грудное молоко. Адаптированная молочная смесь является источником всех необходимых пищевых и функциональных ингредиентов, необходимых для нормального роста и физического развития младенцев и может быть рекомендована для питания детей с рождения.

**Ключевые слова:** грудное вскармливание, искусственное вскармливание, физическое развитие, копрологическое исследование.

Рациональное питание (вскармливание) детей первого года жизни — одно из важнейших условий, обеспечивающих гармоничный рост, адекватное морфологическое и функциональное созревание различных органов и тканей, оптимальные параметры психомоторного и интеллектуального развития, устойчивость младенца к действию инфекций и других неблагоприятных факторов внешней среды [1]. Неоспоримой аксиомой современной нутрициологии является утверждение, что грудное молоко биологической матери — «золотой стандарт» для вскармливания ребенка грудного возраста [2, 3].

Оно обеспечивает сбалансированное (качественное) питание ребенка в соответствии с основными принципами нутрициологии: физиологическая адекватность питания, его многокомпонентная сбалансированность и нутриентное предобеспечение [4]. Однако, в силу ряда причин, значительная часть детей, начиная с первых минут и дней жизни, оказываются лишенными материнского молока. В этих случаях возникает вопрос о выборе современной молочной смеси, максимально приближенной по составу к грудному молоку, обеспечивающей нормальный рост и развитие грудного ребенка [5].

O.V. Osipenko<sup>1</sup>, I.V. Vakhlova<sup>1</sup>, L.A. Androsova<sup>2</sup><sup>1</sup> Ural State Medical Academy, Yekaterinburg<sup>2</sup> Children's City Clinical Hospital № 5, Yekaterinburg

## Evaluation of clinical efficacy of adopted milk formula and analysis of children's state of health in terms of different diet

The article presents the results of analysis of health state in 75 mature healthy infants. 35 children had breast feeding, and 40 ones received dry milk formula «Baby Premium 1». The duration of observation was 3 months. Physical development and results of laboratory analyses in children with artificial feeding were comparable with indices of children from group of breast feeding. Adopted milk formula can be the source of all necessary food and functional ingredients sufficient for normal growth and physical development of infants; it can be recommended for the nutrition of children until birth.

**Key words:** breast feeding, artificial feeding, physical development, coprological analysis.

Современные молочные смеси содержат адекватный состав макро- и микронутриентов, соответствующих физиолого-биохимическим особенностям организма грудного ребенка, включая качественный и количественный состав белкового компонента. Эта сбалансированность достигается за счет снижения содержания белка и повышения его биологической ценности, применения различных соотношений сывороточного белка и казеина, оптимизации аминокислотного состава [6]. Также современные смеси включают нуклеотиды, которые участвуют в формировании иммунного ответа и влияют на ферментативную активность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7, 8]. Важный функциональный компонент современных искусственных смесей для вскармливания детей первых месяцев жизни — полиненасыщенные жирные кислоты, которые являются преобладающей фракцией в составе липидов женского молока. Адекватный уровень полиненасыщенных жирных кислот в составе молочной смеси обеспечивает оптимальные параметры здоровья, психомоторного развития, резистентности к неблагоприятным факторам [9–11].

Включение в смеси пребиотиков и, в частности, галакто- и фруктоолигосахаридов (ГОС и ФОС) влияет на состояние микрофлоры и уровень иммунологической защиты ребенка. Кроме пребиотического и иммуномодулирующего действия, ГОС и ФОС участвуют в продукции лактата и короткоцепочечных жирных кислот, обеспечивая сохранение низкого уровня pH кала, а также удерживают жидкость в просвете кишечника, делая стул младенца более мягким и приближенным по частоте к таковому при грудном вскармливании [12]. Все современные смеси содержат необходимые в количественном и качественном соотношении минеральные вещества и витамины, необходимые для нормального роста и развития грудных детей [6].

Компанией «Дрога Колинска» разработана детская молочная адаптированная смесь «Беби Премиум», которая соответствует отечественным и международным стандартам адаптированных молочных смесей, предназначенных для детей первого и второго полугодия жизни. Молочная смесь обеспечивает ребенка основными питательными веществами, витаминами, макро- и микроэлементами в достаточном количестве и оптимальном для усвоения соотношении.

Ниже представлены результаты сравнительного анализа состояния здоровья детей, находившихся на разных видах вскармливания (грудном и искусственном).

Под наблюдением находилось 75 доношенных практически здоровых детей грудного возраста, из них грудное молоко получали 35 (1-я группа), находились на искусственном вскармливании — 40 (2-я группа). Продолжительность наблюдения составила 3 мес. В течение этого срока дети 2-й группы получали в качестве основного питания сухую молочную смесь «Беби Премиум 1». Клиническую эффективность вскармливания оценивали по таким признакам, как аппетит, объемы питания, наличие, частота и объемы срыгиваний, характер стула, наличие и выраженность кожной аллергии. Кроме того, учитывали динамику массо-ростовых показателей, наличие изменений в общем анализе крови, общем анализе мочи и данных копрологического исследования. При появлении выраженных кожных аллергических реакций и/или диспепсических расстройств, связанных с введением молочной смеси, дети из исследования исключались.

Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены в виде среднего

арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение, их сравнение в независимых выборках выполнено с помощью *t*-критерия Стьюдента. Сравнение частотных данных проведено с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$  или точного критерия Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы менее 5.

Группы детей были сопоставимы по следующим признакам:

- возраст (от 1 до 6 мес);
- срок гестации (38–40 нед);
- массо-ростовые показатели при рождении (масса  $\geq 2500$  г, рост  $\geq 52$  см);
- особенности перинатального анамнеза;
- принадлежность к I и II группам здоровья;
- исключение патологии, послужившей причиной для назначения лечебного питания.

В обеих группах большинство детей составили мальчики: в 1-й группе — 22 (63%), во 2-й группе — 23 (57,5%).

На этапе анкетирования было установлено, что продолжительность исключительно грудного вскармливания в группе детей, находившихся на искусственном вскармливании, колебалась от нескольких суток до 90 дней и в среднем составила  $27 \pm 22$  дней. Причинами перевода детей на искусственное вскармливание послужили гипогалактия — у 29 (72,5%), агалактия — 9 (22,5%), инфицирование матери вирусом гепатита С и ВИЧ — в 2 (5%) случаях. В 1-й группе оперативным путем были рождены 12 (34%) детей, во 2-й группе — 13 (32,5%) младенцев.

Среднее значение массы тела при рождении составляло  $3391 \pm 447$  г — у детей 1-й группы и  $3200 \pm 505$  г — у детей 2-й группы ( $p = 0,127$ ), длина тела —  $51,9 \pm 1,7$  и  $51,1 \pm 2,7$  см ( $p = 0,179$ ), соответственно.

Из анамнеза было установлено, что до начала употребления исследуемой молочной смеси во 2-й группе 15 (37,5%) детей получали смесь одной марки, 8 (20%) — пробовали смеси двух, а 17 (42,5%) — трех и более смесей различных торговых наименований. Всего для вскармливания использовались смеси 11 торговых марок.

Физическое развитие большинства детей в сравниваемых группах соответствовало паспортному возрасту. Так, например, длина тела в пределах значений 25 и 75-го перцентилей у здоровых детей соответствующего возраста была зафиксирована у 17 (74%) детей 1-й группы и у 25 (69%) — 2-й группы. Отставание в физическом развитии (значения длины тела < 25-го перцентиля) было выявлено только у детей, получавших молочную смесь, — 4 (11%) случая. опережение в физическом развитии (длина тела > 75-го перцентиля) было зафиксировано у 6 (26%) детей 1-й группы и у 7 (20%) младенцев 2-й группы.

Выявлено, что дефицит массы тела (< 10%) был у 25% детей, находившихся на грудном вскармливании, и 17% — получавших молочную смесь. В 1-й группе значения дефицита массы тела колебались от 2,5 до 25%, во 2-й группе — от 2 до 14%. Таким образом, в группе детей, находившихся на искусственном вскармливании, не выявлено случаев гипотрофии II степени в отличие от детей, получавших грудное молоко. В то же время у большинства обследуемых детей обеих групп масса тела превышала возрастную норму. Почти у половины детей (46%) процент избыточной массы тела не превышал 10. У детей 1-й группы избыток массы тела не более 10% имели 14 (47%) младенцев, во 2-й группе — 8 (44%). Паратрофию I степени (избыток массы тела 10–20%) в сравниваемых группах имело примерно такое же число детей — 12 (40%) и 6 (33%), соответственно. В небольшом числе случаев в обеих группах присутствовали дети



с паратрофией II и III степени. Избыток массы тела > 20% в группе младенцев на грудном вскармливании был обнаружен у 4 (22%) человек, в группе сравнения (получавших молочную смесь) — у 4 (13%).

Гармоничность физического развития оценивалась по показателю соответствия массы тела к длине. Большинство обследованных детей были развиты гармонично: 16 (70%) — в 1-й группе и 22 (61%) — во 2-й. Дисгармоничное развитие в связи с дефицитом массы тела (показатель масса/длина < 25-го перцентиля) обнаружено у 6 (26%) и 11 (31%) детей, в связи с избыточной массой тела (показатель масса/длина > 75-го перцентиля) — у 1 (4%) и 3 (8%) детей, соответственно.

Отсутствие достоверных различий в значениях массы и длины тела у детей в сравниваемых группах косвенно свидетельствует об адекватном белково-энергетическом балансе смеси и правильном назначении режима питания, следствием чего становится отсутствие перекормов, приводящих к паратрофии.

Таким образом, вскармливание полноценной максимально адаптированной детской молочной смесью при условии соблюдения режима питания и возрастных объемов молока не несет опасности избыточного набора массы тела и/или задержки физического развития. Однако паратрофию у каждого пятого ребенка 1-й группы обуславливает ряд серьезных причин: беспорядочные кормления грудью после достижения ребенком возраста 1–1,5 мес, кулинарные пристрастия матерей (избыточное потребление мучных продуктов и картофеля), неправильный режим питания (перекусы вместо полноценного завтрака, обеда и ужина). Подобная ситуация еще раз подчеркивает важность обучения беременных женщин основам успешного грудного вскармливания.

В ходе дальнейшего клинического обследования было установлено, что кожные проявления пищевой аллергии (атопический дерматит) имели место у 3 (8,6%) детей 1-й группы и у 7 (17,5%) — 2-й, однако различия не были статистически значимыми ( $p = 0,875$ ). К такой ситуации может привести, в том числе, недооценка данных анамнеза и состояния здоровья ребенка в раннем неонатальном периоде, что при неверном назначении молочной смеси провоцирует развитие сенсibilизации с клиническими проявлениями atopического дерматита.

Клиническая оценка состояния ЖКТ у детей в сравниваемых группах показала, что колики в течение первых 3 мес жизни беспокоили младенцев двух групп примерно с одинаковой частотой: в 1-й группе — 17 (81%) детей, во 2-й группе — 31 (78%). Купировался этот симптом родителями при помощи производных симетикона и/или

физическими методами (выкладывание на живот, прикладывание теплой пеленки). При анализе частоты срыгиваний установлено, что дети на грудном вскармливании срыгивали почти в 2 раза реже по сравнению с младенцами 2-й группы (37 и 65%, соответственно;  $p = 0,016$ ). Объем срыгиваний не превышал 2–3 мл и чаще всего был следствием нарушения техники кормления ребенка. Возможно, учащение срыгиваний на фоне искусственного вскармливания связано с проявлениями пищевой аллергии, кишечного дисбиоза и/или симптомами лактазной недостаточности, а также в связи с неправильным подбором смеси и недооценкой анамнеза.

Анализ частоты испражнений, их консистенции, цвета, наличия/отсутствия патологических примесей показал, что у большинства детей характеристики стула соответствовали виду вскармливания (табл. 1). Различий между группами в сравниваемых показателях обнаружено не было. Это свидетельствует об оптимальном составе исследуемой адаптированной молочной смеси и ее положительном влиянии на состояние пищеварительной системы младенца при отсутствии грудного вскармливания.

Сравнительная оценка данных общего анализа крови у детей в зависимости от вида вскармливания показала, что существенной разницы в значениях уровня гемоглобина и числа эритроцитов у детей обеих групп не было (табл. 2). Однако было обнаружено, что у детей 1-й группы показатели насыщенности эритроцитов гемоглобином были существенно ниже, чем у детей, находившихся на искусственном вскармливании. Выявленные изменения могут свидетельствовать об оптимальном балансе железа в молочной смеси и недостаточном его содержании в материнском молоке, что отражает состояние обеспеченности железом кормящих матерей. Ниже был у детей 1-й группы и уровень эозинофилов, что вполне закономерно, т.к. раннее потребление чужеродного белка способствует развитию сенсibilизации организма при отсутствии ярких клинических проявлений. Вместе с тем у детей, находящихся на грудном вскармливании, был зафиксирован более высокий уровень лейкоцитов, чем у детей 2-й группы.

Степень адаптации смеси и ее соответствие метаболическим возможностям ребенка оценивается, в частности, по такому параметру, как осмолярность. Адаптация искусственного заменителя грудного молока по белковому и углеводному компонентам позволяет уменьшить метаболическую нагрузку на функционально незрелые почки и ферментативные системы у грудных детей. Высокая осмолярность смеси или отсутствие адапта-

**Таблица 1.** Характеристика стула у детей в возрасте 0–6 мес в зависимости от вида вскармливания

Визуальные признаки	1-я группа, (n = 29), абс. (%)	2-я группа, (n = 35), абс. (%)	p
Кратность: > 1 раза в день < 1 раза в день	25 (86) 4 (14)	28 (80) 8 (23)	0,744 0,824
Консистенция: кашицеобразный густой с комочками	22 (76) 7 (24) 9 (31)	23 (66) 12 (34) 8 (23)	0,811 0,812 0,768
Наличие слизи	4 (14)	2 (6)	0,857
Цвет: желтый, желто-коричневый желто-зеленый, зеленый	20 (69) 9 (31)	24 (69) 11 (31)	0,510 0,513

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинического анализа крови у детей в зависимости от вида вскармливания

Показатели	1-я группа (n = 29)	2-я группа (n = 35)	p
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$4,01 \pm 0,4$	$3,95 \pm 0,6$	0,708
Гемоглобин, г/л	$116,4 \pm 13,0$	$120,3 \pm 17,3$	0,359
MCH, пг	$27,9 \pm 1,7$	$30,3 \pm 2,3\uparrow$	0,001
MCHC, г/дл	$343,0 \pm 26,8$	$379,6 \pm 24,8\uparrow$	0,001
RDW, %	$12,8 \pm 0,7$	$12,8 \pm 1,6$	0,966
СОЭ, мм/ч	$4,0 \pm 2,2$	$4,3 \pm 2,2$	0,633
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$7,5 \pm 1,1$	$8,8 \pm 2,1\uparrow$	0,004
Эозинофилы, $\times 10^9/л$	$0,226 \pm 0,039$	$0,375 \pm 0,046\uparrow$	0,041

Примечание. MCH — степень насыщения эритроцитов гемоглобином; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW — коэффициент вариации среднего объема эритроцитов; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

ции по белкам и углеводам ведет к нарушению осмотической и ионорегулирующей функции почек и дисметаболической нефропатии. Проявлениями последней могут быть оксалатно-кальцевая кристаллурия, микропротеинурия и микрогематурия, возможно появление солей мочевой кислоты, уратов. Изменения в клиническом анализе мочи у обследованных групп детей, находящихся на разных видах вскармливания, носили одинаковый характер. Уровень относительной плотности мочи был невысоким в обеих группах и соответствовал возрасту:  $1010,9 \pm 6,1$

и  $1011,9 \pm 5,5$  — в 1-й и 2-й группах, соответственно. Кислотность мочи соответствовала нормальному уровню: в группе детей, получающих молочную смесь —  $5,95 \pm 0,70$ , у младенцев на грудном вскармливании —  $6,22 \pm 0,80$ . Исследование мочевого осадка не выявило достоверных различий между группами. Так, оксалаты были обнаружены у 9 (26%) детей 1-й и у 11 (27,5%) — 2-й группы, мочевого кислота — только у одного ребенка 2-й группы, что составило 2,5% от общего числа детей.

Bebi®

Актуальный рецепт  
здорового питания

Беби 1 Премиум

Беби 2 Премиум



НОВИНКА



www.bebi.ru

Обогащены пребиотиками (ГОС, ФОС)

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

Обогащены нуклеотидами

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

**Таблица 3.** Результаты копрологического исследования у детей в возрасте 0–6 мес в зависимости от вида вскармливания

Показатели	1-я группа (n = 29)	2-я группа (n = 35)	p
pH	5,62 ± 0,70	5,96 ± 0,80	0,093
Нормальный анализ кала, абс. (%)	5 (17)	7 (20)	0,777
Креаторея, абс. (%)	4 (14)	0	0,037
Стеаторея I типа, абс. (%)	9 (31,0)	6 (17)	0,191
Стеаторея II типа, абс. (%)	5 (17)	13 (37)	0,078
Сочетанная стеаторея, абс. (%)	4 (14)	5 (14)	1,000
Синдром дистального колита, абс. (%)	6 (21)	6 (17)	0,718
Аллергический неспецифический колит, абс. (%)	2 (7)	0	0,201
Синдром бродильного дисбиоза, абс. (%)	3 (10)	2 (6)	0,651

В целом отсутствие значимых изменений в клиническом анализе мочи у детей в сравниваемых группах свидетельствует об адекватном, физиологическом уровне осмоляльности искусственного заменителя грудного молока «Беби Премиум 1» и оптимальном составе витаминно-минерального премикса.

Анализ данных копрологического исследования на фоне приема молочной смеси обнаружил, что у детей этой группы был более высокий уровень pH, меньшая частота встречаемости стеатореи I типа и отсутствие случаев выявления кристаллов Шарко–Лейдена, косвенно свидетельствующих об аллергическом воспалении в кишечнике (табл. 3). Высокая частота случаев стеатореи II типа у детей, находившихся на искусственном вскармливании, свидетельствует о дефиците желчных кислот, необходимых для переваривания жиров, либо о явлениях дисбиоза кишечника.

### Заключение

Анализ состояния здоровья детей первого полугодия жизни, находящихся на различных видах вскармливания, показал, что физическое развитие младенцев, полу-

чающих адаптированную молочную смесь, не отличается от такового при грудном вскармливании. У детей, получающих молочную смесь, отмечается достаточная прибавка массы тела, удовлетворительное состояние ЖКТ и отсутствие значимых аллергических реакций. Установлено, что на фоне употребления молочной смеси происходит оптимальное насыщение эритроцитов гемоглобином. В клиническом анализе мочи у младенцев обеих групп значимых изменений не найдено, что свидетельствует о максимальной адаптации молочной смеси по белково-углеводному компоненту, который обеспечивает наиболее приближенную к грудному молоку осмоляльность продукта. Отсутствие различий в физическом развитии детей, результатах объективного обследования и лабораторных данных позволяет утверждать, что состав адаптированной молочной смеси является оптимальным и наиболее сопоставимым с составом грудного молока. Молочная смесь «Беби Премиум» является источником всех пищевых и функциональных ингредиентов, необходимых для нормального роста и физического развития младенцев, и может быть рекомендована для питания детей с рождения в отсутствие грудного вскармливания.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тутельян В.А., Конь И.Я. Руководство по детскому питанию. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — С. 252–253.
2. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей. Его значение и поддержка. — СПб., 1998. — 262 с.
3. Конь И.Я. Питание детей первого года жизни: современные представления // Педиатрия. — 2006; 1: 63–71.
4. Белоусова Т.В. Оценка клинической эффективности и переносимости новорожденными сухой молочной адаптированной смеси // Лечащий врач. — 2010; 8: 96–98.
5. Тутельян В.А., Конь И.Я. Научные основы разработки принципов питания здорового и больного ребенка // Вопросы детской диетологии. — 2005; 3 (3): 5–8.
6. Сорвачева Т.Н. Значение новых тенденций в совершенствовании заменителей грудного молока для педиатрической практики // Вопросы детской диетологии. — 2008; 6 (2): 32–35.
7. Конь И.Я., Сорвачева Т.Н., Пашкевич В.В. и др. Нуклеотиды в питании детей грудного возраста. Результаты клинических

- испытаний адаптированной молочной смеси с нуклеотидами // Вопросы детской диетологии. — 2004; 2: 20–24.
8. Yu V.Y.H. Scientific rationale and benefits of nucleotide supplementation of infant formula // J. Paediatr. Child Health. — 2002; 38: 543–549.
9. Auestad N., Montalto M.B., Hall R.T. et al. Visual acuity, erythrocyte fatty acid composition, and growth in term infant fed formulas with long chain polyunsaturated fatty acids for one year // Pediatric Research. — 1997; 41 (1): 1–10.
10. Calder P.C. Fatty acids metabolism and eicosanoid synthesis // Clinical Nutrition. — 2001; 20 (Suppl. 4): 1–5.
11. Innis S. Essential fatty acids in growth and development // Prog. Lipid Res. — 1991; 30: 39–103.
12. Захарова И.Н. Физиологическое значение функциональных компонентов молочных смесей для вскармливания детей раннего возраста / Методическое пособие для врачей-педиатров. — М.: Ассоциация педиатрических кафедр последипломного образования, 2010. — С. 4–6.

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

Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

## Лечение часто болеющих детей со смешанной инфекцией

### Контактная информация:

Савенкова Марина Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической функциональной диагностики ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 177977, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (499) 236-13-20, e-mail: mpsavenkov@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

В статье представлена информация по лечению детей с частыми заболеваниями смешанной этиологии (герпес-вирусной и внутриклеточной). Обследование часто болеющих детей (ЧБД) включало комплекс методов (микробиологических, серологических) для выбора комбинированной терапии. Введение инозина пранобекс (Изопринозин) в комплексную терапию смешанных инфекций у ЧБД способствовало сокращению продолжительности основных клинических симптомов и приводило к исчезновению антител к возбудителям инфекционного заболевания респираторного тракта или снижению их титра у большинства ЧБД. Наибольший терапевтический эффект отмечен у детей с герпесвирусной инфекцией.

**Ключевые слова:** часто болеющие дети, респираторные инфекции, вирус герпеса, инозина пранобекс, лечение.

В последние годы проблемы часто болеющих детей (ЧБД) активно изучались врачами различных специальностей: педиатрами, инфекционистами, отоларингологами, иммунологами, реабилитологами, пульмонологами. Достаточно подробно изучены изменения в системе иммунитета у ЧБД, определены основные причины, этиология, намечены основные тенденции лечения и предложены меры по профилактике [1–3]. Проводя параллель между частотой респираторных заболеваний и особенностью иммунного реагирования, реального иммунодефицита у данной группы детей выявлено не было, однако показана возможность формирования функциональной нестабильности иммунитета, повышающей восприимчивость детей к инфекциям [4].

Развитие респираторных заболеваний связано с четырьмя основными группами возбудителей:

- 1) вирусы (грипп, парагрипп, РС вирус, аденовирус, риновирус);
- 2) внутриклеточные возбудители (хламидии, микоплазмы);
- 3) герпесвирусы (1, 2, 6-го типа, цитомегаловирус — ЦМВ, вирус Эпштейна–Барр — ЭВВ) [5, 6];
- 4) эндогенная микрофлора ротоглотки (стрептококки, золотистый стафилококк, грибы рода кандиды, нейссерии, грамотрицательная микрофлора).

Внутриклеточные инфекции прочно вошли в структуру острых и хронических заболеваний респираторного тракта с различным уровнем локализации — поражением ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных

M.S. Savenkova, A.A. Afansyeva, V.S. Minasyan, S.I. Minasyan

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

## Treatment of frequently sick children with mixed infection

The article presents information on treatment of children with frequent mixed infections (herpes-viral and intracellular). Examination of frequently sick children included combination of diagnostic methods (microbiological, serological) for the selection of combined therapy. Inosine pranobex (Isoprinosine) used as a part of complex treatment of mixed infection in frequently sick children favored to decrease of the duration of main clinical symptoms and to elimination of antibodies to infectious agents in respiratory tract or to decrease of their titre in most frequently sick children. Good therapeutic effect was detected in children with herpes viral infection.

**Key words:** frequently sick children, respiratory infections, herpes virus, inosine pranobex, treatment.



путей. Хламидии и микоплазмы относят к основным возбудителям респираторных заболеваний у детей. Их распространенность у детей с бронхолегочной патологией значительно варьирует: от 15,4–17,4% — при крупе и бронхите до 27,4–31,7% — при пневмонии и бронхиальной астме [7].

Доля герпесвирусов в структуре респираторных заболеваний у детей и взрослых в последние годы значительно возросла. Изучение роли цитомегаловирусной инфекции в эксперименте показало возможность формирования фиброза легких, а у иммунокомпрометированных людей — пневмоний [8, 9]. Описаны случаи тяжелых форм пневмоний, обусловленных вирусом ветряной оспы [10].

Несмотря на то, что в настоящее время большинство инфекций протекают в смешанной форме, в литературе крайне мало работ, касающихся этой проблемы. Известно, что микст-инфекция ЭБВ в сочетании с ЦМВ и/или вирусом простого герпеса характеризуется присоединением бактериальной и грибковой микрофлоры, поражением легких, а также развитием церебрального синдрома [11]. Хроническое течение герпесвирусных инфекций способствует формированию вторичного иммунодефицитного состояния с преимущественным поражением В-клеточного звена иммунитета [11]. Смешанный характер течения, как правило, формируется на фоне длительного носительства или персистенции возбудителей, на фоне которого происходит либо активация эндогенной микрофлоры, либо присоединение новых инфекционных агентов. Соотношение возбудителей за период 2007–2010 гг. представлено на рис. 1. В другом исследовании было установлено, что на первом году жизни преобладает моноинфицирование, тогда как у большинства детей пубертатного возраста — смешанная форма заболевания (от 28,5 до 88,9%) (рис. 2).

Таким образом, в настоящее время проблема лечения ЧБД со смешанной инфекцией является, безусловно, актуальной. Лечение детей с заболеваниями смешанной

этиологии представляет собой сложную задачу, решение которой связано с необходимостью комбинированной терапии. Комбинированная терапия должна быть сосредоточена на трех основных направлениях: антибактериальном, противовирусном, иммуномодулирующем. Выбор тех или иных лекарственных препаратов у ЧБД со смешанными инфекциями должен осуществляться с учетом серологической и микробиологической диагностики, остроты течения инфекции. Успех лечения будет зависеть от правильного выбора комплекса препаратов. Наряду с антибактериальными и противогерпетическими препаратами в последние годы у ЧБД часто стали применять иммуномодуляторы.

Показанием для назначения иммуномодуляторов у детей, как правило, служит дисфункция иммунитета как результат вторично возникшей иммунной недостаточности. Клинические проявления вторичной иммунной недостаточности [12, 13]:

- склонность к упорно текущим инфекционно-воспалительным процессам любой локализации;
- заболевания рецидивирующего характера;
- резистентность к лечению традиционными средствами;
- преобладание оппортунистических, герпесвирусных или условно-патогенных возбудителей;
- наличие множественной устойчивости к этиотропным средствам.

Специальной классификации иммуномодуляторов не существует. Тем не менее, с нашей точки зрения, наиболее удобна классификация иммуномодуляторов по происхождению, включенных в Регистр лекарственных средств [14]:

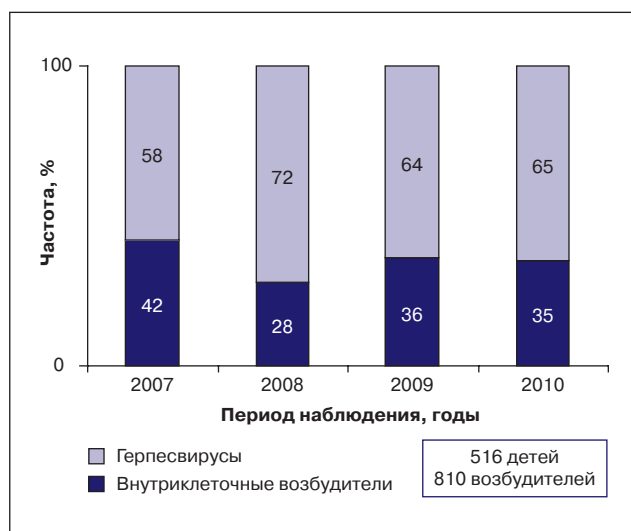
#### I. *Препараты экзогенного происхождения*

1. Бактериальные лизаты
2. Растительные препараты (препараты эхинацеи).

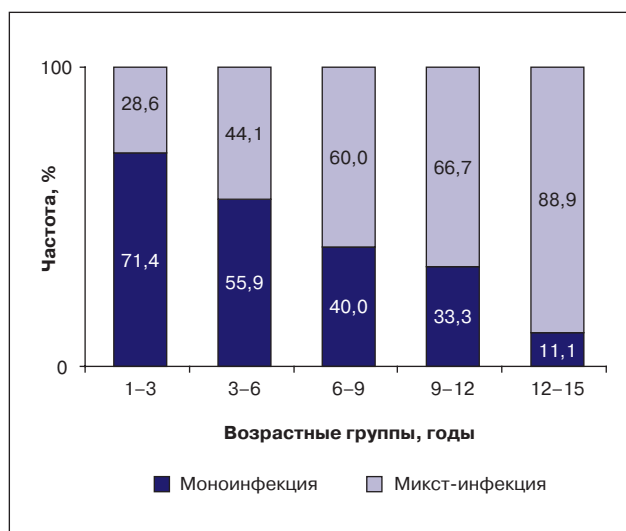
#### II. *Препараты эндогенного происхождения*

1. Иммунорегуляторные пептиды
  - естественные
  - химически синтезированные

**Рис. 1.** Соотношение внутриклеточных и герпесвирусных инфекций у ЧБД (2007–2010 гг.)



**Рис. 2.** Соотношение моно- и микст-инфицирования у ЧБД разного возраста



## 2. Цитокины

- интерлейкины (ИЛ)
- интерфероны (ИФН): природные, рекомбинантные
- индукторы ИФН: природные и синтетические
- колониестимулирующие факторы
- прочие препараты.

### III. Иммуномодуляторы химически чистые и синтезированные

1. Иммуномодуляторы синтетического происхождения
2. Аналоги иммуномодуляторов эндогенного происхождения.

К сожалению, ранний возраст значительно ограничивает применение многих иммуномодуляторов из-за отсутствия детских форм выпуска. Продолжительность лечения иммуномодуляторами варьирует от 2 нед до 6 мес. Практика применения длительных курсов иммуномодулирующей терапии у детей недопустима, так как вместо желаемого эффекта равновесия между клеточным и гуморальным иммунитетом может возникнуть дисбаланс всех компонентов иммунной системы. Клинически данная ситуация выглядит иногда как обострение хронического заболевания [13].

У детей при рецидивирующих заболеваниях респираторного тракта чаще наблюдается дисфункция иммунитета. Подтверждением этому являются результаты исследования В. К. Котлукова и соавт., в котором у детей в возрасте от 1 до 4 лет с частыми респираторными заболеваниями были выявлены относительно низкие уровни CD4 и CD8 лимфоцитов, дисбаланс числа иммунорегуляторных клеток, дисиммуноглобулинемия, повышение активности ИЛ 2, угнетение интерфероногенеза и фагоцитарной активности нейтрофилов [15].

Заслуживает внимания выбор иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии детей со смешанными инфекциями. С этой точки зрения представляется целесообразным изучение действия препарата инозина пранобекс (Изопринозин, Тева, Израиль). Препарат обладает противовирусной и иммуномодулирующей активностью. С одной стороны, он стимулирует клеточное звено иммунитета, с другой — проявляет противовирусные свойства в отношении широкого круга ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Может применяться в качестве профилактического и лечебного средства, обладает также антитуморогенным эффектом. Исследования, проведенные за последние годы, показали широкие возможности применения инозина пранобекса при различных инфекционных заболеваниях: острых респираторных вирусных инфекциях, кори, герпетических инфекциях (в том числе ЦМВ, ЭВВ), энцефалитах, подостром склерозирующем панэнцефалите. В НИИ гриппа РАМН в Санкт-Петербурге в 2008 г. в экспериментальных условиях доказано наличие умеренной противовирусной активности инозина пранобекса в отношении вирусов гриппа человека типа В и H5N2, РС-вируса и парагриппа, а также лечебная и профилактическая эффективность у детей старше года с любыми фоновыми заболеваниями [16].

Препарат рекомендуется применять у детей в дозе 50–100 мг/кг массы тела в сутки. Продолжительность курса — 5–10 дней. Число курсов определяется дина-

# ИЗОПРИНОЗИН

Инозин пранобекс 500 мг

*- в двух действиях,  
без антракта!*



**Уникальное двойное действие**  
- противовирусное и  
иммуномодулирующее

- подавляет репликацию различных ДНК и РНК вирусов
- восстанавливает иммунитет



Рег. ука. П №015167/01 - 110210

**ТЕВА**

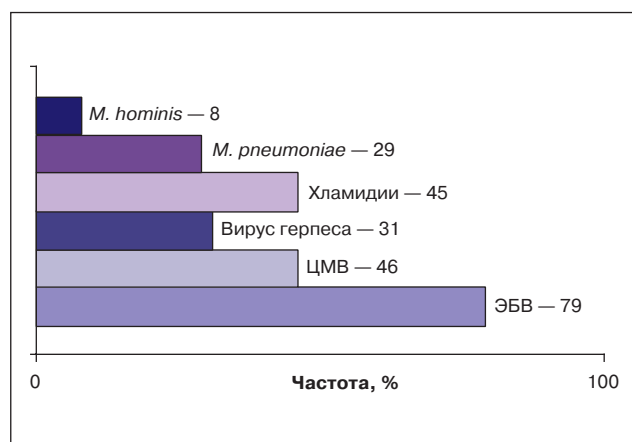
По всем вопросам обращаться:  
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»  
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 |  
Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | [www.teva.ru](http://www.teva.ru)  
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |  
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

микой клинической картины болезни (от 1 до 3) и серологическими данными, а также продолжительностью течения инфекции (острой или хронической формой заболевания).

Фармакокинетика препарата имеет некоторые особенности: после приема он начинает накапливаться в органах, богатых лимфоидной тканью (лимфатические узлы, селезенка), а также в легких, головном мозге, почках. Антивирусный эффект обеспечивается связыванием с вирусной РНК, что приводит к нарушению трансляции информации генома вируса [17]. Инозина пранобекс стимулирует образование «позднего» интерферона, продукция которого характеризуется двумя пиками: 1-й — во всех органах, отмечается через 24 ч после введения и связан с ИФН  $\alpha$  (высокий уровень отмечается в сыворотке крови, селезенке, мозге); 2-й — через 96 ч, связан с накоплением ИФН  $\gamma$  (в мозге, легких, селезенке). Препарат ускоряет дифференцировку костномозговых предшественников Т лимфоцитов в зрелые Т клетки, увеличивает продукцию антител В клетками, повышает цитотоксичность Т лимфоцитов и фагоцитарную активность макрофагов. В работе В.А. Булгаковой и соавт. показано, что инозина пранобекс оказывает позитивное влияние на функциональное состояние макрофагов и синтез ими цитокинов — ИЛ 12 и ИФН  $\gamma$ ; активизирует Th1 клетки, усиливая противовирусный и противомикробный иммунитет; приводит к снижению активности Th2 клеток и вторично — к снижению аллергического воспаления в бронхах при бронхиальной астме [18].

В последние годы препарат с успехом применялся в комплексном лечении заболеваний герпесвирусной этиологии, как при острых, так и хронических формах. У ЧБД с хронически текущими герпесвирусными инфекциями назначение инозина пранобекса одновременно с рекомбинантным ИФН  $\alpha 2b$  приводило к торможению репликации вирусов, восстановлению показателей иммунного статуса [19]. В Нижегородском доме ребенка после 3-месячного курса применения инозина пранобекса (по 10 дней каждого месяца) среднее число случаев респираторных заболеваний за год сократилось с 6,3 до 4 [20].

**Рис. 3.** Основные возбудители инфекции респираторного тракта у ЧБД ( $n = 48$ )



Нами была изучена эффективность лечения инозином пранобексом у детей со смешанной инфекцией. Наблюдение проводилось в период с 2008 по 2010 гг. и включало микробиологическое исследование микрофлоры из ротоглотки (до начала лечения); серологический анализ крови методом ИФА и ПЦР (в МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, НПФ «Литех») для исключения хламидиоза, микоплазмоза и вирусов герпеса (1, 2, 4, 5 и 6-го типов). Под наблюдением находились 20 мальчиков и 28 девочек, из них в возрасте до 3 лет — 2 (4%), 3–6 лет — 15 (31%), 6–9 лет — 11 (23%), 9–12 лет — 8 (17%), 12–15 лет — 7 (15%), старше 15 лет — 5 (10%) человек.

Чаще всего у детей диагностировали бронхит (38%) и острые респираторные инфекции (ОРИ, 25%), реже — лимфаденопатию (17%) и хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов (обострение хронического тонзиллита, аденоидита, отит, гайморит — всего у 17%), у одного ребенка — бронхиальную астму. Около половины детей (46%) были отнесены к группе ЧБД. В анамнезе у детей преобладали воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и ЛОР-органов — у 25 (52%), реже отмечались пиелонефрит — у 4 (8%), и пневмония — у 2 (4%). Контрольную группу составили 16 детей в возрасте 1–15 лет с ОРИ и бронхитом, получавшие антибактериальную и симптоматическую терапию.

Анализ симптоматики у детей со смешанной инфекцией показал, что чаще всего определялось наличие гиперемии зева (у 86%) и увеличение лимфоузлов (50%). Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были зафиксированы у каждого четвертого пациента (брадикардия — у 17%, гипотензия — у 10%), субфебрильная температура — у каждого пятого (19%). Кроме того, у 15% детей отмечался кашель, у 12,5% — сыпь и увеличение печени, ангина — у 10%, пиодермия и фурункулы — у 8%.

При ультразвуковом обследовании сердца у детей с нарушениями сердечно-сосудистой системы выявлены малые аномалии развития сердца в виде пролапса митрального клапана и аномально расположенных хорд. Появление сыпи (на коже, вокруг суставов, в виде эритемы ноготков) было связано со смешанной инфекцией (ЭБВ + ЦМВ + внутриклеточные и бактериальные возбудители типа *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*). Основные патогены, выделенные у обследованных больных, представлены на рис. 3. Как видно из представленной диаграммы, у большинства детей были выделены вирусы герпеса — ЭБВ и ЦМВ (у 46%), внутриклеточные возбудители — хламидии (45%) и микоплазмы (37%).

Известно, что любой инфекционный процесс может протекать в разных формах — острых или хронических и персистирующих. Большинство выделенных возбудителей находилось в острой форме или в стадии обострения (табл. 1). У большинства детей обнаружено смешанное инфицирование:

- герпесвирусами с внутриклеточными возбудителями (у 46%);

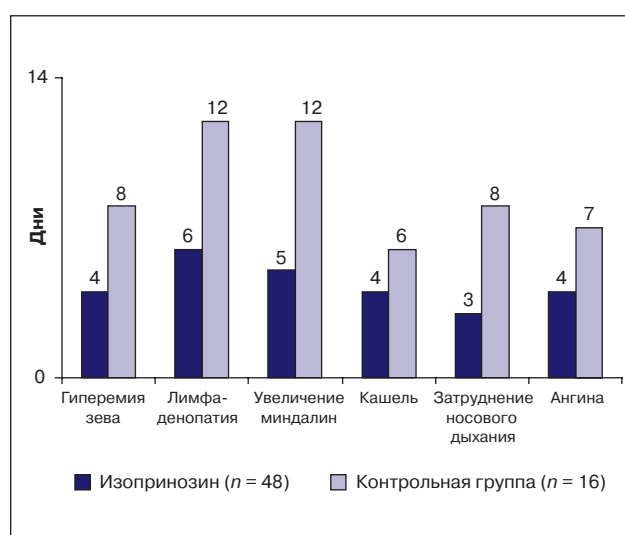
- герпесвирусами с бактериями (23%);
- ЭБВ + ЦМВ (27%);
- хламидиями и микоплазмами (4%).

При исследовании посевов из зева (у 16 пациентов) были выделены *S. aureus* (88%), *S. pneumoniae* (75%), *Neisseria spp.* (33%).

Лечение ЧБД со смешанными инфекциями представляет собой сложную задачу, поскольку необходимо учесть остроту течения болезни, выделить преобладающих возбудителей, определить продолжительность курса лечения, наметить контрольное обследование. Всем детям, находившимся под наблюдением, наряду с инозина пранобексом были назначены антибактериальные и противовирусные препараты. Большинство детей (42; 88%) получали антибиотики: макролиды — 37 человек), линкомицин — 1, амоксициллин клавуланат — 1, цефиксим — 3. Из группы макролидов чаще всего назначали джозамицин (32 пациентам). В качестве противовирусных и иммуномодулирующих препаратов ацикловир получали 3 пациента, меглюмина акридонацетат — 6.

Эффект от проводимой терапии оценивался по клиническим и серологическим критериям. У всех наблюдаемых нами детей оценивалась продолжительность клинических симптомов по сравнению с детьми контрольной группы (рис. 4). Было отмечено, что у детей, получавших в комплексной терапии инозина пранобекс, основные клинические симптомы регрессировали быстрее, чем у детей контрольной группы. Такие симптомы, как гиперемия зева, лимфаденопатия, увеличение миндалин, затруднение носового дыхания, исчезали на 3–4-й день болезни. В группе контроля они сохранялись до 8–12-го

**Рис. 4.** Средняя продолжительность клинических симптомов у детей в сравниваемых группах



дня. Особенно следует подчеркнуть клиническую динамику ангины у детей с ЭБВ, которая исчезала к 4-му дню, тогда как в контрольной группе ее симптомы сохранялись до 7-го дня болезни.

Динамика серологических показателей была изучена при повторном их определении через 2 мес после завершения лечения (табл. 2). Результаты лечения инозина пранобексом показали большее количество отрицательных результатов при ЭБВ, меньшее — при герпесе 1, 2-го типа. При ЦМВ и герпесвирусной инфекции 1, 2-го типа у большинства детей титры антител снижались,

**Таблица 1.** Формы течения инфекционных заболеваний респираторного тракта у ЧБД

Возбудитель	Форма инфекционного заболевания, абс. (%)		
	Острая	Хроническая (обострение)	Персистирующая
ЭБВ	30 (79)	2 (5)	6 (16)
ЦМВ	6 (27)	6 (27)	10 (45)
Герпес 1, 2-го типа	3 (20)	–	12 (80)
Хламидии	17 (77)	5 (23)	–
Микоплазмы	14 (78)	4 (22)	–

**Таблица 2.** Изменение титра антител к возбудителям инфекции респираторного тракта у ЧБД через 2 мес после завершения лечения инозина пранобексом

Инфекции	Титры антител, %		
	Отрицательные	Снизились	Без изменений
ЭБВ (n = 38)	84	8	8
ЦМВ (n = 22)	23	73	4
Герпес 1, 2-го типа (n = 15)	40	47	13
Хламидии (n = 22)	77	18	5
Микоплазмы (n = 14)	50	29	21



то есть имел место также положительный результат лечения. Это объясняется преобладанием хронических и персистирующих форм заболевания, которые требуют более продолжительного лечения и наблюдения. На фоне лечения инозина пранобексом в комплексной терапии смешанных форм отмечалась также положительная динамика титра антител к внутриклеточным возбудителям.

### Заключение

Лечение смешанной инфекции респираторного тракта у ЧБД с преобладанием герпесвирусов должно быть комплексным и включать противовирусные, антибакте-

риальные, иммуномодулирующие препараты. Введение Изопринозина в комплексную терапию смешанных инфекций у ЧБД способствовало сокращению продолжительности основных клинических симптомов: гиперемии зева и лимфаденопатии — в 2 раза, уменьшению воспаления миндалин — в 2,7 и улучшению носового дыхания — в 2,6 раз. Катамнестическое обследование, проведенное через 2 мес, показало, что назначение Изопринозина приводило к исчезновению антител к возбудителям инфекционного заболевания респираторного тракта или снижению их титра у большинства ЧБД. Наибольший терапевтический эффект отмечен у детей с герпесвирусной инфекцией.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богомилский М. Р., Гаращенко Т. И., Маркова Т. П. Профилактика заболеваний ЛОР-органов в группе часто болеющих детей бактериальным иммуномодулятором Бронхомунал П (многоцентровое исследование). В кн.: Актуальные проблемы пульмонологии / под ред. А. Г. Чучалина. — М., 2000. — С. 785–787.
2. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Ушакова В. В. Современное состояние проблем часто болеющих детей // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (2): 48–52.
3. Замахина Е. В., Фомина В. Л., Кладова О. В. и др. Клинико-патогенетическое значение персистенции респираторных вирусов у часто болеющих детей // Педиатрия. — 2009; 87 (3): 42–46.
4. Зайцева И. А., Хмилевская С. А., Бережнова И. А. Инфекционный мононуклеоз у детей // Детские инфекции. — 2004; 3: 65–68.
5. Боковой А. Г. Роль герпесвирусных инфекций в формировании контингента часто болеющих детей // Детские инфекции. — 2007; 6 (3): 3–7.
6. Самсыгина Г. А., Коваль Г. С. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии // Лечащий врач. — 2009; 1: 10–15.
7. Савенкова М. С. Респираторные формы хламидиоза // Справочник поликлинического врача. — 2008; 14–15: 24–29.
8. Vanella K. M., Luckhardt T. R., Wilke C. F. et al. Latent herpesvirus infection augments experimental pulmonary fibrosis // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2010; 181 (5): 467–477.
9. Cunha B. A. Cytomegalovirus pneumonia: community-acquired pneumonia in immunocompetent hosts // Infect. Dis. Clin. North. Am. — 2010; 24 (1): 147–158.
10. Chiner E., Ballester I., Betlloch I. et al. Varicella-zoster virus pneumonia in adult population: has mortality decreased? // Scand. J. Infect. Dis. — 2010; 42 (3): 215–221.
11. Симованьян Э. Н., Денисенко В. Б., Григорян А. В. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения // Педиатрия. — 2007; 86 (3): 75–80.
12. Горностаева Ю. А. Иммуноterapia хронических инфекционно-воспалительных процессов в бронхолегочной системе в амбулаторной практике // Справочник поликлинического врача. — 2007; 12: 7–12.
13. Юшков В. В., Юшкова Т. А. Рациональное использование иммуномодуляторов у детей // Лечащий врач. — 2009; 4: 55–59.
14. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XII / под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Ясенцева. — М., 2011. — 938 с.
15. Котлуков В. К., Кузьменко Л. Г., Блохин Б. М. и др. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей раннего возраста с бронхиальной астмой // Педиатрия. — 2007; 86 (4): 25–28.
16. Осидак Л. В., Зарубаев В. В., Образцова Е. В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции. — 2008; 4: 35–41.
17. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты: Справочник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 311 с.
18. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Ханова Н. И. и др. Применение изопринозина (инозина пранобекса) для профилактики и лечения респираторных инфекций у детей: Методические рекомендации № 38. — М., 2010. — 19 с.
19. Симованьян Э. Н., Денисенко В. Б., Григорян А. В. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения // Педиатрия. — 2007; 86 (3): 75–81.
20. Краснов В., Кулова А., Кулов Е. и др. Реабилитация в закрытых детских учреждениях часто болеющих детей с маркерами активности герпетических инфекций // Врач. — 2007; 12: 68–70.

К.А. Бочарова

Белгородский государственный университет

# Иммунокорригирующая эффективность рибосомального комплекса при профилактике острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой

## Контактная информация:

Бочарова Ксения Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2 Белгородского государственного университета

Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: (4722) 75-30-64, e-mail: Bocharova\_k@bsu.edu.ru

Статья поступила: 18.07.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

Представлены результаты изучения эффективности рибосомального комплекса (Рибомунил) в профилактике острых респираторных инфекций (ОРИ) у часто и длительно болеющих детей с бронхиальной астмой средней тяжести. Совокупность имеющихся данных многоцентровых исследований, а также результаты собственного наблюдения позволяют сделать вывод, что препарат оказывает положительное влияние на динамику основных клинических симптомов ОРИ у детей с бронхиальной астмой средней тяжести, уменьшает потребность в антибактериальной терапии, ускоряет процесс выздоровления.

**Ключевые слова:** часто болеющие дети, бронхиальная астма, острая респираторная инфекция, рибосомальный комплекс, профилактика.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое аллергическое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Заболевание занимает ведущее место в структуре хронической патологии органов дыхания [1]. У детей с аллергопатологией в два раза чаще развиваются острые респираторные инфекции (ОРИ) [2], а также осложнения ОРИ, связанные с активацией условно-патогенной и патогенной микрофлоры [3]. Дети с БА при лечении респираторных инфекций чаще подвергаются

повторным курсам антибактериальной терапии с целью уменьшения риска хронизации заболеваний [4]. ОРИ, кроме того, часто предшествуют манифестации БА, что способствует усилению сенсibilизации слизистой оболочки бронхиального дерева к экзогенным аллергенам и прогрессированию заболевания [5]. На фоне частых ОРИ формируется и закрепляется гиперреактивность бронхов.

ОРИ занимают ведущее место в структуре заболеваемости детского населения. Основная причина — имму-

К.А. Bocharova

Belgorod State University

## Immunocorrection efficacy of ribosomal complex in prophylaxis of acute respiratory infections in children with bronchial asthma

The article presents the results of a study of ribosomal complex (Ribomunyl) in prophylaxis of acute respiratory infections (ARI) in frequently and long sick children with moderate bronchial asthma. The data from multicenter studies and the results of proper experience show beneficial effect of the drug on the dynamics of main clinical symptoms of ARI in children with moderate bronchial asthma. Ribosomal complex decreases of the need of treatment with antibiotics and improves the recovery.

**Key words:** frequently sick children, bronchial asthma, acute respiratory infection, ribosomal complex, prophylaxis.

нологическая незрелость детского организма, а у детей с аллергозаболеваниями — особенности иммунологического ответа. При допустимой частоте ОРИ (согласно рекомендациям международной группы иммунологов: до 9 раз в год — у дошкольников, до 6 раз в год — у школьников [6]) и неосложненном их течении у детей происходит формирование адаптивного иммунного ответа, развитие и становление нормального функционирования иммунной системы [7]. Однако слишком частые эпизоды респираторных инфекций могут приводить к формированию хронической патологии, нарушению физического и нервно-психического развития, ограничению социальной адаптации ребенка. Расходы на лечение и уход за ребенком с частыми эпизодами ОРИ наносят ощутимый экономический ущерб семье ребенка и бюджету страны [8], поэтому профилактика частых респираторных инфекций является актуальной задачей.

Одним из эффективных методов профилактики частых ОРИ является применение системных иммуномодуляторов микробного происхождения, назначение которых не требует предварительного обязательного иммунологического обследования пациента. Иммуномодуляторы микробного происхождения, по сути, не являются вакцинами, не приводят к формированию длительной иммунологической памяти, значимо не влияют на уровень иммуноглобулинов в биологических средах организма. Механизм действия данных препаратов связан с усилением естественной защиты организма против ряда возбудителей респираторных инфекций. Эффект реализуется посредством стимуляции клеток врожденного иммунитета и синтеза противовоспалительных цитокинов [9].

В группе иммуномодуляторов микробного происхождения, которые с успехом применяются для профилактики частых ОРИ в педиатрии, особый интерес представляет рибосомальный комплекс — Рибомунил. Препарат состоит из рибосомальных фракций наиболее частых возбудителей инфекций дыхательных путей: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* и мембранных фракций *K. pneumoniae*. При приеме *per os* препарат, являясь иммуномодулятором системного действия, стимулирует систему иммунитета организма через активацию клеток, локализованных в лимфоидных фолликулах слизистой оболочки кишечника. Это приводит к активации Th1 и В лимфоцитов. Важным моментом действия препарата является доказанное увеличение синтеза секреторного иммуноглобулина (IgA), который фиксируется на слизистых оболочках дыхательных путей и поддерживает их защитную барьерную функцию, а также увеличение синтеза интерферона (ИФН)  $\gamma$  [10]. Оценка эффективности профилактического лечения с применением рибосомального комплекса при частых ОРИ изучалась неоднократно [11], однако крупных исследований профилактической эффективности данного препарата у пациентов с хроническими фоновыми заболеваниями не проводилось.

Ниже представлены результаты изучения эффективности применения рибосомального комплекса для профилактики ОРИ у часто болеющих детей с БА средней тяжести.

Исследование проведено на базе городской детской поликлиники № 4 (Белгород) и медицинского факультета БелГУ. Под амбулаторным наблюдением в течение 12 мес находились 40 детей в возрасте 7–12 лет с подтвержденным диагнозом БА средней степени тяжести и имевших более 6 эпизодов ОРИ за предыдущий до начала исследования год. На каждого включенного в исследование пациента было получено подписанное родителями (опекунами) информированное согласие до начала

наблюдения. В исследование не включали детей с первичными иммунодефицитными состояниями, острым ОРИ на момент начала исследования, тяжелыми системными аллергическими реакциями в анамнезе, непереносимостью компонентов исследуемого препарата, тяжелыми сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, туберкулез, хронические заболевания печени, почек, ВИЧ, онкозаболевания), а также применявших иммунокорректирующие препараты за 6 мес до начала наблюдения. При несоблюдении назначений врача пациент мог быть исключен из исследования.

Детям, включенным в исследование, проводилась базисная терапия БА согласно рекомендациям Национальной программы стратегии и профилактики БА (салметерол в дозе 100 мкг + флутиказон — по 500 мкг в сут в 2 приема) с удовлетворительным контролем БА. Из числа детей, находившихся под наблюдением, 20 получали рибосомальный комплекс (Рибомунил, Пьер Фабр, Франция) по рекомендуемой схеме: 0,75 мг утром натощак, ежедневно первые 4 дня каждой недели в течение трех недель подряд, в последующие 2–5 мес — первые 4 дня каждого месяца. Группу сравнения составили 20 детей, лечение которых включало только симптоматические средства.

Повторные наблюдения за детьми (как основной, так и группы сравнения) проводили ежемесячно, в течение 12 мес. Оценивали число перенесенных ОРИ, длительность и характер обострений БА, их связь с фактом развития ОРИ, тяжесть заболевания, необходимость в применении антибиотиков. Профилактическую эффективность рибосомального комплекса оценивали после окончания курса лечения (через 6 мес) в течение последующих 6 мес в процессе катamnестического амбулаторного наблюдения.

Всем детям до и после окончания лечения было проведено лабораторное обследование, в том числе клинический анализ крови и мочи, исследование некоторых параметров иммунного статуса методом ИФА с использованием анализатора Multiscan и проточной цитометрии с использованием стандартных тест-систем и анализа результатов на цитометре Beckman coulter (США). Лабораторные исследования проводились централизованно на базе Областной клинической больницы Белгорода и Клиники лечебно-профилактической медицины БелГУ.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета программ STATISTICA 5.0 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки описаны с помощью среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение. Различия в частоте дискретных признаков в независимых группах оценены с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$  или точного критерия Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы менее 5. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. В основную группу были включены 14 мальчиков и 6 девочек, средний возраст —  $9,2 \pm 3,1$  лет; в группу сравнения — 13 мальчиков и 7 девочек, средний возраст —  $8,9 \pm 2,7$  лет. Состояние здоровья всех детей было схожим, у всех было отмечено более 6 эпизодов ОРИ в течение предшествовавшего исследованию года.

В 1-й мес на фоне приема рибосомального комплекса ОРИ перенесли 7 (35%) детей. Ни в одном случае не потребовалось назначения антибиотиков. Течение ОРИ у 2 детей, заболевших на 10–12-й день, было легким (субфебрилитет, слабо выраженная интоксикация, ринит — 1–3 дня). Во время приема рибосомального комплекса не зафиксировано каких-либо побочных эффектов, препарат хорошо

# 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



**Таблица.** Частота ОРИ в течение 12 мес от начала исследования

Число эпизодов	Основная группа, абс. (%)	Группа сравнения, абс. (%)	p
0	5 (25)	0	0,047
1–2	12 (60)	8 (40)	0,206
3–5	2 (10)	10 (50)	0,014
6 и более	1 (5)	2 (10)	1,000

переносился детьми. В группе сравнения в течение 1-го мес заболели 8 (42%) детей, из них двоим были назначены антибактериальные препараты в связи с развитием интеркуррентных заболеваний. В последующие 5 мес заболеваемость у детей, получавших рибосомальный комплекс, была ниже, чем у детей в группе сравнения (табл.). Количество обострений БА в течение указанного срока уменьшилось в среднем в  $2,9 \pm 0,5$  раза. Тяжелых обострений БА в течение анализируемого периода у детей группы сравнения не выявлено. Следует также отметить, что у 5 (25%) детей на фоне применения рибосомального комплекса ни разу не зафиксировано обострений астмы за год наблюдения.

В течение последующих 6 мес после завершения лечения с использованием рибосомального комплекса, включая осеннее-зимние месяцы эпидемического подъема заболеваемости ОРИ, респираторную инфекцию перенесли 5 (15%) детей в группе пациентов, получавших препарат, и 15 (50%) — в группе сравнения. У детей первой группы развития осложнений ОРИ не зафиксировано, тогда как в группе сравнения — у 4 (12%). Таким образом, назначение рибосомального комплекса снизило частоту ОРИ не только во время приема препарата, но и в последующие 6 мес. Всего из числа детей, получавших препарат, ни разу не заболели 5 человек, в то время как в группе сравнения переболели все дети, некоторые — неоднократно.

За весь период наблюдения (12 мес) в группе детей, принимавших рибосомальный комплекс, только 2 ребенка получили антибактериальную терапию по поводу ОРИ, в группе сравнения — 7 (35%).

Изучение иммунологических параметров исходно и через 6 мес после завершения активной фазы лечения показало, что назначение рибосомального комплекса не изменило содержание IgE. Уровень ИФН  $\gamma$  имел тенденцию к повышению, что может свидетельствовать о повышении способности клеток периферической крови на фоне лечения препаратом вырабатывать данный цитокин. При анализе средних значений уровней IgA, M и G в сыворотке крови статистически значимых изменений у детей в сравниваемых группах не выявлено. Оценка состояния местного иммунитета по данным иммунологического тестирования смывов со слизистой оболочки носоглотки у детей, принимавших рибосомальный комплекс, выявила увеличение уровня секреторного IgA после терапии ( $1,3 \pm 0,1$  до  $11,2 \pm 3,8$  пг/мл). В группе сравнения изменения этого показателя не отмечено (исходно —  $1,2 \pm 0,5$ ; через 6 мес —  $1,0 \pm 0,3$  пг/мл).

Результаты полученных исследований клинической эффективности препарата согласуются с данными многоцентровых зарубежных исследований [9], проведенных с целью изучения его влияния на иммунный статус у больных бронхолегочными заболеваниями и часто болеющих ОРИ.

### Заключение

Рибомунил может быть показан для профилактики повторных ОРИ у детей, страдающих БА. Его назначение снижает частоту, тяжесть и длительность респираторных инфекций, уменьшает потребность в антибактериальных препаратах как во время курса лечения, так и в течение 6 мес после него.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (3-е изд.). — М.: Атмосфера, 2008. — 108 с.
2. Сенцова Т.Б., Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Короткова Т.Н. Острые респираторные вирусные инфекции и их профилактика у детей с атолическими болезнями // Вопросы современной педиатрии. — 2003; 2 (3): 8–15.
3. Намазова Л.С., Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В. Терапия бактериальными иммуномодуляторами детей с аллергическими заболеваниями. Опыт применения Рибомунила в российской педиатрической практике: Пособие для педиатра. — М., 2002. — С. 90–98.
4. Bene M., Kahi L., Perruchet A. et al. Бактериальные лизаты и рибосомы — стимуляторы специфического иммунного ответа. Сравнительное исследование // Современная педиатрия. — 2005; 3 (8): 1–3.
5. Богомилский М.С., Гаращенко Т.И., Маркова Т.П. Актуальные проблемы пульмонологии / Сборник трудов под ред. А.Г. Чучалина. — М., 2000. — С. 785–799.
6. The 10 warning signs of primary immunodeficiency. The Jeffrey Modell Foundation. URL: [http://npi.jmmfworld.org/patienttopatient/index.cfm?section=warning\\_sings](http://npi.jmmfworld.org/patienttopatient/index.cfm?section=warning_sings) (October 6, 2003).
7. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей: Пособие для врачей / под ред. М.Г. Романцова. — СПб., 2006. — 96 с.
8. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахитенко М.В. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети / Сборник тематических статей по проблеме «Часто болеющие дети». — М.: Фармарус Принт, 2006. — С. 3–31.
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. — 2003; 4: 196–203.
10. Bellanti J., Olivieri D., Serrano E. Ribosomal immunostimulation: assessment of studies evaluating its clinical relevance in the prevention of upper and lower respiratory tract infections in children and adults // BioDrugs. — 2003; 17 (5): 355–367.
11. Бойль П., Робертсон К., Белланти Дж. А. Мета-анализ опубликованных клинических испытаний Рибомунила в профилактике бронхолегочных и ЛОР-инфекций // Медицинские новости. — 2000; 9: 32–39.

О.Л. Лукоянова, Т.Э. Боровик, Н.Г. Звонкова, Н.Н. Семенова, В.А. Скворцова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Возможности использования отечественной адаптированной молочной смеси с частично гидролизованным белком в питании детей первого полугодия жизни

### Контактная информация:

Лукоянова Ольга Леонидовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-26-00, e-mail: anlouk@yandex.ru

Статья поступила: 08.07.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

В статье приведены современные данные о составе грудного молока, представлены принципы адаптации детских молочных смесей, обоснована необходимость введения в их состав некоторых нутриентов. Представлен собственный опыт применения детской молочной смеси «Агуша Gold 1». Проанализировано ее влияние на физическое развитие детей первых 6 мес жизни. Показана хорошая переносимость продукта как детьми без отягощенного анамнеза, так и детьми из группы риска по развитию атопии и минимальными аллергическими проявлениями (не связанными с аллергией к белкам коровьего молока). У большинства детей с легкими и непостоянными проявлениями аллергии к концу периода наблюдения отмечено полное исчезновение таких симптомов, как сухость кожи в области щек и высыпания на коже.

**Ключевые слова:** грудное молоко, грудное вскармливание, детские молочные смеси, бифидобактерии, олигосахариды, профилактика аллергии.

Многочисленные исследования подтверждают бесспорное биологическое преимущество и принципиальную незаменимость естественного вскармливания для оптимального развития ребенка [1]. Результаты этих исследований позволяют считать грудное молоко универсальной моделью, являющейся основой при разработке и создании детских молочных смесей, адаптированных к составу женского молока.

Грудное молоко является богатейшим источником биологически активных белков. Описано более 100 раз-

личных белков, составляющих «минорные» компоненты белковой фракции женского молока и принимающих активное участие в процессах роста и развития детского организма [2, 3]. Адаптация белкового компонента детской молочной смеси заключается в снижении содержания белка с 28–32 г/л — в коровьем молоке до 12–18 г/л — в готовой молочной смеси и изменении его качественного состава — введении белков молочной сыворотки, а именно альфа-лактальбумина (характеризуется высоким содержанием цистеина, триптофана

O.L. Lukoyanova, T.E. Borovik, N.G. Zvonkova, N.N. Semenova, V.A. Skvortsova

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

## Opportunities of Russian adopted milk formula with partially hydrolyzed protein in nutrition of infants

The article presents modern data on the formula of breast milk and principles of adaptation of children's milk mixtures. Authors show the reasonability of inclusion of some ingredients in the mixtures. The proper experience of nutrition with children's milk formula «Agusha Gold 1» is presented, its influence on physical development of infants first 6 months old is analyzed. The product is well-tolerated with children without allergic family history and with infants from risk groups of atopy and ones with minimal allergic symptoms (not related to cow milk proteins). Most children with mild and changeable allergic symptoms showed total absence of dry skin on cheeks and rash.

**Key words:** breast milk, breast feeding, children's milk formulas, bifidobacteria, oligosaccharides, allergy prophylaxis.

и лизина). Кроме того, структура оболочки жировых глобул молока (глобулярного мембранного комплекса) на 60% состоит из мембранного белка, что составляет 1–2% общего белка, и на 30% — из жира. В этой связи обсуждается необходимость и возможность введения этого белкового компонента в детские молочные смеси [3, 4].

Адаптация жирового компонента молочной смеси включает частичную или полную замену жира коровьего молока на смесь природных растительных масел. Это позволяет существенно повысить содержание в продукте полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) семейства омега-6 (линолевая кислота) и омега-3 (линоленовая кислота и др.), относящихся к числу незаменимых факторов питания и присутствующих в женском молоке в количестве в 12–15 раз больше, чем в коровьем. С целью адаптации углеводного компонента молочной смеси в ее состав добавляют лактозу, уровень которой в коровьем молоке ниже, чем в женском. Бифидогенный эффект лактозы дополняется выраженным пребиотическим действием олигосахаридов, третьим по величине компонентом грудного молока после лактозы и жиров.

Большое физиологическое значение принадлежит нуклеотидам грудного молока, на долю которых приходится до 20% всего небелкового азота. Они являются составной частью нуклеиновых кислот, многих коферментов и других биологически активных веществ; принимают участие в углеводном обмене и синтезе жиров, что способствует введению этих эссенциальных микронутриентов в смеси для детского питания в количестве и соотношении, характерном для грудного молока [5].

В последние годы на основании использования молекулярно-генетических методов многими исследователями показано, что грудное молоко может служить постоянным источником комменсальных, в том числе пробиотических, бактерий (включая лакто- и бифидобактерии) для кишечника младенца [6, 7]. В ряде исследований подтвержден механизм эндогенного попадания живых бактерий из кишечника матери в грудную железу (entero-mammary pathway) с помощью материнских дендритных клеток и макрофагов, которые участвуют в переносе бактерий из кишечника в лимфатические пути и далее в молочную железу и грудное молоко. Другие ученые результатами своих исследований опровергают эту теорию, доказывая возможность попадания бифидо- и лактобактерий в кишечник ребенка не из грудного молока, а путем контаминации из вагинального секрета или материнских фекалий [8].

Витаминно-минеральный состав женского молока значительно отличается от коровьего, в котором содержится в 3 раза больше минеральных солей, и также требует определенной адаптации. Кроме того, в грудном молоке обнаружена высокая концентрация каротиноида (лютеина) — 15–44 мкг/л. Это вещество составляет основу желтого пятна сетчатки глаза, защищает сетчатку от повреждающего действия голубого света и свободных радикалов, образующихся под его воздействием, что указывает на необходимость введения этого нутриента в состав детских молочных смесей.

Особое внимание заслуживает протективный эффект грудного молока в развитии атопических состояний. Показано, что ведущая роль в формировании оральной толерантности принадлежит трансформирующему фактору роста (TGF)  $\beta 1$  грудного молока, который представлен в женском молоке в сравнительно высоких концентрациях, не подвергается протеолизу и сохраняет свою активность в кислой среде желудка. TGF  $\beta 1$  является иммунорегуляторным цитокином, стимулирующим продукцию секреторного IgA, участвующим в модуляции иммунного

и противовоспалительного ответов, активации и пролиферации Т-клеток, регуляции функциональной активности В и NK-клеток, макрофагов и дендритных клеток. TGF  $\beta 1$  — биомаркер атопических заболеваний [9, 10]. Профилактическое действие грудного молока в отношении развития аллергических заболеваний связано также с наличием в нем альфа-лактальбумина, нуклеотидов, олигосахаридов, а также пробиотических штаммов бифидобактерий и лактобацилл. Учитывая продолжающийся рост распространенности аллергопатологии во всем мире, экспертами Американской академии педиатров (AAP), педиатрического отделения Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (SP-EAACI) и Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN) разработаны рекомендации по диетологической профилактике аллергических заболеваний. В рекомендациях указывается, что для профилактики атопии у детей из группы высокого риска по ее развитию рекомендовано исключительно грудное вскармливание в течение первых 4–6 мес, а при отсутствии материнского молока — вскармливание смесями со сниженной остаточной аллергенностью [11].

Таким образом, результаты продолжающихся исследований состава и свойств грудного молока являются своеобразным стартом для развития нового направления в индустрии детского питания — создания продуктов функционального назначения. Молочные смеси с подобными свойствами обладают не только комбинированным синбиотическим, но и профилактическим действием, предупреждая развитие функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и аллергических заболеваний, оказывая положительное влияние на физическое развитие ребенка.

Ниже представлены результаты применения молочной смеси «Агуша Gold 1» у детей первых 6 мес жизни с оценкой ее переносимости и влияния на физическое развитие.

#### Участники исследования

В исследование включали детей в возрасте до 6 мес, находившихся под наблюдением в отделении питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН и детской городской поликлинике № 149 (Москва). Не включали детей с выраженными функциональными нарушениями ЖКТ, врожденными, острыми или хроническими заболеваниями. При появлении симптомов острого инфекционного заболевания или пищевой аллергии, усилении нарушений со стороны ЖКТ (срыгивания, колики, запоры, неустойчивый стул), а также отказе от приема молочной смеси участие ребенка в исследовании прекращалось. Длительность наблюдения за детьми составила не менее 30 дней с момента введения смеси в рацион.

Всего в исследование было включено 30 условно здоровых доношенных детей с оценкой по шкале Апгар не менее 7 баллов, находившихся на искусственном вскармливании: из них 14 (1-я группа) не имели отягощенного аллергоанамнеза и выраженных симптомов функциональных нарушений ЖКТ, 16 (2-я группа) — из группы риска по развитию пищевой аллергии (с отягощенным семейным аллергоанамнезом, то есть наличием хотя бы у одного из родителей какого-либо аллергического заболевания), среди которых большинство детей были с легкими и непостоянными проявлениями аллергии на коже ( $n = 13$ ). Проявления рахита 1-й степени до начала исследования отмечались у 7 детей, легкие функциональные нарушения ЖКТ в виде склонности к запорам и незначительных

срыгиваний — у 6. Ни у одного ребенка при включении в исследование не было выявлено повышения уровня эозинофилов в периферической крови; доля эозинофилов в клиническом анализе крови составила  $3,2 \pm 0,4\%$ , средний уровень гемоглобина —  $123 \pm 2,3$  г/л.

#### Порядок проведения апробации молочной смеси

Смесь «Агуша Gold 1» (Лакталис, Франция) вводили в рацион постепенно, начиная с 10 мл в первый день в каждое кормление, далее ежедневно объем смеси увеличивали на 30–60 мл в каждое кормление до достижения необходимого возрастного объема, определяемого калорийным методом (из расчета 115 ккал/кг массы тела). Полный перевод на апробируемую смесь осуществляли в течение 5–7 дней.

Анализ фактического питания детей показал, что вскармливание сухой адаптированной молочной смесью полностью обеспечивает физиологические потребности детей первого полугодия жизни в основных макронутриентах и энергии (табл. 1).

#### Переносимость молочной смеси

Переносимость молочной смеси оценивалась ежедневно по субъективному отношению ребенка к продукту (активность сосания, отказ от приема), наличие кожных и иных симптомов пищевой непереносимости (срыгивания, колики, метеоризм), характеру стула (кратность, консистенция, перевариваемость, патологические включения, цвет). С учетом этих критериев у большинства детей (93%) отмечалась хорошая переносимость продукта. Отмена смеси потребовалась только в двух случаях. У одного ребенка с 3-го дня от начала приема смеси появилась склонность к запору, поэтому на 6-й день приема она была отменена. У второго ребенка с функциональными нарушениями ЖКТ, страдающего незначительными срыгиваниями, отмечалось их усиление при увеличении объема вводимого питания. В этом случае смесь была отменена на 5-й день приема.

Ни у кого из детей не отмечалось каких-либо аллергических реакций или других признаков непереносимости продукта. Высокого содержания эозинофилов в клиническом анализе крови ( $> 5\%$ ) ни у одного ребенка обнаружено не было, среднее значение показателя к концу исследования (через 30 дней) составило  $2,9 \pm 0,6\%$ . У 9 детей с легкими и непостоянными проявлениями аллергии к концу периода наблюдения полностью исчезли такие симптомы, как сухость кожи в области щек и высыпания на коже. У 3 детей указанные симптомы сохранялись,

но не усиливались. У 4 детей с функциональными нарушениями ЖКТ (склонность к запорам) на 2–3-й нед приема нового продукта отмечалась постепенная нормализация характеристик стула и его частоты.

По данным копрологического исследования, критериями хорошей переносимости продукта считалось уменьшение/отсутствие в фекалиях слизи, лейкоцитов, эритроцитов, жирных кислот и нейтрального жира. В результате макро- и микроскопического исследования кала исходно и через 30 дней вскармливания молочной смесью зафиксирована нормализация консистенции стула, уменьшение содержания в стуле слизи, жирных кислот, а также снижение количества нейтрального жира (табл. 2). В целом, это свидетельствует о хорошей перевариваемости и усвоении апробируемого продукта.

#### Эффективность вскармливания

В качестве первичного критерия эффективности рассматривали динамику массо-ростовых показателей, которые оценивали 1 раз в неделю. Дополнительными критериями эффективности и переносимости смеси считали результаты клинического анализа крови (уровень гемоглобина) и копрологического исследования, которые проводили в начале и при завершении наблюдения.

Среднемесечная прибавка массы тела и роста у всех детей была в пределах возрастной нормы (табл. 3). К концу исследования средняя масса тела у детей в возрасте 2–3 мес составила  $5620 \pm 210$  г, рост —  $56,7 \pm 2,8$  см, у детей в возрасте 3–4 мес —  $6110 \pm 160$  г и  $57,9 \pm 2,5$  см, соответственно.

Показатели клинического анализа крови по окончании исследования у всех детей также находились в пределах возрастной нормы, средний уровень гемоглобина через 30 дней составил  $122,3 \pm 3,4$  г/л.

#### Обсуждение полученных данных

Адаптированная молочная смесь «Агуша Gold 1» предназначена для питания детей с рождения до 6 мес при недостатке или отсутствии материнского молока. Основу продукта составляет частично гидролизированный молочный белок со следующим молекулярным распределением (пептидный профиль):  $\approx 75\%$  пептидов имеют молекулярный вес меньше 16 кД,  $\approx 67\%$  — меньше 5 кД, что снижает аллергенность смеси, облегчает переваривание и усвоение белка. Соотношение сывороточных белков и казеина приближено к таковому в женском молоке и составляет 60:40. Преобладание в молочной смеси сывороточных белков (в отличие от казеина, доминирую-

**Таблица 1.** Фактическое среднесуточное содержание основных пищевых веществ и энергетическая ценность рационов питания детей

Вскармливание	Белок, г/кг	Жир, г/кг	Углеводы, г/кг	Энергетическая ценность, ккал/кг
<b>Дети в возрасте 2–3 мес, n = 12</b>				
Смесь «Агуша Gold 1»	$2,4 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,4$	$12,3 \pm 0,3$	$115,0 \pm 1,8$
Рекомендуемые нормы потребления (0–3 мес)*	2,2	6,5	13,0	115
<b>Дети в возрасте 4–6 мес, n=18</b>				
Смесь «Агуша Gold 1»	$2,4 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,5$	$12,4 \pm 0,5$	$114,8 \pm 1,6$
Рекомендуемые нормы потребления (4–6 мес)*	2,6	6,0	13,0	115

Примечание. \* — Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации (МР 2.3.1.2432-08 от 18 декабря 2008 г.).



Таблица 2. Результаты копрологического исследования на фоне приема смеси «Агуша Gold 1»

Показатели	Исходно, абс. (%)	Через 30 дней, абс. (%) <sup>†</sup>
Кашицеобразная консистенция стула	25 (83)	29 (97)
Плотная консистенция стула	5 (17)	1 (3)
Слизь	16 (53)	4 (13)*
Нейтральный жир	5 (17)	2 (7)
Жирные кислоты	6 (20)	2 (7)*
Лейкоциты	2 (7)	0
Эритроциты	1 (3)	0
Отрицательная реакция на скрытую кровь	30 (100)	30 (100)

Примечание. <sup>†</sup> — повторный анализ выполнен также у 2 детей, выбывших из исследования на 5 и 6-й дни;  
\* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением показателя (анализ различий выполнен с помощью критерия МакНемара).

Таблица 3. Среднемесячная прибавка массы тела и роста у наблюдаемых детей

Показатели	Возрастные группы	
	2–3 мес (n = 12)	3–4 мес (n = 18)
Среднемесячная прибавка массы тела, г/мес	760 ± 14	710 ± 21
Возрастная норма, г/мес	700–750	650–700
Среднемесячная прибавка роста, см/мес	2,8 ± 0,4	2,3 ± 0,5
Возрастная норма, см/мес	2,0–2,5	1,5–2,0

щего в коровьем молоке) способствует не только высокой степени их переваривания и усвоения (под влиянием соляной кислоты в желудке образуется более нежный и мелкодисперсный сгусток), но и большее приближение аминокислотного состава смеси к таковому в женском молоке. Смесь содержит нуклеотиды, способствующие адекватному становлению иммунного ответа ребенка, росту и дифференцировке энтероцитов кишечника, улучшению всасывания микронутриентов. В продукте оптимизирован жировой компонент, в состав которого включены линолевая и  $\alpha$ -линоленовая жирные кислоты в соотношении 7,2:1, близком к таковому в женском молоке. В смесь введены длинноцепочечные ПНЖК — арахидоновая и докозагексаеновая (в соотношении 1:1). Известно, что спектр жирных кислот грудного молока характеризуется высокой концентрацией незаменимых длинноцепочечных ПНЖК — арахидоновой (омега-6), докозагексаеновой (омега-3), эйкозапентаеновой (омега-3), уникальная роль которых состоит в том, что они являются структурным элементом всех клеточных мембран и необходимы для миелинизации нервных волокон и формирования сетчатки глаза. Доказано, что введение длинноцепочечных ПНЖК в детские молочные смеси улучшает когнитивные (познавательные) функции и остроту зрения у детей [12]. Кроме того, с ними связывают снижение риска развития аллергических состояний. Так, в ряде исследований, посвященных изучению содержания длинноцепочечных ПНЖК в женском молоке, показано, что низкая концентрация омега-3 связана с наличием атопии у кормящей женщины. Группой ученых в 2009 г. проведено оригинальное исследование, в которое было включено 2 группы кормящих женщин, страдавших различными аллергическими заболеваниями (n = 145). Первая группа женщин ежедневно с рационом получала омега-3 (1,6 г эйкозапентаеновой + 1,1 г докозагексаеновой), в то время как вторая группа — плацебо. Обследование детей этих женщин через 4 мес показало, что случаи пищевой аллергии в 1-й группе

регистрировались в 7,5 раз реже, а IgE-опосредованная форма атопического дерматита — в 3 раза реже, чем в группе плацебо [13]. Впервые в состав отечественного продукта для улучшения зрительных функций ребенка введен лютеин в количестве 25 мкг на 100 мл готовой к употреблению смеси. Кроме того, смесь содержит сбалансированный комплекс витаминов и минеральных веществ, оптимальное для усвоения соотношение кальция и фосфора (Ca:P — 1:1,47). К безусловным достоинствам продукта необходимо отнести обогащение его состава пре- и пробиотиками. В качестве пребиотиков в составе продукта используется комбинация галакто- и фруктоолигосахаридов в количестве 0,4 г на 100 мл готовой смеси. Известно, что олигосахариды не всасываются в тонкой кишке, а в неизменном виде попадают в просвет толстой кишки, где ферментируются, становясь субстратом для роста собственных бифидобактерий. Кроме того, выявлено, что отдельные виды олигосахаридов грудного молока обладают способностью связывать патогенные бактерии, вирусы, токсины и антигены [14]. На основании изучения структуры и физиологической роли олигосахаридов грудного молока создаются сходные с ними по составу галакто- и фруктоолигосахариды, введение которых в состав адаптированных смесей позволяет улучшать микроэкологию кишечника. Вместе с тем очевидно, что пребиотики, вводимые в состав детских молочных смесей, не воспроизводят ингибирующее действие олигосахаридов грудного молока на различные патогены, однако в качестве пищевых волокон могут существенным образом влиять на функциональное состояние кишечника. В качестве пробиотика в смесь введен штамм, имеющий клинически доказанную эффективность и безопасность — бифидобактерии BB12 в количестве  $10^6$  КОЕ/г. Изучение функций бактерий-пробиотиков, выделенных из грудного молока, показало, что они способны играть роль в снижении числа тяжелых инфекционных заболе-



# Забота о здоровье и развитии малыша со всех сторон

Молочные смеси «Агуша»

Не вызывает аллергии  
Развитие головного мозга  
Развитие органов зрения



Укрепление иммунитета  
Комфортное пищеварение  
Способствует росту

Научно доказано, что «Агуша Gold» содержит большинство известных функциональных компонентов женского молока, которые отвечают за 6 слагаемых здоровья и развития.

Не является полноценным заменителем грудного молока. Молочные смеси предназначены для кормления детей старше 6 месяцев. Необходимо проконсультироваться со специалистом.



ваний среди детей первого года жизни, а также ингибировать рост широкого спектра патогенных бактерий конкурентным взаимодействием и/или через синтез антибактериальных компонентов типа бактериоцинов, органических кислот или перекиси водорода [15]. Оценка видовой и штаммовой специфичности микробиоты женского молока позволила выделить ряд штаммов бифидобактерий и лактобацилл с выраженным пробиотическим действием, среди которых *Bifidobacterium lactis* (BB12) получил статус GRAS, то есть абсолютно безопасного пробиотика. Введение в смесь про- и пребиотиков придает ей синбиотические свойства, способствующие комфортному пищеварению, что нашло подтверждение в нашем

исследовании: показало нормализующее влияние продукта на консистенцию стула у детей.

Оценка химического состава и энергетической ценности смеси показала, что продукт соответствует требованиям Федерального закона Российской Федерации от 12 июня 2008 г. № 88-ФЗ «Технический регламент на молоко и молочную продукцию» и «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), утвержденным Решением комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299» и максимально приближен к составу грудного молока (табл. 4).

**Таблица 4.** Химический состав сухой пресной молочной смеси «Агуша Gold 1» в сравнении с составом зрелого женского молока (на 1 л жидкого продукта)

Показатели	Состав		Технический регламент на молоко и молочную продукцию (ЕТС, 2008)**
	Смесь «Агуша Gold 1»	Зрелое женское молоко*	
Энергетическая ценность, ккал	650	681	640–700
Белок, г	14,2	9,0–13,5	12–17
• гидролизированные белки молочной сыворотки	7,1	60%	
• белки молочной сыворотки	1,4	60%	50–60% общего кол-ва
• казеин	5,7	40%	40–50% общего кол-ва
Углеводы, г	68,0	71,0	65–80
• лактоза	50,0	67,0	≥ 65% общего кол-ва
• мальтодекстрин	18,0	–	
• пребиотические волокна	4,0		
• фруктоолигосахариды	2,0		
• галактоолигосахариды	2,0	12–14 (ОС)	
Жир, г	36,0	30,0–35,0	30–40
• линолевая кислота	5700,0	7200,0	14–20% суммы жирных кислот (4000–8000)
• α-линоленовая кислота	790,0	1000,0	
• докозагексаеновая кислота	80,0	0,2% общего объема ДЦПНЖК	
• арахидоновая кислота	80,0	0,5% общего объема ДЦПНЖК	
<b>Витамины</b>			
А, мкг	660,0	300–600	400–1000
β-каротин, мкг	190,0	200–600 (каротиноиды)	
D, мкг	11,0	0,33–0,4	7,5–12,5
E, мг	8,0	3,0–8,0	4–12
K <sub>1</sub> , мкг	54,0	2,0–3,0	25–60
C, мг	100,0	52–100	55–150
B <sub>1</sub> , мкг	645,0	140–200	400–1000
B <sub>2</sub> , мкг	1010,0	400–600	500–1500
Ниацин РР, мкг	4400	1800–6000	2000–10000
Пантотеновая кислота, мкг	2800	2200–2500	2700–5000
Витамин B <sub>6</sub> , мкг	516,0	90–310	300–1000
Биотин, мкг	17,0	5,0–9,0	10–40
Фолиевая кислота, мкг	100,0	80–140	60–150
B <sub>12</sub> , мкг	2,0	0,5–1,0	1,0–3,0
Холин, мг	100,0	50,0	50–150
Инозитол, мг	30,0	–	20–60
Таурин, мг	45,0	40,0	40–50
L-карнитин, мг	12,0	–	10–20
<b>Минеральные вещества</b>			
Кальций, мг	581,0	200–300	330–700
Фосфор, мг	374,0	120–140	150–400
Калий, мг	581,0	400–550	400–800

Таблица 4. Продолжение

Натрий, мг	206,0	120–250	150–300
Хлориды, мг	439,0	400–450	300–800
Магний, мг	52,0	30–35	30–90
Железо, мг	6,0	0,3–0,9	3–8
Цинк, мг	4,0	3,3–10,0	3–10
Медь, мкг	490,0	200–510	300–600
Йод, мкг	120,0	20–150	50–150
Марганец, мкг	54,0	3,0	10–300
Селен, мкг	13,0	7,0–33,0	10–40
Нуклеотиды, мг	26	4,0–70,0	35,0
Лютеин, мкг	250,0	15,0–44,0	250,0
Осмолярность, мосм/кг	290,0	280,0	290–320
Пробиотические штаммы бактерий	<i>B. lactis</i> в 1 мл восстановленного продукта на конец срока годности не менее 10 <sup>6</sup> КОЕ/мл	10 <sup>2</sup> –10 <sup>3</sup> КОЕ/мл	Этот параметр в смесях не регламентирован

Примечание. ДЦПНЖК — длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты; \* — AAP Policy Statement Pediatrics, 2005 (AAP — Американская академия педиатров); \*\* — приведены допустимые уровни в молочной смеси для детей в возрасте от 0 до 5 мес (ЕТС — Единый таможенный союз).

Хорошая переносимость продукта большинством детей из группы риска по развитию аллергии и детьми с легкими и непостоянными проявлениями аллергии на коже возможно связана с наличием в смеси не только частично гидролизованного белка, но и длинноцепочечных ПНЖК в оптимальном соотношении, а также пробиотического штамма бифидобактерий.

### Заключение

Результаты клинического исследования смеси «Агуша Gold 1» свидетельствуют, что продукт соответствует современным требованиям, предъявляемым к составу адаптированных детских молочных смесей. Проведенные исследования позволяют высоко оценить качество,

безопасность и эффективность использования смеси у здоровых детей первого полугодия жизни, а также детей из группы риска по развитию аллергопатологии и детей с минимальными проявлениями пищевой аллергии и функциональными нарушениями ЖКТ в виде склонности к запорам. В состав продукта входит частично гидролизированный молочный белок, уменьшающий аллергенность смеси, а также облегчающий переваривание и усвоение белка, что способствует хорошей переносимости продукта. Считаем возможным использование смеси детьми из группы высокого риска развития атопии, а также детьми с минимальными аллергическими проявлениями (не связанными с аллергией к белкам коровьего молока).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Ладодо К.С. Предпосылки для создания современной адаптированной молочной смеси с синбиотическими свойствами // Вопросы детской диетологии. — 2010; 8 (4): 49–54.
2. Тутельян В.А., Конь И.Я. Руководство по детскому питанию. — М.: МИА, 2004. — 662 с.
3. Liao Y., Alvarado R., Phinney B., Lonnerdal B. Proteomic characterization of human milk whey proteins during a twelve-month lactation period // J. Proteome Res. — 2011; 10 (4): 1746–1754.
4. Zavaleta N., Kvistgaard A.S., Graverholt G. et al. Efficacy of a complementary food enriched with a milk fat globule membrane protein fraction on diarrhea, anemia and micronutrient status in infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2011; 30.
5. Carver J.D., Walker W.A. The role of nucleotides in human nutrition // Nutr. Biochem. — 1995; 6: 58–72.
6. Ладодо К.С., Боровик Т.Э., Скворцова В.А. Использование продуктов про- и пребиотического действия в детском питании // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 3 (6): 64–68.
7. Martin R., Heilig H.G., Zoetendal E.G. et al. Cultivation-independent assessment of the bacterial diversity of breast milk among healthy women // Res. Microbiol. — 2007; 158: 31–37.
8. Yamashiro Y. Bifidobacteria secreted into breast milk: true or fake? The fact is contamination but not secretion / Abstracts PL-N-0157. — 2011.
9. Rigotti E., Piacentini G.L., Ress M. et al. Transforming growth factor-beta and interleukin-10 in breast milk and development of atopic diseases in infants // Clin. Exp. Allergy. — 2006; 36 (5): 614–618.
10. Laiho K., Lampi A.M., Hamalainen M. et al. Breast milk fatty acids, eicosanoids, and cytokines in mothers with and without allergic disease // Pediatr. Res. — 2003; 53 (4): 642–647.
11. Greer F.R., Sicherer S.H., Burcs A.W. SP-EAACI, AAP. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children // Pediatrics. — 2008; 121: 183–191.
12. Lonnerdal B. Novel insights into human lactation as a driver of infant formula development // Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. — 2010; 66: 19–29.
13. Warstedt K., Furuholm K., Duchon K. et al. The effects of omega-3 fatty acid supplementation in pregnancy on maternal eicosanoid, cytokine, and chemokine secretion // Pediatr. Res. — 2009; 66 (2): 212–217.
14. Бозм Г., Моро Г., Фанаро С. и др. Содержание галактоолигосахаридов и длинноцепочечных фруктоолигосахаридов как пребиотиков в смесях для искусственного вскармливания // Вопросы детской диетологии. — 2005; 3 (4): 29–33.
15. Martin R., Langa S., Reviriego C. et al. The commensal microflora of human milk: new perspectives for food bacteriotherapy and probiotics // Trends Food. Sci. Technol. — 2004; 15: 121–127.



В.И. Кириллов, Н.А. Богданова

Московский государственный медико-стоматологический университет

# Инфекция мочевой системы у детей: патогенетические сдвиги и их коррекция с целью профилактики обострений

## Контактная информация:

Кириллов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии МГСМУ

Адрес: 107014, Москва, Рубцовско-Дворцовая ул., д. 1/3, тел.: (499) 268-72-51

Статья поступила: 02.08.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

100

В работе представлены сравнительные результаты исследований о динамике острых и рецидивирующих проявлений инфекций мочевой системы (ИМС) в двух группах детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, получавших комплексную терапию с применением препарата Канефрон Н и стандартное лечение. Фитопрепарат в активном периоде заболевания ускоряет восстановление функции ацидогенеза и купирование воспалительного процесса. Пролонгированное применение Канефрона Н в виде поддерживающих курсов снижает количество остаточной мочи и риск рецидивов ИМС на протяжении 6 месяцев наблюдения.

**Ключевые слова:** дети, инфекция мочевой системы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, антибактериальная терапия, Канефрон Н, лечение.

Среди патогенетических звеньев возникновения, рецидивирования и прогрессирования инфекций мочевой системы (ИМС) различной локализации одним из ведущих является нарушение уродинамики [1]. Так, расстройства мочеиспускания способствуют длительной персистенции микроорганизмов в мочевом пузыре и развитию воспалительного процесса, а повышение микционного давления приводит к интрауретеральному рефлюксу. Указанные изменения существенно увеличивают риск рецидивирования ИМС и формирования нефросклероза [2].

Развитие пиелонефрита сопровождается вовлечением в воспалительный процесс интерстиция почки с находящимися в нем петлями Гёнле и дистальными извитыми канальцами, что приводит к нарушениям парциальных функций почек, которые по мере прогрессирования могут приобретать тотальный характер. Особое место среди канальцевых дисфункций принадлежит дистальному почечно-канальцевому ацидозу (ПКА 1-го типа), характерному для обструктивных уропатий [3, 4], и варианту ПКА 4-го типа — полному и неполному псевдоальдостеронизму, носящему обратимый характер, при неос-

V.I. Kirillov, N.A. Bogdanova

Moscow State University of Medicine and Dentistry

## Urinary infection in children: pathogenetical disorders and their correction for the prophylaxis of exacerbation

Authors present the results of a study of pathogenetic mechanisms leading to the urinary tract infections in children with vesico-ureteric reflux. Urine pH test with ammonium chloride detected decreasing of acidogenetic function of kidneys in children with urinary tract infection. Conventional antibacterial treatment of acute urinary tract infection combined with herbal medication Canephron N resulted in restoration of acidogenetic function of distal tubules and reducing of inflammation in urinary tract. Supportive treatment with herbal medication normalized urine flow with minimization of residual portion of urine. The treatment resulted in decrease of risk of recurrent urinary tract infections including pyelonephritic ones.

**Key words:** children, urinary infections, vesico-ureter reflux, antibacterial treatment, Canephron N, treatment.

ложненных острых мочевых инфекциях, а также на фоне аномалий развития органов мочевой системы [5, 6].

Если в отношении купирования острых проявлений ИМС в большинстве случаев не возникает затруднений, хотя и имеется угроза снижения эффективности антибактериальной терапии (в связи с высоким уровнем резистентности патогенов), то предотвращение рецидивов заболевания является одной из актуальных проблем нефрологии. В частности, в многоцентровых и плацебоконтролируемых исследованиях не выявлено принципиальных преимуществ антибактериальной профилактики перед хирургическим лечением пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) по таким исходам, как рубцы и рецидивирование ИМС [7, 8]. На эффективность профилактики ИМС существенно влияет дисфункция мочевого пузыря [9]. Кроме того, хирургическая коррекция механических и функциональных обструкций,отягощающих течение ИМС, в ряде случаев не оказывает ожидаемого нефропротективного действия.

Поиск альтернативных методов лечения ИМС привел к изучению возможности влияния на патологический процесс растительных лекарственных средств. В частности, Канефрон Н («Бионорика», Германия) зарекомендовал себя как достаточно эффективное дополняющее средство при лечении острых ИМС, а также как средство профилактики их рецидивов [10–12].

Ниже представлены результаты изучения механизмов реализации эффектов препарата Канефрон Н, обуславливающих его клиническую эффективность у детей с осложненной ИМС, возникшей на фоне ПМР разной степени выраженности.

Обследовано 50 детей (мальчики — 12, девочки — 38) в возрасте от 2 до 16 лет с ПМР (1–2-й степени — у 40, 3–4-й степени — у 10 детей), диагностированным с помощью микционной цистоуретрографии. Рефлюксная нефропатия по данным экскреторной урографии установлена у 13 (26%) пациентов с типами А ( $n = 10$ ) и В ( $n = 3$ ) почечных рубцов по классификации J. Smellie и соавт. (1976) [13]. Варианты локализации ИМС, в соответствии с критериями Л. Т. Тебловой и В. И. Кириллова (1999) [14], были следующими: пиелонефрит ( $n = 35$ ; 70%), цистит ( $n = 8$ ; 16%) и неклассифицируемая ИМС ( $n = 7$ ; 14%).

Для сравнительного анализа исследовали 2 группы детей — основную и контрольную — по 25 пациентов в каждой с сопоставимыми характеристиками ПМР и локализацией ИМС. В частности в эти группы вошли дети в возрасте от 2-х до 14 лет и с 3-х до 16 лет, соответственно, а соотношение мальчиков и девочек составило 7:18 и 5:20. В основной и контрольной группе распределение по степени ПМР было аналогичным (ПМР 1–2 — 20 пациентов, ПМР 3–4 — по 5). В первом случае тип А и тип В почечных рубцов диагностирован у 5 и 2 детей, во втором у 5 и 1 ребенка. В периоде активных проявлений инфекции дети основной группы получали антибиотики («защищенные» пенициллины или цефалоспорины II–III поколений). Комбинированный препарат растительного происхождения назначали в соответствии с рекомендованными возрастными дозировками: 3 раза в сут в течение 3 нед с последующим (при нормализации анализов мочи) прерывистым его применением — по 2 нед каждые 2 мес в течение 6 мес. Пациенты контрольной группы получали в активной фазе ИМС только антибакте-

# Канефрон® Н



Рег. уд. П № 014244/01-2006, 014244/02-2006

**Растительный лекарственный препарат**

**для лечения и профилактики  
воспалительных заболеваний  
почек и мочевых путей, а также  
дисметаболической нефропатии**

- Обладает оптимальным комплексным действием
- Уменьшает количество рецидивов заболевания
- Нормализует уродинамику
- Хорошо переносится

РЕКОМЕНДОВАНО:



**BIONORICA®**  
The phytoneering company

**Для взрослых  
и детей любого  
возраста**



риальные средства без профилактического применения растительного препарата в периоде ремиссии.

Специальные методы исследования проводились двукратно: нагрузочная проба с хлоридом аммония — на 1-й нед активного периода ИМС и спустя 2 мес; определение остаточной мочи — в период реконвалесценции и через 6 мес.

Для оценки функции компенсации метаболического ацидоза проводилась проба с хлоридом аммония в дозе 0,1 мг/кг массы, который принимали перорально утром натощак в течение 20 мин, с последующим определением pH с помощью лакмусовых тест-полосок (Лахема Интернэшнл, Россия) в ежечасных порциях мочи в течение 8 ч. В соответствии с данными A. Bettinelli и G. Marra (1993), о сохранном ацидогенезе в дистальных канальцах свидетельствует снижение pH мочи ниже 5,3 во 2 или 3-й порциях [15].

Объем остаточной мочи определялся при ультразвуковом исследовании мочевого пузыря в В-режиме на аппарате «Voluson-730» (General Electric, Австрия) в первой половине дня после акта мочеиспускания (постмикционной остаточная моча). Помимо этого визуализировались косвенные признаки ПМР: пиелозктазия, ее динамика до и после мочеиспускания, забросы мочи в нижнюю и среднюю треть мочеточника. Нормативные показатели сонографии соответствовали общепринятым [16, 17]. За норму принималось количество остаточной мочи 5–10 мл.

Полученные данные обрабатывались с помощью пакета программ STATISTICA 5.5 (StatSoft Inc, США). Коли-

чественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение, их сравнение выполнено с помощью *t*-критерия Стьюдента. Сравнение частотных признаков выполнено с помощью критерия Пирсона хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Исходные показатели функции компенсации метаболического ацидоза в активном периоде ИМС у пациентов сравниваемых групп не различались (табл. 1) и по суммарным значениям свидетельствовали о снижении ацидогенетической функции почек (рис. 1). При этом средние показатели pH были выше значений нормы с наибольшими отличиями во 2–5-й порциях мочи ( $p < 0,02–0,01$ ).

Повторное обследование пациентов основной группы, у которых наблюдалась реконвалесценция с нормализацией анализов мочи, установило отчетливую положительную динамику средних значений pH, особенно заметную по 2–6-й порциям ( $p < 0,05–0,01$ ) (рис. 2). При этом кривая, отображающая динамику pH мочи, опускалась ниже исходного уровня. Повторные исследования свидетельствовали об отсутствии различий по сравнению с нормой ( $p > 0,05–0,100$ ). Полученные данные характеризовали нормализующее влияние проводимой комплексной терапии на компенсацию кислотной нагрузки, совпадающую с ликвидацией активных проявлений ИМС.

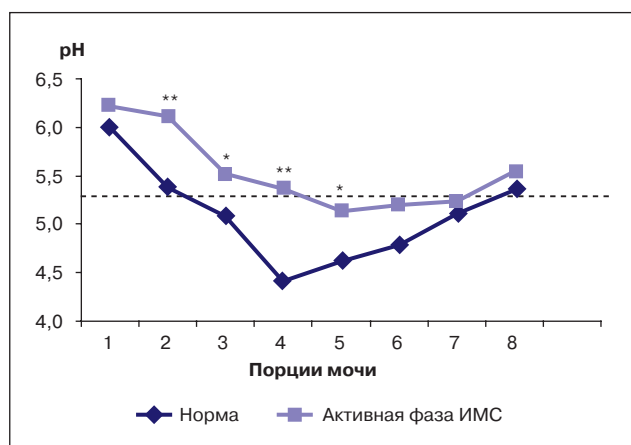
В контрольной группе ремиссия за 2-месячный период установилась у 18 (72%) детей, в остальных случаях отмечалось сохранение мочевого синдрома или его рецидивы. Несмотря на то, что значения pH в порциях мочи

**Таблица 1.** Значение pH мочи в пробе с хлоридом аммония у детей основной и контрольной групп в активном периоде течения инфекций мочевой системы

Группа	Проба мочи							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Основная	6,25 $\pm$ 0,32	6,09 $\pm$ 0,58	5,42 $\pm$ 0,38	5,32 $\pm$ 0,60	5,11 $\pm$ 0,60	5,15 $\pm$ 0,43	5,24 $\pm$ 0,35	5,62 $\pm$ 0,54
Контрольная	6,18 $\pm$ 0,28	6,15 $\pm$ 0,38	5,62 $\pm$ 0,48	5,41 $\pm$ 0,49	5,18 $\pm$ 0,55	5,25 $\pm$ 0,49	5,24 $\pm$ 0,51	5,45 $\pm$ 0,55

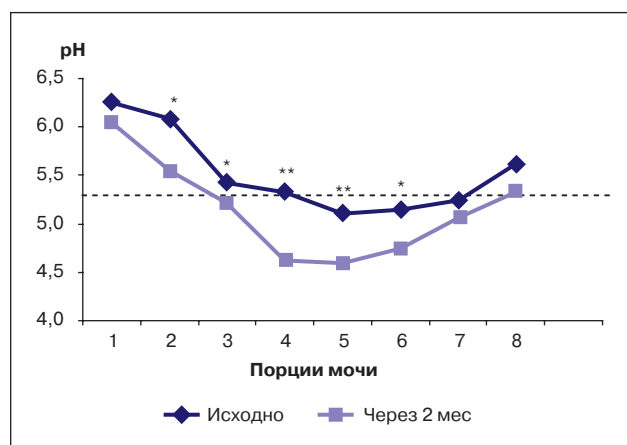
Примечание. Во всех случаях при сравнении показателей в группах  $p > 0,100$ .

**Рис. 1.** Динамика pH при пробе с хлоридом аммония у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом в активном периоде течения инфекций мочевой системы ( $n = 50$ )



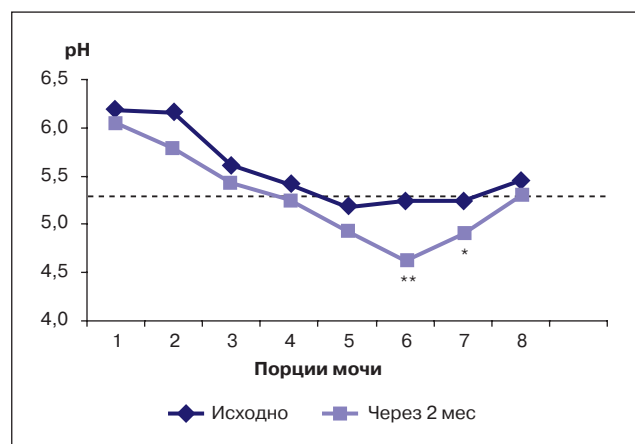
Примечание. \* —  $p < 0,02$ ; \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с показателем в норме [15].

**Рис. 2.** Динамика pH при пробе с хлоридом аммония у детей основной группы на фоне лечения ( $n = 25$ )



Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с показателем, определенным на фоне лечения (через 2 мес).

**Рис. 3.** Динамика pH при пробе с хлоридом аммония у детей контрольной группы на фоне лечения ( $n = 25$ )



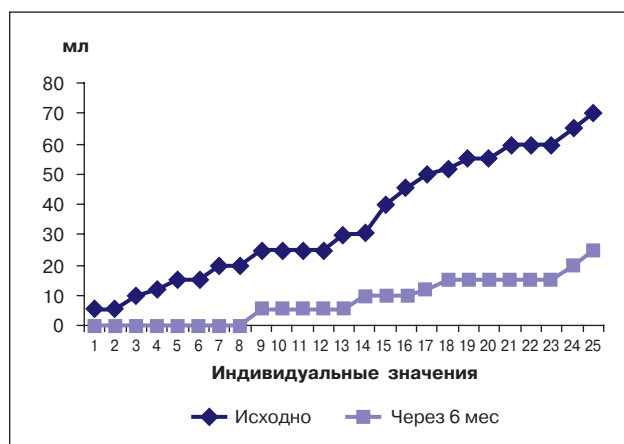
Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,02$  по сравнению с исходным показателем.

были ниже исходных, достоверность подобной динамики отразилась только в 6 и 7-й порциях (рис. 3). Кроме того, во 2–5-й порциях мочи изучаемые показатели все еще были выше значений у здоровых детей ( $p < 0,05–0,02$ ). Динамика изученных параметров позволила заключить, что при лечении ИМС с использованием лишь антибактериальных средств восстановление функции компенсации метаболического ацидоза происходило медленно с запаздыванием экскреции кислых валентностей после нагрузки. Исходы подобной терапии отличались клинической ненадежностью.

Выявленное влияние комплексной терапии ИМС с использованием препарата растительного происхождения на канальцевые функции может быть связано с противовоспалительными, антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами входящих в медикамент компонентов [18, 19]. Ингибируя синтез флогогенов, обеспечивая мембранопротекцию и лимитируя оксидативный стресс, характерный для функциональной обструкции, растительный препарат ускоряет процессы восстановления функций дистальных канальцев, располагающихся в зонах интерстициального воспаления.

Подкисляющее действие компонентов препарата способствует повышению резистентности мочевого тракта к уропатогенам, в то время как более высокие значения pH мочи способствуют бактериальной адгезии к эпителию [20]. Восстановление ацидогенеза представляется особенно важным в плане устранения одного из патогенети-

**Рис. 4.** Динамика объема постмикционной остаточной мочи у детей основной группы на фоне лечения ( $n = 25$ )



ческих факторов прогрессирующих нефропатий — повышения продукции аммония в почечной паренхиме [21]. Исходно у детей сравниваемых групп объем постмикционной остаточной мочи составил, соответственно,  $37,1 \pm 16,5$  и  $39,5 \pm 20,4$  мл ( $p > 0,100$ ) с колебаниями показателей 5–70 и 10–90 мл. У пациентов основной группы на фоне профилактического приема растительного препарата спустя 6 мес отмечалось снижение объема постмикционной остаточной мочи в среднем до  $8,3 \pm 6,4$  мл (диапазон значений — 0–25 мл;  $p < 0,001$ ) (рис. 4). В 17 (68%) из 25 наблюдений объем остаточной мочи соответствовал нормальным значениям (5–10 мл). У детей контрольной группы при повторном обследовании объем остаточной мочи практически не изменился и составил  $45,1 \pm 19,1$  ( $p > 0,100$ ), разброс значений — 5–80 мл. Только у 6 (24%) детей показатель достиг нормативных значений.

Частота развития рецидивов ИМС анализировалась в течение 6 мес. Показано, что суммарное число обострений у детей, получавших растительный препарат, было в 2,5 раза ниже по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Более того, рецидивы у больных основной группы только в одном случае носили пиелонефритический характер, тогда как в контрольной группе они составили одну треть всех зарегистрированных осложнений.

В целом, исследование показало значимое профилактическое действие поддерживающих курсов растительным препаратом, сочетающееся со снижением частоты

**Таблица 2.** Рецидивы инфекций мочевой системы у детей в сравниваемых группах (катамнез 6 мес)

Рецидивы инфекций мочевой системы	Сравниваемые группы, абс. (%)	
	Основная, $n = 25$	Контрольная, $n = 25$
Всего	9 (36)	23 (92)*
— пиелонефритическая атака	1 (4)	8 (32)
— изолированный мочевой синдром	8 (32)	15 (60)
В среднем на 1 пациента	$0,36 \pm 0,51$	$0,92 \pm 0,76^*$

Примечание. \* —  $p < 0,01$  по сравнению с показателем у детей в 1-й группе.



рецидива ИМС и объема остаточной мочи. Полученные результаты находят подтверждение в данных других исследований, авторы которых указывают на высокий риск развития рецидивов ИМС при наличии нейрогенной и ненейрогенной дисфункции мочевого пузыря [22–24]. Кроме того, дисфункция мочевого пузыря у детей с ПМР сопряжена со значительным увеличением риска формирования новых почечных рубцов [2]. Наличие расстройств мочеиспускания приводит также к снижению эффективности антимикробной профилактики рецидивов симптоматической ИМС [25].

К важным эффектам применения растительного препарата следует отнести уменьшение вероятности пиелонефритических атак, которые представляют наибольший риск повреждения почечной паренхимы в виде нефросклероза. Именно такая направленность профилактических мероприятий является оптимальной в педиатрической практике [26].

## Заключение

Включение растительного препарата Канефрон Н в комплексную терапию детей с ПМР оказывает влияние на патогенетические звенья развития острых и рецидивирующих проявлений ИМС у детей. Препарат в активном периоде инфекционного процесса способствует восстановлению такой функции дистальных канальцев, как ацидогенез, гарантируя купирование признаков воспаления в органах мочевой системы. Поддерживающие курсы растительным препаратом, нормализуя уродинамику путем минимизации остаточной мочи, приводят к снижению риска рецидивов ИМС, в том числе носящих пиелонефритический характер. Дальнейшие исследования по изучению влияния компонентов препарата на сопровождающие ИМС патогенетические сдвиги позволят не только расширить представления о механизмах его действия, но также конкретизировать показания для его применения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кириллов В.И., Богданова Н.А. Нарушения уродинамики как патогенетический фактор заболеваний почек у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2007; 52: 42–49.
2. Yeung C. K., Sreedhar B., Sihoe J. D., Sit F. K. Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children // J. Urol. — 2006; 176: 1152–1156.
3. Chandar J., Abitbol E., Zilleruelo G. et al. Renal tubular abnormalities in infants with hydronephrosis // J. Urol. — 1996; 155: 660–663.
4. Sharma R. K., Sharma A. P., Kapoor R. Prognostic significance of distal renal tubular acidosis in posterial uretral valve // Pediatr. Nephrol. — 2001; 16: 581–585.
5. Gerigk M., Glanzmann R., Rascher W., Ghehm H. E. Hypo-natraemia and hypokalaemia in acute pyelonephritic without urinary tract anomalies // Eur. J. Pediatr. — 1995; 154: 582–584.
6. Watanabe T. Reversible secondary pseudohypoaldosteronism // Pediatr. Nephrol. — 2003; 18: 486.
7. Jodal U., Smellie J. M., Lax. H., Hoyer P. F. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in children // Pediatr. Nephrol. — 2006; 21: 785–792.
8. Williams G., Lee A., Craig J. C. Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: a systematic review of randomized controlled trials // J. Pediatr. — 2001; 138: 868–874.
9. Norrby S. R. Design of clinical trials in patients with urinary tract infection // Infection. — 1992; 20 (Suppl. 3): 181–188.
10. Вялкова А. А., Гриценко В. А., Данилова Е. Н., Седашкина О. А. Обоснование клинико-микробиологических подходов к лечению и профилактике рецидивов пиелонефрита у детей // Педиатрическая фармакология. — 2009; 6: 94–98.
11. Кириллов В.И., Богданова Н.А., Рычкова Т.И. Достижения и перспективы комплексной терапии пиелонефрита у детей / Материалы VI Российского конгресса по детской нефрологии. — М., 2007. — С. 49.
12. Богданова Н.А., Кириллов В.И., Багирова Н.И., Никитина С.Ю. Пути совершенствования лечебной тактики при инфекции мочевой системы у детей / Сборник материалов конференции «Актуальные вопросы педиатрии». — Калининград, 2009. — С. 29–36.
13. Smellie J. M., Edwards D., Hunter N. et al. Vesicoureteral reflux and renal scarring // Kidney Int. — 1976; 8: 65–72.
14. Теблочева Л.Т., Кириллов В.И. К вопросу топической диагностики и лечения инфекций мочевой системы у детей // Педиатрия. — 1999; 1: 93–97.
15. Bettinelli A., Marra G. Renal tubular disorders: Practical pediatric nephrology. — Losice, 1993. — P. 102–108.
16. Ольхова Е.Б. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек у детей. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2006. — 436 с.
17. Пыков М.П. Ультразвуковая диагностика патологии мочевого выделительной системы. Детская ультразвуковая диагностика / под ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватолина. — М.: Видар, 2001. — С. 385–429.
18. Haraquchi H., Saito T., Okamura N., Yagi A. Inhibition of lipid peroxidation and superoxide generation by diterpenoids from *rosmarinis officinalis* // Planta. Med. — 1995; 61: 333–336.
19. Yokoo T., Kitamura M. Unexpected protection of glomerular mesangial cells from oxidant-triggered apoptosis by bioflavonoid quercetin // Am. J. Physiol. — 1997; 273: 206–212.
20. Франц М., Хорл У. Наиболее частые ошибки диагностики и ведения инфекции мочевых путей // Нефрология и диализ. — 2000; 2: 340–347.
21. Clark E. C., Nath K. A., Hostetter M. R., Hostetter T. H. Role of ammonia in progressive interstitial nephritis // Am. J. Kidney Dis. — 1991; 17: 15–19.
22. Вишневский Е.Л. Функциональные нарушения уродинамики нижних мочевых путей у детей (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1982. — 29 с.
23. Chandra J. Reflux nephropathy, urinary tract infection and voiding disorders // Curr. Opin. Pediatr. — 1995; 7: 164–170.
24. Smellie J. M., Gruneberg R. N., Bantock H. M., Prescod N. Prophylactic co-trimoxazole and trimethoprim in the management of urinary tract infection // Pediatr. Nephrol. — 1998; 2: 12–17.
25. Morton S. C., Shekelle P. G., Adams J. L. et al. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2002; 83: 129–138.
26. Beetz R. May we go on with in antibacterial prophylaxis for urinary tract infection? // Pediatr. Nephrol. — 2006; 21: 5–13.

Е.Р. Мескина, Е.В. Трофименко

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

# Эффективность пребиотической дозы лактулозы в составе функционального питания детей первого года жизни с энтероколитом и дисбиозом кишечника

## Контактная информация:

Мескина Елена Руслановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник детского инфекционного отделения Московского областного НИИ им. М.Ф. Владимирского

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, тел.: (499) 269-24-10, e-mail: meskinaelena@rambler.ru

Статья поступила: 05.08.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

В статье приводятся данные, полученные в ходе клинического исследования, позволяющие сделать вывод о различных по клинической направленности эффектах лактулозы, что обусловлено особенностями влияния разных доз. Показано, что использование пребиотической дозы лактулозы (молочная смесь «Бифидус 1, 2») улучшает состояние микрофлоры кишечника, способствует повышению результативности общепринятого лечения и снижает вероятность неблагоприятного течения реабилитационного периода у детей первого года жизни с инфекционным энтероколитом и дисбиозом кишечника.

**Ключевые слова:** дети первого года жизни, инфекционный энтероколит, микрофлора кишечника, короткоцепочечные жирные кислоты, лактулоза.

По современным представлениям функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у младенцев, возникающие вскоре после рождения (колики, запор, склонность к жидкому стулу), обусловлены, прежде всего, нарушением моторной функции кишечника в результате незрелости систем ребенка (в том числе иннервации кишечника) из-за внутриутробной гипоксии [1–3]. Следствием ускорения эвакуации пищи является нарушение пищеварения, мальабсорбция пищевых веществ и дисбиоз кишечника [1, 4]. Литературные данные подтверждают, что поступление в кишечник избыточного количества простых сахаров (превышающего

метаболические возможности микрофлоры) способствует извращенной реакции с развитием осмотической диареи [4–6]. Как правило, эти аспекты формирования дисбиоза кишечника у детей первого года жизни учитываются недостаточно. Общепринятая практика лечения пациентов с кишечными расстройствами — проведение деконтаминационных мероприятий в отношении условно-патогенных микроорганизмов с использованием антибактериальных препаратов и специфических бактериофагов.

Собственные исследования показали, что эффективность общепринятой терапии инфекционного энтероколита

105

Ye.R. Meskina, Ye.V. Trofimenko

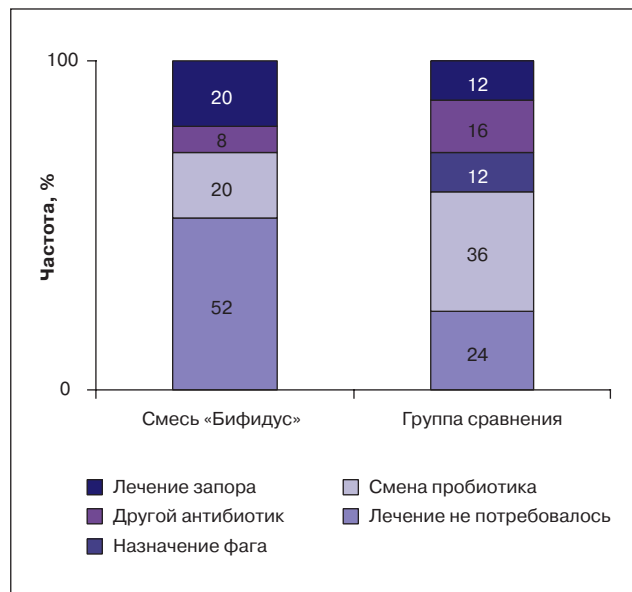
M.F. Vladimirovskiy Moscow regional Scientific Clinical Institute

## Efficacy of prebiotic dose of lactulose in functional nutrition of infants with enterocolitis and intestinal disbiosis

The article presents a data from a clinical study describing different clinical effects of lactulose. The direction of drug's efficacy depends on different dose of lactulose. The use of prebiotic dose (milk mixture «Bifidus 1, 2») improves the state of intestinal micro flora, favors to the increase of efficacy of usually used treatment and decreases the probability of unfavorable rehabilitation period in infants with infectious enterocolitis and intestinal disbiosis.

**Key words:** infants, infectious enterocolitis, intestinal micro flora, short-chain fatty acids, lactulose.

**Рис. 1.** Назначение дополнительного лечения в стационаре и в катмнезе в течение 4–6 нед наблюдения у детей в сравниваемых группах



у детей первого года жизни, госпитализированных в стационар, низкая (50–60%), тогда как мероприятия, направленные на коррекцию нарушений собственной микрофлоры, способны улучшить ее результативность [7].

Была проведена оценка эффективности молочной смеси «Бифидус», содержащей лактулозу, в питании детей, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании, госпитализированных в стационар с диагнозом «Энтероколит инфекционной этиологии». Смесь представлена в двух вариантах: «Бифидус» 1 и 2, соответственно для детей с рождения и старше 6 мес. Смеси содержат одинаковую дозу пребиотика лактулозы — 0,9 г на 100 мл готового продукта. Смесь назначалась в суточном количестве 300–400 мл, включающем пребиотическую дозу лактулозы; ее вводили в состав питания 25 детей по общепринятым правилам в остром периоде заболевания. В дальнейшем пациенты продолжали получать смесь в течение 4–6 нед. Группу сравнения составили 25 пациентов, получавшие заменители грудного молока без пребиотических субстанций или пробиотических бактерий. Все пациенты наблюдались в катмнезе с оценкой динамики характера стула и обследовались дважды: в остром периоде болезни (в момент госпитализации в стационар) и после окончания наблюдения (через 4–6 нед). Комплекс обследования включал копроцитологическое исследование и диагностику дисбиотических нарушений толстой кишки с использованием двух методов — классического бактериологического и газожидкостной хроматографии, позволяющих определить спектр короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в фекалиях. КЖК — показатель

ферментативной активности совокупности анаэробных и аэробных бактерий толстой кишки, позволяет оценить структуру кишечного биоценоза [8–10].

В обеих группах преобладали дети первых трех месяцев жизни (40 и 56%, соответственно) с отягощенным преморбидным состоянием (100%) и жалобами на кишечные расстройства в анамнезе (колики, жидкий, неустойчивый стул или запор — у 80 и 72% детей, соответственно). Указанные жалобы в половине наблюдений регистрировались с первых недель жизни, что не позволяло исключить наличие фоновых функциональных нарушений ЖКТ и высокую вероятность исходного дисбиоза кишечника. Проявления гемоколита регистрировались у 20 (80%) и 17 (68%) пациентов в сравниваемых группах, соответственно. Этиология энтероколита была установлена у 14 (56%) и 17 (68%) детей, в том числе сальмонеллез — в 3 (12%) и 4 (16%) случаях, соответственно. Условно-патогенные микроорганизмы в высоких концентрациях (более 6 lg КОЕ/г) были выделены из фекалий у 7 (28%) и 6 (24%) больных, что с учетом характера их стула не позволяло исключить этиологической роли в развитии инфекции. Антигены ротавирусов (методом непрямой гемагглютинации) были обнаружены в фекалиях у 8 (32%) и 11 (44%) детей сравниваемых групп. Энтеральная антибактериальная терапия (аминогликозиды или нитрофураны) была назначена 23 (92%) и 22 (88%) детям, в том числе парентеральная (цефалоспорины III поколения) — 5 (20%) и 4 (16%), соответственно. Все пациенты получали смектит диоктаэдрический и Аципол. Учитывая возраст пациентов, наблюдение в катмнезе было активным, при отсутствии или недостаточном эффекте терапии проводилась ее смена. Дополнительное лечение потребовалось 12 (48%) детям, получавшим молочную смесь с лактулозой, и 19 (76%) — в группе сравнения ( $p = 0,041^*$ ; рис. 1).

К 10-му дню лечения ликвидация всех симптомов болезни и нормализация стула была достигнута у 21 (84%) и 13 (52%) детей ( $p = 0,032$ ), до 21-го дня наблюдения — у 25 (100%) и 17 (68%), соответственно ( $p = 0,004$ ). Однако средняя продолжительность диареи (с учетом данных катмнеза) у пациентов сравниваемых групп не отличалась ( $8,3 \pm 3,6$  и  $9,4 \pm 4,8$  дней;  $p = 0,414$ ). При дальнейшем наблюдении (в течение 4–6 нед) у некоторых детей отмечено возобновление диареи после нормализации стула вне зависимости от программы вскармливания (рис. 2). Вместе с тем у 8 (32%) пациентов группы сравнения достичь нормализации стула за весь период наблюдения не удалось, несмотря на дополнительные деконтаминационные мероприятия.

В целом, неблагоприятное течение (возобновление диареи или отсутствие нормализации стула) позднего реабилитационного периода (4–6 нед) у детей основной группы отмечалось в 5 (20%) случаях, в группе сравнения — в 15 (60%). Таким образом, снижение абсолютного риска в результате применения смеси с лактулозой в количестве

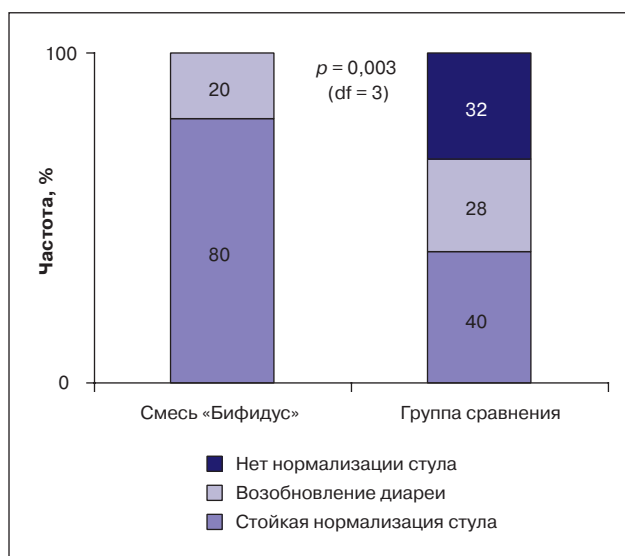
\* Здесь и далее для сравнения частотных признаков использованы критерий  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы менее 5, для сравнения количественных признаков —  $t$ -критерий Стьюдента для независимых выборок, а также  $t$ -критерий Стьюдента для зависимых переменных.

300–400 мл/сут составило 40%; число больных, которых необходимо лечить с использованием смеси в течение 4–6 нед для предотвращения одного неблагоприятного исхода (возобновление диареи или отсутствие нормализации стула), составляет от 2 до 3. Использование смеси в течение 4–6 нед позволяло предотвратить неудовлетворительное течение реабилитационного периода у детей первого года жизни, госпитализированных в стационар с инфекционным энтероколитом.

К моменту окончания наблюдения и повторного обследования у всех пациентов, получавших молочную смесь с лактулозой, зарегистрирован нормальный характер стула, в группе сравнения — только у 14 (56%;  $p < 0,001$ ): при общем удовлетворительном состоянии у детей сохранялись умеренно жидкие фекалии с зеленым окрашиванием и содержанием слизи.

Дополнительное обследование показало, что минимальные нарушения характера стула в постинфекционном периоде (через 1 мес после госпитализации) у детей первого года жизни заслуживают внимания педиатра, так как при этом обнаруживаются доказательства достаточно выраженного местного воспалительного процесса и дефицита облигатных бактерий. Формирование программы питания детей с назначением смеси с лактулозой в 2 кормления позволило значительно улучшить состояние кишечника в сравнении с детьми, получавшими смеси без пребиотических компонентов. Частота обнаружения копрологических признаков местного воспалительного процесса в динамике наблюдения, которые в остром периоде болезни, естественно, обнаруживались у всех пациентов, представлена на рис. 3А. При обследовании в катмнезе у получавших апробируемую смесь лейкоциты ( $p = 0,005$ ), воспалительный белок ( $p < 0,001$ ) и скрытая кровь ( $p < 0,001$ ) встречались реже, чем у пациентов группы сравнения (рис. 3Б). Указанные факты сочетались и с данными микробиологического исследования, под-

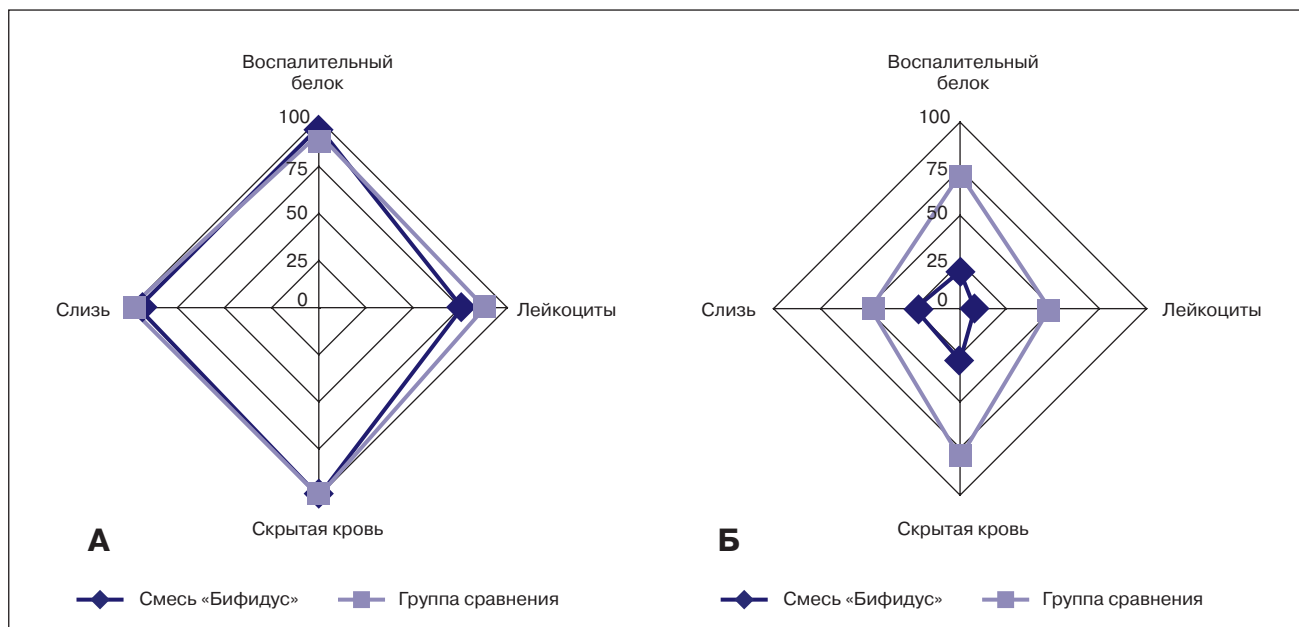
**Рис. 2.** Изменение характера стула в стационаре и в катмнезе в течение 4–6 нед у детей в сравниваемых группах



твердившими лучшее состояние облигатной микрофлоры (эшерихии, бифидобактерии, лактобактерии) после 4–6-недельного использования продукта с пребиотической дозой лактулозы (рис. 4А и Б).

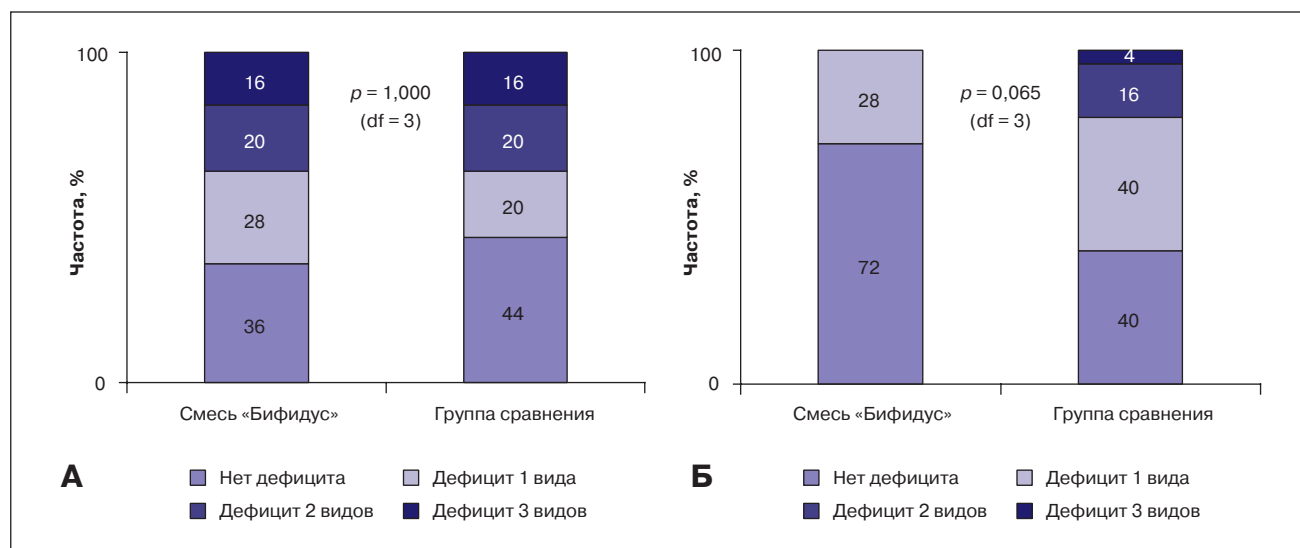
Исследование ферментативной активности анаэробной микрофлоры методом газожидкостной хроматографии свидетельствовало о выраженном угнетении численности кишечных бактерий (и их метаболизма), так как медиана концентраций фекальных КЖК в остром периоде болезни не превышала 75% нормы [8]. Особенно низкими были концентрации масляной (медиана — 45–54% нормы) и валериановой кислот (35–45% нормы). В процессе наблюдения отмечено восстановление численности анаэробных популяций у пациентов обеих групп.

**Рис. 3.** Частота обнаружения копрологических признаков местного воспалительного процесса в остром периоде болезни (А) и в катмнезе (Б) у детей в сравниваемых группах





**Рис. 4.** Частота обнаружения изолированного или сочетанного дефицита облигатных бактерий в остром периоде болезни (А) и в катамнезе (Б) у детей в сравниваемых группах



Медиана общего уровня КЖК у получавших апробируемую смесь достигла нормы (97%), а в группе сравнения отмечено чрезмерное повышение суммарной метаболической активности микрофлоры до 133% референсных значений ( $p = 0,045$ ).

Принципиальное отличие детей из основной группы — более высокая концентрация пропионовой кислоты (143,1 против 107,8%;  $p = 0,005$ ) и более низкая — масляной (104,8 против 121,1%;  $p = 0,068$ ) при обследовании в катамнезе. Литературные данные свидетельствуют, что одним из важных эффектов КЖК, в частности пропионата, является содействие абсорбции натрия и воды из кишечного содержимого и замедление перистальтики путем взаимодействия со специфическими эпителиальными рецепторами [5, 6]. Вероятно, умеренное повышение численности анаэробов, продуцирующих пропионовую кислоту, в условиях нормальной метаболической активности микрофлоры способствует нормализации перистальтики (ускоренной у детей с кишечными расстройствами) и улучшает характер стула. Признаки гиперактивации анаэробов в толстой кишке с увеличением концентрации масляной кислоты, выявленные у детей группы сравнения, — свидетельство активации других групп анаэробов. Высокие концентрации КЖК, обладающие осмотическим эффектом, и масляной кислоты, стимулирующей перистальтику, могут поддерживать диарейный синдром [5, 6, 11]. Кроме того, было обнаружено, что пребиотическая доза лактулозы способствовала снижению доли изокапроновой кислоты в сумме изокилот (с  $6,0 \pm 2,3$  до  $0,8 \pm 0,56\%$ ;  $p = 0,021$ ), тогда как в группе сравнения ее доля в динамике наблюдения не изменилась ( $8,8 \pm 3,7$  и  $7,9 \pm 3,2\%$ ;  $p = 0,856$ ) и в катамнезе была большей, чем в основной группе ( $p = 0,036$ ). Последний факт заслуживает внимания, поскольку известно, что присутствие этой кислоты в спектре КЖК (в норме у детей первого года жизни практически не определяется) — неблагоприятный признак активного бактериального протеолиза с высокой вероятностью наличия токсических метаболитов [8–10].

Следует подчеркнуть отсутствие неблагоприятных эффектов применения пребиотической дозы лактулозы как у детей с гемоколитом, так и у пациентов с подтвержденной лактазной недостаточностью. Последнее является значимым фактом, так как известно, что определенные дозы лактулозы благодаря повышению осмолярности кишечного химуса являются эффективным средством коррекции моторной функции кишечника при запорах [4], а лактазная недостаточность (общее содержание углеводов в фекалиях более 0,5%) была подтверждена в половине случаев (у 44 и 48% детей в сравниваемых группах). Среднее содержание углеводов в остром периоде болезни составило  $0,66 \pm 0,55$  и  $0,87 \pm 0,75\%$ , соответственно ( $p = 0,484$ ), а в катамнезе —  $0,23 \pm 0,23$  и  $0,26 \pm 0,29\%$  ( $p = 0,670$ ). Следовательно, и по лабораторным данным не выявлено негативного влияния пребиотической дозы лактулозы у детей с лактазной недостаточностью.

Таким образом, предпринятое исследование показало возможность успешной манипуляции дозами лактулозы для получения клинически различных эффектов. Оказалось, что использование малых доз лактулозы ускоряет восстановление характера стула и положительно влияет на функциональное состояние ЖКТ у детей с энтероколитом и дисбиозом кишечника. Естественно, использование смеси, содержащей пребиотик, гораздо удобнее для матери и ее ребенка.

В качестве тактики ведения пациентов с кишечными расстройствами, неустойчивым или преобладающим жидким стулом, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании, целесообразно назначать смесь «Бифидус» 1 или 2 (в зависимости от возраста) в 2 кормления; оптимальное использование — не менее 1 мес; возможно сочетание с грудным молоком или смесью «Бэби» 1 и 2 — аналогом апробируемой смеси, но не содержащей лактулозу. Смесь «Бэби 2» включает пробиотик, поэтому при сочетанном употреблении со смесью «Бифидус 2» достигается синбиотический эффект.

У детей с функциональными запорами или склонностью к запору смесь «Бифидус» 1 или 2 может использоваться

# ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ В МОЛОЧНЫХ СМЕСЯХ SEMPER

Клинически доказано, что смеси с лактулозой Бифидус 1 и 2 увеличивают количество бифидо- и лактобактерий в кишечнике, уменьшают рост грибов рода *Candida* и условно-патогенных микроорганизмов

- ✪ Нормализуют частоту и характер стула при запорах
- ✪ Формируют нормофлору при дисбиозах
- ✪ Восстанавливают микробиоценоз во время и после перенесенной острой кишечной инфекции

Установлено, что содержащийся в Бэби 2 пробиотик *Lactobacillus F19* обладает иммуномодулирующим действием, подавляет рост условно-патогенной флоры, имеет подтвержденную безопасность у детей

- ✪ Снижает риск детской экземы
- ✪ Облегчает течение инфекционных заболеваний
- ✪ Повышает поствакцинальный иммунитет

Качественная и количественная оптимизация белкового компонента улучшает усвоение смесей и уменьшает стимуляцию инсулиноподобного фактора роста у детей.

- ✪ Профилактика нарушений пищеварения
- ✪ Уменьшение риска развития ожирения



Реклама. Товар сертифицирован. Грудное молоко – самое лучшее питание для грудного ребенка.

**Semper**

МАМЫ ДОВЕРЯЮТ, ДЕТИ ЛЮБЯТ



Бесплатная горячая линия по России 8-800-505-25-25

[www.sempor-info.ru](http://www.sempor-info.ru)

в полном суточном объеме. Длительность их применения ограничивается только возрастом ребенка. В случае возникновения у некоторых детей послабляющего эффекта от полного суточного объема смеси, содержащей лактулозу, можно часть кормлений заменить на «Бэби» 1 или 2, соответственно.

### Заключение

Представляется, что недостаточный эффект общепринятого лечения инфекционного энтероколита у детей грудного возраста обусловлен фоновыми функциональными нарушениями ЖКТ (в том числе из-за гипоксического поражения центральной нервной системы). Без их коррекции общепринятые меры лечения дисбиоза с использованием антибактериальных препаратов и фагов не будут достаточно эффективны. Дети первого года жизни, госпи-

тализированные в стационар с инфекционным энтероколитом, остро нуждаются в разработке программ реабилитации, направленных на коррекцию функциональных нарушений ЖКТ, следствием которых является длительный дисбиоз. Реабилитационные мероприятия должны быть последовательными и наиболее щадящими.

Проведенные исследования открывают перспективы поиска терапевтических подходов для лечения детей с длительным дисбиозом кишечника. Коррекция питания на сегодняшний день имеет статус терапевтической опции. А технологические возможности создания современных заменителей грудного молока с лечебной или функциональной направленностью выводят их на ведущие позиции в составе мероприятий, корригирующих функциональные расстройства ЖКТ у детей на смешанном или искусственном вскармливании.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Запруднов А.М. Моторно-эвакуаторные нарушения пищеварительного тракта и применение прокинетиков в детском возрасте // Consilium medicum (Педиатрия). — 2006; 2: 73–77.
2. Canivet C., Ostergren P.O., Jakobsson I. et al. Higher risk of colic in infants of nonmanual employee mothers with a demanding work situation in pregnancy // Int. Behav. Med. — 2004; 11 (1): 37–47.
3. Sondergaard C., Skajaa E., Henriksen T.B. Fetal growth and infantile colic // Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal Ed. — 2000; 83 (1): 44–47.
4. Бельмер С.В., Ардатская М.Д., Малоч А.В. Функциональные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и кишечная микрофлора // Педиатрическая фармакология. — 2009; 5: 70–75.
5. Topping D.L., Clifton P.M. Short chain fatty acid and human colonic function: role of resistant starch and nonstarch polysaccharides physiological reviews // J. Physiological Rev. — 2001; 81 (3): 1031–1063.
6. Cook S.I., Sellin J.H. Review article: Short chain fatty acids in health and disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1998; 12: 499–507.

7. Мескина Е.Р. Особенности метаболической активности микрофлоры и диетологическая коррекция нарушений кишечного микробиоценоза у детей первого года жизни, больных энтероколитом // Вопросы современной педиатрии. — 2010; 9 (1): 44–51.
8. Кондракова О.А., Затевалов А.М., Мазанкова Л.Н. и др. Дисбактериоз кишечника у детей. Определение метаболической активности анаэробной микрофлоры по содержанию летучих жирных кислот в кале и слюне для характеристики дисбиотических состояний кишечника и ротовой полости у детей: Пособие для врачей. — М.: Прототип, 2005. — 56 с.
9. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочного тракта. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — 44 с.
10. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. — М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. — 415 с.
11. Dass N.B., John A.K., Bassil A.K. et al. The relationship between the effects of short-chain fatty acids on intestinal motility in vitro and GPR43 receptor // Neurogastroenterol. Motil. — 2007; 19: 66–74.



2011 г.

26–28 октября

**ВОРОНЕЖ** (Дворец творчества детей и молодежи, пл. Детей, 1)

31-я межрегиональная специализированная **ВЫСТАВКА**

Медицинские услуги; здоровое питание;

**ТЕРРИТОРИЯ ЗДОРОВЬЯ**

31-я межрегиональная специализированная **ВЫСТАВКА**

**ЗДРАВООХРАНЕНИЕ**

Медицинское оборудование и инструмент; Медицинская одежда; Фармацевтическая продукция; Расходные материалы и медицинские изделия; Медицинская и лабораторная мебель; Средства и оборудование для дезинфекции и стерилизации

**ВОРОНЕЖСКИЙ СОЦИАЛЬНЫЙ ФОРУМ**

Организаторы:



Департамент здравоохранения Воронежской области  
т./ф.: (473) 251-20-12, (473) 277-48-36  
e-mail: zdrav@veta.ru  
Подробная информация на [www.veta.ru](http://www.veta.ru)



Официальные партнеры:

Воронежская Государственная Медицинская Академия им. Н.Н. Бурденко

Поддержка:

Администрация городского округа г. Воронеж

Т.В. Бородулина, Н.Е. Санникова, Л.Н. Малямова

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

## Инновации в питании как фактор снижения риска алиментарно-зависимых заболеваний у детей раннего возраста

### Контактная информация:

Бородулина Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней Уральской государственной медицинской академии

Адрес: 620219, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел.: (343) 214-86-57, e-mail: tborodulina@mail.ru

Статья поступила: 01.08.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

Анализируется распространенность грудного вскармливания в Свердловской области за последние 5 лет. Выявлено, что приверженности к грудному вскармливанию способствуют социальная поддержка беременных и кормящих женщин на региональном уровне и их обеспечение сухой специализированной молочной смесью «Беллакт Мама». Все дети, находящиеся на искусственном вскармливании от 0 до 8 мес, получают адаптированную смесь «Беллакт 0–12», а дети до 3 лет по социальным показаниям обеспечиваются жидкими и пастообразными молочными продуктами детского питания, сухими молочными продуктами для детей в возрасте старше года и быстрорастворимыми кашами. Особое внимание уделяется вопросам питания в детских интернатах. Установлено, что среди воспитанников домов ребенка такие алиментарно-зависимые состояния, как рахит, гипотрофия, функциональные расстройства кишечника диагностируются в 1,3 раза, а анемия — в 1,7 раза чаще, чем в популяции. С целью коррекции микронутриентной недостаточности у детей раннего возраста разработан обогащенный молочный напиток «Будь здоров», содержащий профилактические дозы витаминов (А, D, E, C, никотинамид) и микроэлементов (йод, железо, цинк, селен).

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, здоровье, питание, молочная смесь.

В настоящее время одним из приоритетных направлений в медицине, и особенно в педиатрии, является организация профилактических мероприятий по предупреждению риска развития заболеваний, формированию здорового образа жизни, в котором

вопросы вскармливания и питания занимают важное место. Известно, что питание детей различных возрастных групп требует индивидуального подхода, прежде всего — в раннем возрасте. Высокая напряженность обменных процессов, функциональная

111

T.V. Borodulina, N.Ye. Sannikova, L.N. Malyamova

Ural State medical Academy, Yekaterinburg

## Innovations in nutrition as risk-decreasing factor of alimentary-dependent diseases in infants

The prevalence of breast feeding in Sverdlovsk region during last 5 years is analyzed. An adherence to breast feeding increases in presence of regional social support of pregnant and nursing women and provision with dry specialized milk mixture «Bellakt Mama». All artificially fed children 0–8 months old received adopted mixture «Bellakt 0–12», and children under 3 years old have opportunity (if they have social need) to receive liquid and past-like milk products for children's nutrition, dry milk products for children after 1 year old and quick-dissolving cereals. Special attention is given to children's nutrition in boarding schools. Rachitis, hypotrophy, functional intestinal disorders and other alimentary-dependent states are diagnosed 1.3 times frequently and anemia — 1.7 times frequently in children from orphans' houses and boarding schools than in whole population. For the correction of micronutrient deficiency in infants, fortified milk drink «Be Healthy» («Bud Zdorov») was developed; it contains prophylactic doses of vitamins (A, D, E, C, PP) and microelements (iodine, iron, zinc, selenium).

**Key words:** infants, health, nutrition, milk mixture



незрелость ряда органов и систем у детей способствуют высокой чувствительности детского организма к дефициту микронутриентов, который, в свою очередь, приводит к развитию неблагоприятных фоновых состояний, способствующих раннему возникновению хронических заболеваний. Доказано, что дефицит макро- и микронутриентов в раннем возрасте имеет неблагоприятные последствия в виде нарушения обмена веществ, функциональной недостаточности основных систем организма, задержки физического и нервно-психического развития [1–3].

Организация рационального питания детей во многом зависит от физиологических и метаболических особенностей растущего организма. В работах последних лет большое внимание уделяется вопросам профилактики алиментарно-зависимых состояний у детей раннего возраста, распространенность которых в Российской Федерации остается на достаточно высоком уровне [4, 5]. По результатам многоцентровых исследований, проведенных в России, установлено, что нарушения в организации питания выявляются в различные возрастные периоды, в том числе у детей раннего возраста [6, 7]. Последнее диктует необходимость совершенствования мероприятий по вопросам организации рационального питания.

Демографическая ситуация в Свердловской области в 2010 г. стала более благоприятной. За последние 5 лет возросло число вновь родившихся детей (с 45 903 человек в 2005 г. до 57 423 — в 2010 г.). Наблюдается положительная тенденция в показателях уровня младенческой и неонатальной смертности, в частности отмечается их снижение с 10,4 и 5,3% — в 2005 г. до 6,1 и 2,6% — в 2010 г. [8].

Во многом снижение показателей младенческой смертности обусловлено внедрением основных положений Декларации ВОЗ/ЮНИСЕФ «Охрана, поощрение и поддержка грудного вскармливания» (1989) и повышение распространенности грудного вскармливания в регионе. За период 2005–2010 гг. увеличилось количество детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании: в возрасте до 3 мес — с 77,7 до 81,7%, до 6 мес — с 66,8 до 73,9%. Отрицательная тенденция наблюдается во втором полугодии жизни: доля детей, находящихся на грудном вскармливании до 12 мес, уменьшилась с 64,2 до 48,2%, что, возможно, обусловлено интенсивным развитием индустрии детского питания и широким использованием адаптированных молочных смесей. На первом году жизни большинство детей имеют I группу здоровья (68,4%), II группу здоровья составляют 31,6% детей. В возрасте от 1 до 3 лет увеличивается доля детей со II и III группами здоровья (52,9 и 44,8%, соответственно).

На территории Свердловской области действует постановление Правительства от 09.03.2006 г. № 201-ПП «О реализации мер социальной поддержки проживающих в Свердловской области беременных женщин, кормящих матерей и детей в возрасте до трех лет по обеспечению полноценным питанием и детей, страдающих фенилкетонурией, лечебными смесями, не содержащими фенилаланин» (с изменениями от 19.10.2009 г.,

№ 1425-ПП). Согласно этому постановлению, беременные женщины в сроке более 20 нед и имеющие факторы риска развития осложнений беременности и родов, неблагоприятных исходов, а также кормящие женщины с целью поддержания лактации в течение первых 3 мес обеспечиваются специализированной сухой смесью «Беллакт Мама» для дополнительного питания беременных женщин и кормящих матерей. Эта смесь имеет сбалансированный состав по макро- и микронутриентам и предназначена для удовлетворения повышенных потребностей женщины во время беременности и кормления грудью.

Все дети, находящиеся на смешанном и искусственном вскармливании в возрасте от 0 до 8 мес, обеспечиваются сухой адаптированной молочной смесью «Беллакт 0–12». Смесь полностью соответствует основным регламентирующим документам для продуктов детского питания (Федеральный закон от 12.06.2008 г. № 88-ФЗ «Технический регламент на молоко и молочную продукцию», стандарты ВОЗ — Codex Alimentarius, рекомендации ESPGHAN).

Дети в возрасте от 8 мес до 1 года и с 1 года до 3 лет из малообеспеченных семей, не посещающие дошкольные образовательные учреждения, обеспечиваются жидкими и пастообразными молочными продуктами детского питания (кефир, молоко витаминизированное, творог детский), сухими молочными продуктами — смеси для детей старше года (молочный витаминизированный напиток «Беллакт») и быстрорастворимыми кашами той же компании. Подобная организация вскармливания детей раннего возраста позволяет снизить риск развития хронических расстройств пищеварения и алиментарно-зависимых состояний.

Особую категорию детей представляют воспитанники домов ребенка. В семи территориях Свердловской области функционирует 9 филиалов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Специализированный дом ребенка», где живут дети с периода новорожденности до 3 лет, а дети с дефектами физического и/или психического развития, а также тяжелыми нарушениями слуха и речи — до 4 лет. Подавляющее большинство воспитанников домов ребенка — это дети-сироты и дети, оставшиеся без попечения родителей (97,3%). За последние 5 лет отмечается уменьшение числа детей, находящихся на воспитании в домах ребенка (с 803 человек — в 2005 г. до 743 — в 2010 г.), наметилась положительная тенденция по усыновлению и передаче детей в патронатные семьи. Ежегодно около 35% воспитанников усыновляются, в связи с чем в домах ребенка контингент детей постоянно меняется. В настоящее время вопросам вскармливания и питания в домах ребенка уделяется значительное внимание.

По результатам проведенной диспансеризации установлено, что у большинства воспитанников всех возрастных групп регистрировалось отставание в росте. Оптимальное физическое развитие имели только 27,7% детей первого года жизни, а к возрасту 4–5 лет доля таких детей уменьшалась до 8%. Морфофункциональный статус чаще определялся как дисгармоничный и рез-



Растем с удовольствием!

## СМЕСИ ДЛЯ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ «Беллакт Оптимум»



- Сбалансированный состав для оптимального роста и развития.
- Особые **жирные кислоты ДНА** для формирования головного мозга, органа зрения и иммунитета.
- **Пребиотики ГОС/ФОС** для легкого пищеварения и формирования здоровой микрофлоры.
- **Нуклеотиды** для полноценного становления иммунитета.

**Важно!** Для питания детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание. При необходимости применения смеси для детского питания предварительно проконсультируйтесь с врачом-педиатром. Смесь «Беллакт Оптимум 2» рекомендована с 6 месяцев, смесь «Беллакт Оптимум 3» рекомендована с 10 месяцев.

Товар сертифицирован. На правах рекламы.



[www.bellakt.com](http://www.bellakt.com)



ко дисгармоничный за счет дефицита массы тела. Доля детей с гипотрофией I и II степени составляла от 30 до 40% во всех возрастных группах, реже диагностировалась избыточная масса тела (паратрофия и ожирение у 8–15%).

Проведенные нами исследования показали, что на первом году жизни распространенность таких алиментарно-зависимых состояний, как рахит, гипотрофия, функциональные расстройства кишечника у воспитанников домов ребенка выше в 1,3 раза, чем у «домашних» детей, а анемия встречается чаще в 1,7 раза (у 50,9 и 30,4%, соответственно). Последнее во многом обусловлено отягощенным биологическим и социальным анамнезом детей до поступления в интернатное учреждение.

При исследовании уровня йодной обеспеченности обнаружено, что среди детей первого года жизни практически каждый третий из них имеет йодный дефицит легкой степени (37,9%), уровень йодурии — от 50 до 99 мкг/л (медиана — 97,7 мкг/л). Возможно, это обусловлено частым использованием блюд прикорма непромышленного производства, не обеспечивающих сбалансированность питания, особенно по витаминам и микроэлементам, и приводящих к развитию алиментарно-зависимых состояний. В то же время на втором году жизни медиана йодурии определяется на уровне оптимальных значений (165,7 мкг/л — у детей дома ребенка и 134,5 мкг/л — у домашних детей), а к 3 годам вновь снижается (116,5 и 118,1 мкг/л, соответственно).

По результатам диспансеризации установлено, что на первом году жизни большинство воспитанников имели II (27,6%) и III (39,7%) группы здоровья. К 3 годам увеличивается доля детей с IV и V группами (14,7 и 22,1%,

соответственно). Детей с I группой здоровья среди воспитанников нет.

В последние два года питание детей домов ребенка рассматривается как приоритетное направление в программе формирования здорового образа жизни и профилактики алиментарно-зависимых состояний. С целью коррекции выявленных отклонений на региональном уровне внедрены «Рекомендации по организации рационального вскармливания детей первого года жизни и оптимизации сроков введения прикорма» (Информационное письмо МЗ СО № 01–24/2200 от 25.06.2009 г.), разработанные в соответствии с Национальной программой Российской Федерации [9].

В качестве питания с первых дней жизни используются продукты промышленного производства: адаптированная молочная смесь «Нан» (готовая к употреблению), инстантные каши, соки, фруктовые, овощные и мясные пюре. Для детей старше года дополнительно к основному рациону оптимальным является использование адаптированных молочных напитков (третьи формулы) и назначение монопрепаратов йода в профилактической дозе 100 мкг/сут.

В рамках развития инновационных технологий, с целью коррекции микронутриентной недостаточности у детей раннего возраста, нами разработан обогащенный молочный напиток «Будь здоров», содержащий профилактические дозы витаминов (A, D, E, C, никотинамид) и микроэлементов (йод, железо, цинк, селен).

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о том, что мероприятия по коррекции рациона питания детей раннего возраста требуют дальнейшего совершенствования. Это позволит снизить риск развития отклонений в состоянии здоровья.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Микроэлементы и микроэлементозы и их значение в детском возрасте // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (6): 91–96.
2. Захарова И.Н., Лыкина Е.В. Последствия неправильного вскармливания детей // Вопросы современной педиатрии. — 2007; 6 (1): 40–46.
3. Шилина Н.М. Современные представления о биологической роли цинка и меди в питании детей первого года жизни // Вопросы детской диетологии. — 2006; 4 (3): 42–45.
4. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков: диагностика, лечение, профилактика (научно-практическая программа Союза педиатров России и международного фонда охраны здоровья матери и ребенка) / под ред. А.А. Баранова, И.И. Дедова. — М., 2005. — 44 с.
5. Малкоч А.В., Бельмер С.В., Карманов М.Е., Конюхова М.Б. Дефицит йода и его профилактика // Вопросы детской диетологии. — 2008; 6 (2): 36–40.
6. Тутельян В.А., Батурин А.К., Конь И.Я. и др. Оценка состояния питания и пищевого статуса детей грудного и раннего возраста в Российской Федерации // Вопросы питания. — 2010; 79 (6): 57–63.
7. Конь И.Я., Гмошинская М.В., Боровик Т.Э. и др. Особенности введения продуктов и блюд прикорма в различных регионах РФ // Вопросы детской диетологии. — 2006; 4 (4): 54–59.
8. Итоги работы службы охраны здоровья матери и ребенка Свердловской области в 2010 году. — Екатеринбург, 2011. — 108 с.
9. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации / под ред. А.А. Баранова, А.В. Тутельяна. — М., 2010. — 68 с.

М.П. Емельянова, Е.П. Карпова, Д.А. Тулупов

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

## Новый взгляд на терапию острого вирусного ринита у детей

### Контактная информация:

Емельянова Мария Павловна, ассистент кафедры детской оториноларингологии Российской медицинской академии последипломного образования

Адрес: 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: (495) 490-89-79, e-mail: mariabz@mail.ru

Статья поступила: 22.06.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

*Острый вирусный ринит — одна из частых причин применения лекарственных препаратов в педиатрической практике. Использование в комплексном лечении острого ринита изотонического препарата стерильной морской воды — препарата Маример и назального деконгестанта оксиметазолина позволяет снизить продолжительность клинических проявлений ринита на несколько дней.*

**Ключевые слова:** дети, острая респираторная вирусная инфекция, ринит, оксиметазолин, ирригационная терапия.

115

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — наиболее распространенные инфекционные заболевания у детей. Высокий уровень заболеваемости ОРВИ обусловлен высокой восприимчивостью детей, особенно раннего возраста, к возбудителям данных инфекций. Распространенность острых инфекций дыхательных путей в целом составляет около 18 тыс. на 100 тыс. человек, в педиатрической популяции уровень заболеваемости в 3,6 раз выше — более 67 тыс. случаев на 100 тыс. детского населения [1].

«Входными воротами» для возбудителей ОРВИ служит слизистая оболочка верхних дыхательных путей (нос, глотка, гортань). Респираторные вирусы, проникая в клетки эпителия верхних отделов респираторного тракта, начинают активно реплицироваться. Размножение вирусов сопровождается цитопатическим эффектом, степень выраженности которого обусловлена особенностями возбудителя. В слизистой оболочке респираторного тракта при этом развивается воспаление, сопровождающееся вазодилатацией,

увеличением проницаемости сосудистой стенки и усиленной экссудацией. В клинической картине вирусного ринита у детей преобладают симптомы, вызванные воспалением слизистой оболочки полости носа (чихание, ринорея, заложенность носа), иногда сочетающиеся с признаками выраженной интоксикации — астенией, миалгией, головной болью и лихорадкой. Часто на фоне острого ринита развивается воспалительная реакция в околоносовых пазухах вследствие отека слизистой оболочки полости носа и блокирования естественных соустьев пазух, нарушения вентиляции и задержки секрета в их просвете. Воспаление слизистой оболочки носоглотки и нарушение мукоцилиарного клиренса в этом отделе респираторного тракта приводят к нарушению функционирования слуховой трубы и, в результате, к развитию экссудативного среднего или острого среднего отита.

Лечение детей с ОРВИ строится в зависимости от индивидуальных особенностей ребенка и клинической картины заболевания. Так, у детей с неблагоприятным

M.P. Yemelyanova, Ye.P. Karpova, D.A. Tulupov

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

## Novel approach to acute viral rhinitis treatment in children

*Acute viral rhinitis is one of the most frequent reasons for the administration of drugs in pediatrics. Complex treatment of acute rhinitis with isotonic solution of sterile oceanic water (Marimer) and nasal oxymetazoline results in shortening the duration of clinical symptoms of rhinitis.*

**Key words:** children, acute respiratory viral infection, rhinitis, oxymetazoline, irrigation therapy.



преморбидным фоном, независимо от их состояния, а также у пациентов с тяжелыми вариантами инфекции показано использование не только симптоматических, но и этиотропной терапии — противовирусных препаратов (препараты рекомбинантного интерферона 2α). Однако применение препаратов рекомбинантного интерферона для лечения легких форм вирусных инфекций считается нерациональным. Следует отметить, что большие споры вызывает доказательность клинической эффективности в лечении и профилактике ОРВИ назальных форм интерферона и препаратов — индукторов синтеза эндогенного интерферона [2, 3]. В последние годы активно обсуждаются алгоритмы выбора и особенности применения у детей различных симптоматических лекарственных средств. Высокая заболеваемость ОРВИ, многочисленные осложнения, а также экономический ущерб от болезни заставляет исследователей и практикующих специалистов искать все новые способы и схемы их лечения. Главное внимание уделяется разработке подходов воздействия на причину ОРВИ.

Около 70% всех эпизодов вирусных назофарингитов ассоциированы с риновирусом [4]. Возбудитель преодолевает различные механизмы эпителиального барьера, но для дальнейшей жизнедеятельности вирусам необходимо внедриться в клетки слизистой оболочки носа. Уменьшение количества вирусов на слизистой оболочке, а также препятствие их внедрению в клетки предотвращает развитие патологического процесса. В этой связи применение средств, механически удаляющих микробы со слизистой, а также препятствующих их проникновению в клетки, является патогенетически обоснованным и останавливает заболевание в самом начале. Ирригационно-элиминационная терапия при помощи изотонического раствора морской воды, направленная на снижение вирусной и бактериальной обсемененности верхних дыхательных путей, зарекомендовала себя как эффективный метод профилактики и лечения воспалительных заболеваний носа и носоглотки. Особое место занимает препарат нового поколения — Маример, который в отличие от других препаратов для промывания полости носа максимально эффективно воздействует на всю слизистую оболочку полости носа. Препарат представляет собой изотонический стерильный раствор океанической воды, добываемой в экологически чистой, контролируемой двумя независимыми международными организациями, зоне на севере Франции. Двойная ультрафильтрация, применяемая при производстве аэрозоля, обеспечивает стерильность препарата и позволяет сохранить все богатство сбалансированного комплекса минеральных солей и микроэлементов океана. Благодаря богатому химическому составу (хлориды, натрий, магний, кальций, калий, фтор, медь, марганец и др.) препарат обладает широким спектром фармакологического действия. Так, выявлено, что входящие в состав микроэлементы селен и цинк обладают антиоксидантным и противовоспалительным эффектом, участвуют в процессах регенерации; магний — обладает мембраностабилизирующим действием, марганец — способствует нормализации иммунной реактивности и снижению выраженности

аллергических реакций. Препарат выпускается в виде одноразовых флаконов-капельниц по 5 мл для детей с первых дней и аэрозоля для взрослых; вводится интраназально. Раствор океанической воды и инертный газ в баллоне находятся под давлением и разделены водо-газоупорной мембраной, которая обеспечивает стабильность состава и свойств в течение всего срока годности, предотвращает попадание воздуха или пропеллента в раствор, а при ингаляции — на слизистую оболочку и воздухоносные пути. Таким образом, сохраняется возможность распыления препарата в течение всего срока пользования и обеспечения максимально полной ирригации.

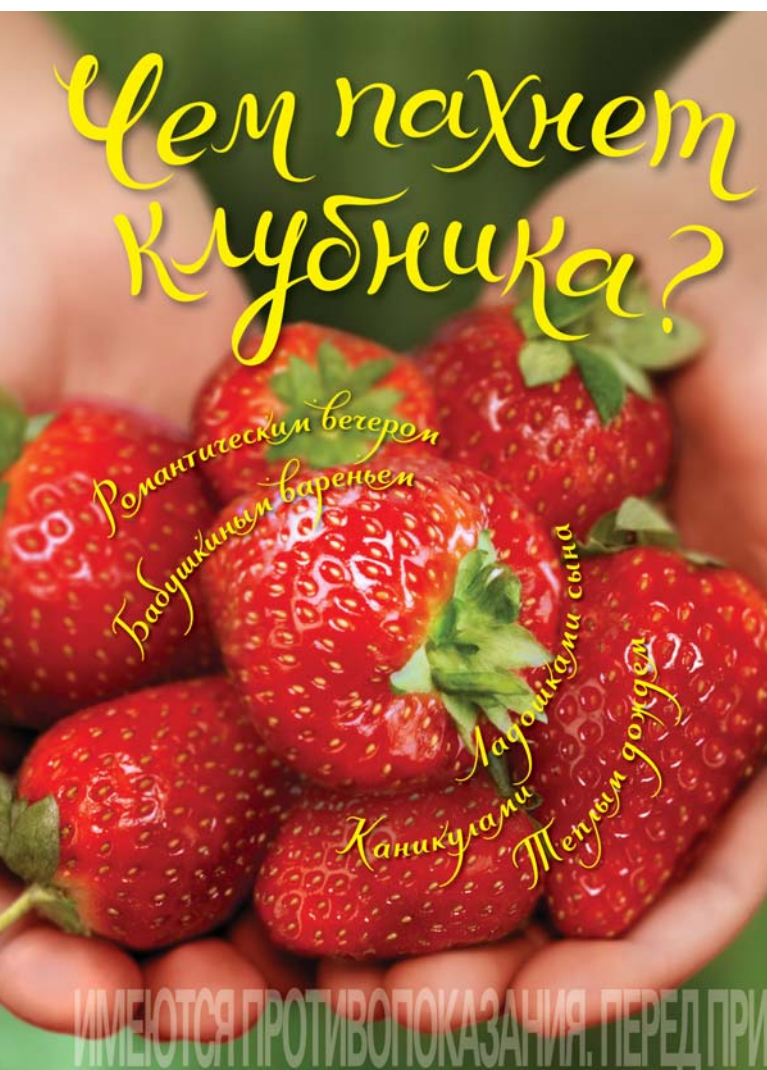
Клиническими исследованиями доказано, что Маример очищает и увлажняет слизистую полости носа, восстанавливает фильтрующие и барьерные функции, подвижность реснитчатого эпителия, нормализует регенеративные возможности за счет входящих в его состав микроэлементов. Благодаря технологии микродиффузии увеличивается площадь контакта микрокапель (средний размер капель — от 2 до 20 мкм, что в 20 раз меньше, чем у обычных спреев) со слизистой и время действия микроэлементов: образно говоря, образуется «облако» микроэлементов в полости носа. Технология микродиффузии увеличивает вероятность воздействия микрокапель на все отделы верхних воздухоносных путей; более того, они лучше достигают зоны верхних и нижних носовых раковин, а также носоглотки. При применении спреев с большими размерами аэрозольных частиц не происходит их депонирование в полости носа и придаточных пазухах.

При выраженной заложенности носа на фоне вирусного ринита целесообразно дополнить элиминационную терапию средствами, которые, с одной стороны, устраняют симптомы заболевания, с другой — препятствуют дальнейшему проникновению вирусов в клетки. Эти сосудосуживающие лекарственные средства называют назальными деконгестантами. В зависимости от способа применения различают системные и местные деконгестанты. В последние годы при ОРВИ предпочтение отдается препаратам имидазолина: оксиметазолин, ксилометазолин, тетризолин, инданазолин и нафазолин активируют α2-адренорецепторы сосудов слизистой носа, что приводит к назальной вазоконстрикции. Благодаря этому уменьшаются гиперемия и отек слизистой. Однако несмотря на сходный механизм действия, анализируемые препараты имеют существенные отличия, которые и определяют их клиническую эффективность. В зависимости от продолжительности антиконгестивного эффекта выделяют препараты короткого, среднего и длительного действия. Производные нафазолина, тетризолина, инданазолина характеризуются непродолжительным сохранением сосудосуживающего эффекта (не более 4–6 ч), что требует более частого их использования — до 4 раз в сут. К назальным деконгестантам средней продолжительности действия (до 8–10 ч) относят производные ксилометазолина. Эти препараты не рекомендованы для применения у новорожденных, младенцев и детей первых 2 лет жизни. У детей в возрасте от 2 до 12 лет

может использоваться 0,05% раствор ксилометазолина, у детей старше 12 лет — 0,1% раствор. Учитывая продолжительность действия препаратов, кратность их применения не должна превышать 3 раз в сут. Действие оригинального оксиметазолина сохраняется на протяжении 10–12 ч. Благодаря этому клинический эффект достигается при более редком введении — 2–3 раза в течение суток. Следует отметить, что терапевтическая эффективность оксиметазолина достигается в более низких концентрациях, чем у других сосудосуживающих средств. Именно поэтому созданы лекарственные формы в низкой концентрации (0,01%), которые эффективны у новорожденных и детей грудного возраста. Высокая эффективность и хорошая переносимость низких (0,01%) концентраций оксиметазолина позволили рекомендовать его использование даже в лечении новорожденных детей [5].

Большой интерес представляют данные последних лабораторных исследований, в результате которых были доказаны невазоконстрикторные свойства оригинального препарата оксиметазолина: противовирусное действие в отношении некоторых РНК-вирусов. В основе данного эффекта лежит ингибирование экспрессии молекул ICAM 1, обеспечивающих адгезию вирусных частиц к клеткам респираторного эпителия [6]. Дальнейшие лабораторные исследования показали антиоксидантные и противовоспалительные свойства препарата [7].

Нами проведено открытое исследование клинической эффективности и безопасности нового метода топической терапии ОРВИ, основанного на комбинации микрокапельного промывания полости носа препаратом Маример с последующим введением сосудосуживающего препарата с противовирусной активностью — оксиметазолина. Целесообразность комбинации препаратов определяется необходимостью физического удаления вирусов со слизистой оболочки носа и предотвращения их внедрения в клетки. Как результат, можно ожидать торможение прогрессирования ОРВИ и сокращение сроков выздоровления. Препараты назначались строго в соответствии с официальными рекомендациями. В исследование было включено 32 ребенка в возрасте от 3 мес и старше с симптомами катарального ринита при ОРВИ. Всем детям в поликлинических условиях проводилась стандартная консервативная терапия. В основную группу были включены 19 детей, которым проводилось микрокапельное промывание слизистой носа (стерильным раствором океанической воды) с последующим введением оригинального препарата оксиметазолина (0,01% раствор по 1 капле в каждую половину носа). Процедуру повторяли три раза в день. Группу контроля составили 13 детей, получавших изотонический солевой раствор в виде обычного спрея. Длительность ОРВИ на момент назначения терапии не превышала 5 дней. Курс лечения — 5 дней.



# Називин®

• Мягко снимает заложенность носа при насморке

• Действует до 12 часов<sup>1</sup>

• Разрешён к применению у взрослых и детей с первых дней жизни

## Дышите впечатлениями!



На правах рекламы. 1. Хочбан В. и соавт. (Hochban W. et al.) «Назальные деконгестанты производные имидазолина: измерение методом акустической риноманометрии». Европейский журнал клинической фармакологии. 1999. 55: 7-12.  
ООО «Никомед Дистрибуции Сентра» 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.lucomed.ru  
Препарат зарегистрирован МЗ РФ: Називин® спрей П №013921/01 от 27.12.2007, Називин® капли П №012964/01 от 21.05.2007.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Оценка выраженности симптомов болезни проводилась по 3-балльной системе, где 0 баллов — это отсутствие симптомов, 1 — симптомы слабо выражены, 2 — умеренно, 3 — сильно. Уделяли внимание переносимости препарата (оценивали со слов родителей). Осмотр проводили до начала лечения, на третьи и пятые сутки. При передней риноскопии проводили оценку состояния слизистой оболочки полости носа по следующим показателям: отечность, цвет (интенсивность гиперемии), количество отделяемого, дыхание через нос методом передней риноманометрии и акустической ринометрии прибором Rhinometrics 2000 (Дания).

По предварительным данным, у детей группы сравнения дольше, чем в основной группе, сохранялись признаки воспаления слизистой оболочки полости носа и симптомы катарального ринита. Переносимость комплексного метода лечения не отличалась от переносимости изотонического солевого раствора — в обеих группах не выявлено побочных реакций (жжения, раздражения, дискомфорта в области носа). Сроки лечения в основной группе сокращались до 3–4 сут, в группе сравнения — до 4–5. У обследованных нами детей обнаружены

нарушения функционального характера, о чем свидетельствовало выявленное при риноманометрическом исследовании снижение суммарной скорости носового воздушного потока на 59% и повышение суммарной резистентности носовому воздушному потоку на 29% — в исследуемой группе, на 41 и 39%, соответственно, — в группе контроля.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ОРВИ в детском возрасте остается актуальной не только из-за частоты ее встречаемости, но и в связи с необходимостью пересмотра и оптимизации лечебной тактики. Использование микрокапельного промывания слизистой оболочки носа стерильным раствором океанической воды в комбинации с сосудосуживающим препаратом с противовирусным действием — оксиметазолином позволяет достичь значительной экономии средств за счет сокращения сроков лечения. Продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость этой терапии. Кроме того, не исключено, что комбинированное лечение позволит предотвратить развитие обострений и осложнений ОРВИ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самсыгина Г.А., Богомильский М.Р., Брашнава Н.П. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. — М.: Миклош, 2006. — 280 с.
2. Гапонюк П.Я., Дорошенко Е.М. Роль российского препарата Гриппферон в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ // Поликлиника. — 2008; 5: 22–26.
3. Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л. Противовирусные препараты для лечения ОРВИ и гриппа у детей (клинический обзор) // Фундаментальные исследования. — 2010; 9: 76–87.
4. Таточенко В.К. Профилактика и лечение острых респираторных инфекций // Вакцинация. — 2007; 11: 6–7.
5. Cannon N.L., Dalgleisch J., Frank H. et al. Evaluation of oxymetazoline paediatric in the treatment of nasal congestion // J. Matern. Child Health. — 1976; 1: 32–33.
6. Koelsch S., Tschalkin M., Sacher F. Anti-rhinovirus-specific activity of the alpha-sympathomimetic oxymetazoline // Arzneimittelforschung. — 2007; 57 (7): 475–482.
7. Beck-Speier I., Oswald B., Maier K.L. et al. Oxymetazoline inhibits and resolves inflammatory reactions in human neutrophils // J. Pharmacol. Sci. — 2009; 110: 276–284.

## Из истории медицины



### 150 лет первому описанию заболевания Кашина-Бека Неразгаданная тайна

Уровская болезнь — именно такое название получило своеобразное и сложное эндемическое заболевание, которое в середине XIX века было особенно распространено в Забайкалье, в районе реки Уров. Первыми в попытке разгадать причины возникновения заболевания оказались отечественные врачи Н.И. Кашин (1825–1872) и Е.В. Бек (1865–1915). Впервые Н.И. Кашин отметил «уровскую

болезнь» в докладе «Описание эндемических и других господствующих по Урову болезней» (1861 г.). Результаты наблюдений и детальная клиническая картина болезни были изложены Е.В. Бек в диссертации «К вопросу об *osteoarthritis de-formans endemica* в Забайкальской области». Было выяснено, что заболевание встречается и в других районах Восточной Сибири, а также в Китае, Корее, Маньчжурии. Для болезни характерным стало хроническое, прогрессирующее течение с множественным поражением суставов, с развитием выраженных деформаций, но без признаков воспалительного процесса. Эпидемический характер заболевания был выражен чрезвычайно ярко: в районе Забайкалья болезнь была констатирована у 32% населения, а в отдельных поселках — у 46,5%.

Болезнь, получившая название Кашина-Бека, несмотря на богатую историю изучения вопроса, и по сей день оставляет спорным вопрос об этиологии. Согласно биогеохимической теории причина заболевания — несбалансированность микро-

элементов в воде и почве (К.К. Сергеев (1958) и А.П. Виноградов (1958)). Часть же исследователей допускают и первичное поражение суставов болезнетворным агентом. И, наконец, алиментарно-токсическая гипотеза (Ф.П. Сергиевский (1943, 1952) и Ю.И. Рубинштейн (1951)) связывает заболевание с употреблением в пищу зерна, пораженного грибом *Fusarium sporotrichiella*, продукты жизнедеятельности которого обладают токсическими свойствами.

Так или иначе, консервативное лечение при заболевании Кашина-Бека направлено на нормализацию обмена веществ. Используют препараты кальция, фосфора, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>12</sub>, D, С, алоэ, стекловидное тело. Применяют радоновые ванны, аппликации парафина, озокерита, грязелечение, диатермию, ультразвук, проводят УВЧ-терапию. При своевременном лечении выздоровление или стабилизация процесса наступает примерно в 30% случаев.

Материал подготовила Е. Кореченкова

В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, М.И. Баканов, А.В. Мигали, Т.Н. Степанова, Е.Н. Басаргина, Л.М. Кузенкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Нарушения питания у детей раннего возраста и возможности их коррекции

### Контактная информация:

Скворцова Вера Алексеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-26-00, e-mail: vera.skvortsova@mail.ru

Статья поступила: 15.08.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

*Недостаточность питания широко распространена среди детей с тяжелой, особенно хронической патологией. Эффективное лечение основного заболевания в этой ситуации невозможно без проведения адекватной диетотерапии с включением лечебных продуктов со специально заданным составом. Правильно подобранное питание оказывает положительное влияние на течение обменных процессов и способствует прибавке в массе тела.*

**Ключевые слова:** недостаточность питания, гипотрофия, дети грудного возраста, специализированные лечебные продукты, короткоживущие белки.

Нарушения нутритивного статуса у детей с каждым годом диагностируются все чаще и имеют тенденцию к увеличению [1–3]. Это, прежде всего, обусловлено ростом числа детей со сниженными параметрами физического развития и детей с избыточной массой тела. Проблема чрезвычайно актуальна, поскольку сопряжена с патологическими изменениями в организме, сохраняющимися на протяжении всей жизни. Распространенность недостаточной массы и длины тела среди госпитализированных детей высока даже в развитых странах: 26–40% — во Франции, 31% — в Германии и Нидерландах. Важно, что изменились и причины возникновения питательной недостаточности: теперь, как правило, она появляется вследствие тяжелых, часто хронических, заболеваний, приводящих к нарушению абсорбции и ассимиляции нутриентов или повышению потребностей в пищевых веществах у больных с отдельными видами патологии нервной системы, сердца, легких и др. [4–6].

Существует несколько терминов, обозначающих недостаточное физическое развитие детей вследствие неадекватного поступления или нарушения усвоения пищевых веществ, а также в связи с повышением потребности

в них при различных заболеваниях. В нашей стране принят и традиционно используется термин «гипотрофия», под которым понимают хроническое расстройство питания, характеризующееся дефицитом массы тела по отношению к росту и возрасту ребенка первого года жизни.

Патогенез гипотрофии определяется вызвавшим ее заболеванием, а также недостаточным потреблением и/или усвоением нутриентов, но во всех случаях он характеризуется постепенно углубляющимися нарушениями обмена веществ с истощением запасов жиров и углеводов, усилением катаболизма белка и снижением его синтеза. При этом возникает дефицит многих эссенциальных микронутриентов, ответственных за реализацию иммунных функций, оптимальный рост, развитие мозга [7–9]. Вместе с тем понятие «гипотрофия» не учитывает возможную задержку роста (длины тела), наблюдающуюся при тяжелых формах нутритивной недостаточности.

Последнее время в педиатрической практике, преимущественно зарубежной, широко используется термин «белково-энергетическая недостаточность» (БЭН), пред-

V.A. Skvortsova, T.E. Borovik, M.I. Bakanov, A.V. Migali, T.N. Stepanova, E.N. Basargina, L.M. Kuzenkova

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

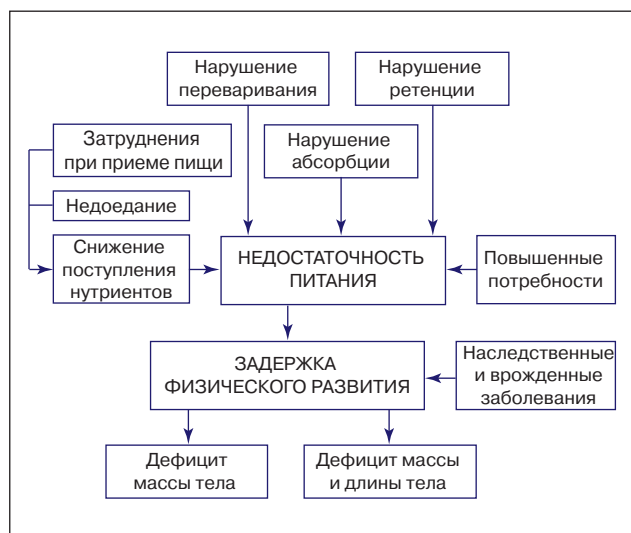
## Infantile feeding disturbances and improvement options

*Malnutrition is widely spread among infants with severe, especially chronic pathology. Effective treatment of the underlying disease is impossible without adequate diet therapy that includes clinical nutritive products with specially designed composition. Rational feeding positively influences metabolic processes and adds to body mass gain.*

**Key words:** malnutrition, hypotrophy, infants, special clinical nutrition, short-life proteins.



Рис. 1. Недостаточность питания у детей раннего возраста



ложенный в 1961 г. Объединенным комитетом экспертов ФАО/ВОЗ по вопросам питания для обозначения таких заболеваний, как маразм и квашиоркор. БЭН — алиментарно-зависимое состояние, вызванное длительным и/или интенсивным, преимущественно белковым и/или энергетическим, голоданием; проявляется дефицитом массы тела и/или роста и комплексным нарушением гомеостаза в виде изменения основных метаболических процессов, водно-электролитного дисбаланса и состава тела, нарушения нервной регуляции и эндокринного дисбаланса, угнетения иммунной системы, дисфункции желудочно-кишечного тракта и других органов и систем. Другими словами, БЭН предполагает выраженный дефицит поступления пищевых веществ (алиментарный фактор) и не учитывает нарушенное усвоение или повышенные потребности больных детей, а также дефицит микронутриентов.

Таким образом, оба используемых термина («гипотрофия» и БЭН) имеют определенные недостатки. На наш взгляд, наиболее подходящим для обозначения подобных состояний у детей раннего возраста может считаться термин «недостаточность питания» (рис. 1). К недостаточности питания могут приводить как экзогенные, так и эндогенные факторы [10–12]. *Экзогенные причины:* недостаточное поступление пищевых веществ вследствие недоедания (дефицитное питание) или затруднений при приеме пищи (в результате неврологических нарушений, аномалий развития или травм челюстно-лицевого аппарата). К *эндогенным факторам* относятся: нарушения переваривания, абсорбции и ретенции пищевых веществ, а также повышенные потребности в нутриентах и энергии (у недоношенных детей, с врожденными пороками сердца, хронической патологией легких, тяжелыми инфекциями и травмами, сопровождающимися катаболическим стрессом и др.).

Еще одной, нередко встречающейся причиной задержки физического развития, как правило не связанной с недостаточностью питания, являются наследственные и врожденные заболевания обмена веществ.

Недостаточность питания постепенно приводит к изменению всех видов обмена веществ. На первых этапах истощаются депо гликогена и жира. При сохраняющемся выраженном дефиците пищевых веществ происходит распад белка, преимущественно в мышечной тка-

ни. Снижается уровень короткоживущих белков крови (транстиретина, трансферрина, церулоплазмينا и др.), позднее уменьшается концентрация альбумина и общего белка. Изменения метаболизма белка приводят к снижению иммунитета в связи с нарушением синтеза иммуноглобулинов, а также антиоксидантной активности, сопровождающейся повреждением клеточных мембран; внутриклеточному дефициту энергии, уменьшению секреции транспортных белков и нарушению транспорта микронутриентов. Снижаются активность ферментов, секреция инсулина и инсулиноподобного фактора роста, развивается инсулинорезистентность, нарушается синтез фибриногена и факторов свертывания крови.

Ограниченное поступление белка при гипотрофии I и II степени приводит к усилению его распада и повышению реутилизации аминокислот. Аминокислоты интенсивно используются для синтеза крайне необходимых транспортных, иммунных, острофазных и некоторых других белков, а также расходуются на энергетические нужды. При гипотрофии III степени распад белка замедляется. Возможны два варианта развития процесса. В первом случае происходит умеренное замедление распада белка и реутилизации аминокислот. В другой ситуации на фоне выраженной недостаточности белка его распад практически полностью прекращается, что в совокупности со снижением активности реутилизации аминокислот приводит к резкому падению их концентрации и выраженному нарушению синтезирующей функции печени. Возникающий окислительный стресс обуславливает нарушение целостности клеток. Эта ситуация приводит к более тяжелому состоянию детей, повышается риск наступления летального исхода. Причины различных изменений метаболизма белка окончательно не установлены [13].

Своевременная диагностика недостаточности питания позволяет вовремя назначить лечение (включая диетотерапию) и, таким образом, улучшить прогноз основного заболевания. С этой целью необходимо провести анализ данных анамнеза и осмотр пациента с оценкой специфических симптомов недостаточности питания и задержки физического развития. Соматометрические методы (измерения массы и роста ребенка, толщины его кожно-жировых складок) являются ключевыми в оценке нутритивного статуса ребенка. При этом используются таблицы сравнения массо-ростовых и возрастных показателей и/или карты центильного распределения показателей веса и роста.

В 2006 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила для широкого использования в педиатрической практике «Стандартные карты роста» детей всех возрастных групп [14]. В этих картах представлено распределение детей по массо-возрастным, росто-возрастным, массо-ростовым показателям, а также по величине индекса массы тела. Для разработки этого документа ВОЗ провела многоцентровое исследование показателей развития детей в возрасте до 5 лет для построения кривых, предназначенных для оценки их роста и развития. Были получены данные о развитии 8440 младенцев и детей раннего возраста из самых разнообразных этнических слоев и мест с различными обычаями (Бразилии, Ганы, Индии, Норвегии, Омана и США) [14]. Для выработки стандарта были отобраны только здоровые дети, находящиеся на грудном вскармливании и живущие в нормальных условиях; матери этих детей не имели вредных привычек. Проведенное исследование впервые показало, что дети, которые родились в разных регионах по всему миру и для которых были созданы оптимальные условия жизни с самого рождения, могут

достичь в каждом возрастном периоде сопоставимых значений длины и массы тела [14].

В настоящее время считается, что при анализе состояния физического развития ребенка наиболее информативной является оценка массы тела и роста ребенка в зависимости от его возраста. Сочетанный дефицит массы и длины тела развивается как при длительном дефиците питания, так и в случаях тяжелых хронических заболеваний ребенка. Дополнительная информация может быть получена при оценке биохимических параметров, характеризующих нутритивный статус, включая определение содержания альбумина и короткоживущих белков (транспиретина, ретинол-связывающего белка, трансферрина и др.), концентрации которых при гипотрофии снижаются. Еще одним индикатором нарушения белкового метаболизма является  $\alpha 1$ -антитрипсин — ингибитор протеолитических ферментов, уровень которого при распаде белка повышается.

Лечение детей с недостаточностью питания заключается в проведении диетотерапии, медикаментозной коррекции и своевременном оказании психосоциальной помощи семьям. Для выработки тактики диетологического лечения необходимо определить причины нарушения физического развития, установить степень выраженности дефицита массы тела и роста, проанализировать фактическое питание ребенка. Далее проводится коррекция качественного и количественного состава рациона с учетом потребностей ребенка в пищевых веществах и энергии, его функциональных возможностей и специфики патологии.

На наш взгляд, существуют принципиальные различия в подходах к проведению диетотерапии при гипотрофиях I–II и III степени, что обусловлено различиями в течение метаболизма, функционировании пищеварительной системы и характере выявленных гормональных нарушений. Кроме того, традиционные принципы ведения детей с гипотрофией I и II степени схожи, а отличаются лишь расчетами первоначального поступления пищевых веществ. Так, при гипотрофии I степени количество нутриентов рассчитывается на должную массу тела, а при гипотрофии II степени — на фактическую, с постепенным переходом на должную. В то же время большинство детей с гипотрофией II степени (как правило, это больные с различной патологией) уже получают усиленное питание, рассчитанное на должную массу тела. В такой ситуации ограничение питания нецелесообразно, поэтому первая фаза расчетов опускается, и питание назначается так же, как и детям с гипотрофией I степени. При гипотрофии III степени, которая возникает при тяжелых соматических заболеваниях, резко нарушаются все виды обмена. Тяжесть состояния ребенка диктует необходимость проведения интенсивной терапии с использованием не только энтерального, но и парентерального питания, особенно на первых этапах лечения.

С целью коррекции недостаточности питания и задержки физического развития у детей наряду с оптимизацией рациона питания используются продукты со специально заданным составом. Одним из них является высококалорийная и высокобелковая смесь «Инфатрини» (Нутриция, Голландия) для энтерального питания детей первого года жизни.

Ниже представлены результаты применения указанного продукта с оценкой переносимости и терапевтической эффективности у детей грудного возраста с недостаточностью питания.

Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, действующих

Их будущее в ваших руках!



## Высококалорийная смесь для коррекции веса и роста у детей первого года жизни

- Высокое содержание энергии и белка в малом объеме — 100 кКал/100 мл и 2,6 г/100 мл
- Оптимальное соотношение белка — сывороточный/казеин 60/40 для эффективной и безопасной коррекции гипотрофии в критический период роста
- Физиологическая осмолярность для лучшего усвоения и переносимости
- Специально разработанная смесь пребиотиков GOS/FOS\*:
  - правильное развитие флоры ЖКТ
  - естественное формирование иммунитета
  - снижение риска возникновения инфекций
- Стерильная, полностью готовая к использованию смесь для перорального и зондового питания

\* GOS — короткоцепочечные галактоолигосахариды  
FOS — длинноцепочечные фруктоолигосахариды



Полноценная питательная смесь для детей от 0 до 18 мес. (или весом до 8 кг)



За более подробной информацией обращайтесь:

ООО «Нутриция», Россия, 143500, Московская область, г. Истра, ул. Московская, д. 48.  
Тел./факс: +7 (495) 739-48-09  
E-mail: dmn.ru@nutricia.com  
Web: www.nutricia-medical.ru

Продукт зарегистрирован и сертифицирован в Российской Федерации.

**NUTRICIA**  
Advanced Medical Nutrition

ИНФАТРИНИ

в странах ЕС с 1991 г. (European Good Clinical Practice Guidelines), директивными указаниями МЗ РФ [15] и практикой проведения апробаций детских продуктов в Институте питания РАМН и Научном центре здоровья детей РАМН. Исследование было открытым, проспективным. Родители всех детей, включенных в исследование, подписали информированное согласие на участие в нем.

#### Участники исследования

В исследовании был включен 21 ребенок (10 девочек и 11 мальчиков) в возрасте от 1 до 12 мес жизни с различной соматической патологией, сопровождающейся снижением нутритивного статуса. Наблюдение и обследование детей проводилось в отделении питания здорового и больного ребенка, кардиологическом, психоневрологическом и реанимационном отделениях, отделении патологии раннего детского возраста Научного центра здоровья детей РАМН. Клиническая характеристика наблюдаемых детей представлена в табл. 1.

Наблюдаемые пациенты были разделены на 2 группы. В группу I было включено 10 детей с кардиологической патологией: 9 больных с дилатационной кардиомиопатией (у 1 ребенка в сочетании с врожденным пороком сердца — ВПС) и 1 ребенок с ВПС и трахеобронхомаляцией. 8 детей находились в тяжелом состоянии, состояние 2 пациентов было крайне тяжелым. У всех наблюдаемых отмечались симптомы недостаточности кровообращения, что диктовало необходимость ограничений в объеме жидкости (питания). Проводимая терапия включала обязательное назначение мочегонных препаратов (комбинация 2–3 диуретиков), метаболитов и средств, нормализующих работу сердца. Часть детей (45%) получала антибиотикотерапию. На фоне интенсивного лечения у детей было отмечено снижение массы тела

(в среднем на 320 г). Зондовое кормление проводилось только 1 ребенку, докармливались через зонд 2 детей, остальные сосали самостоятельно. К моменту начала исследования грудное молоко получал лишь 1 ребенок, остальные находились на искусственном вскармливании. Оценка нутритивного статуса установила, что дефицит массы тела у 9 детей составлял в среднем 20,7% и только у 1 пациента — 5%. Этому ребенку апробируемая смесь была назначена в связи с необходимостью ограничения объема жидкости и питания (недостаточность кровообращения 2-й степени). Недостаточное увеличение длины тела было выявлено у 2 детей этой группы.

Группу II составили 11 пациентов с различной соматической патологией, находившиеся на лечении в отделении патологии раннего детского возраста, отделениях реанимации, пульмонологии, психоневрологии. Перинатальное поражение ЦНС различной степени тяжести наблюдалось у 6 детей. У одного из них причиной, приведшей к потере массы тела, были частые срыгивания и рвота. Врожденный порок развития левого легкого выявлен у 1 больного (возраст — 3,5 мес). Ребенку с муковисцидозом (возраст — 3,5 мес) в связи с кишечной непроходимостью была наложена илеостома. 4 пациента находились в реанимационном отделении с диагнозами: «Перинатальное поражение ЦНС, судорожный синдром, частичный ателектаз легкого, эндобронхит» (больной в возрасте 2 мес), «Бронхолегочная дисплазия, легочная гипертензия» (возраст пациента — 3 мес), «Перинатальное поражение ЦНС, бронхолегочная дисплазия» (пациент в возрасте 2,5 мес), «Врожденный порок сердца, ателектаз легкого» (возраст больного — 4 мес). Состояние всех больных оценивалось как крайне тяжелое. Все дети получали необходимый объем интенсивной терапии с его ежедневной коррекцией. Питание было энтеральным, осуществлялось через

Таблица 1. Клиническая характеристика наблюдавшихся детей

Заболевания	Возрастные группы			
	1–3 мес, абс.	4–6 мес, абс.	7–12 мес, абс.	Всего, абс. (%)*
<b>Группа I (кардиологические больные)</b>				
Всего детей	1	5	4	10 (48)
Дилатационная кардиомиопатия	1	4	4	9 (43)
Врожденный порок сердца	1	1	–	2 (9,5)
Трахеобронхомаляция	–	1	–	1 (5)
Органическое поражение ЦНС	–	1	1	2 (9,5)
<b>Группа II (пациенты с неврологической и бронхолегочной патологией)</b>				
Всего детей	5	3	3	11 (52)
Перинатальное поражение ЦНС	2	1	1	4 (19)
Глубокая задержка психомоторного развития	–	–	2	2 (9,5)
Бронхолегочная дисплазия	2	1	–	3 (14)
Врожденный порок сердца	2	–	–	2 (9,5)
Ателектаз легкого	3	–	–	3 (14)
Эндобронхит	1	–	–	1 (5)
Аспирационная пневмония	1	–	–	1 (5)
Врожденный порок развития легкого	–	1	–	1 (5)
Муковисцидоз	1	–	–	1 (5)

Примечание. \* — процент общего числа наблюдений.



назогастральный или назоюнональный зонды. Один ребенок, находившийся в очень тяжелом состоянии, умер на 7-е сут от момента начала исследования в связи с нарастанием симптомов сердечно-легочной недостаточности. Среди больных группы II дефицит массы тела составил в среднем 24%, недостаточная длина тела выявлена у 36% детей.

### Порядок проведения апробации молочной смеси

Смесь «Инфатрини» представляет собой готовый к употреблению жидкий специализированный высокобелковый, высококалорийный продукт для питания детей первого года жизни с особыми пищевыми потребностями. Может использоваться как для зондового питания, так и для кормления через рот.

В продукте предусмотрено оптимальное соотношение белка и небелковых калорий, высокая калорийность смеси (1 ккал в 1 мл) и повышенное содержание основных пищевых веществ. Смесь обогащена нуклеотидами, пребиотиками и длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами, в том числе класса  $\omega$  3, обладающими противовоспалительными свойствами и оказывающими положительное влияние на формирование иммунного ответа. Пищевая ценность лечебной смеси приведена в табл. 2.

Лечебная смесь в питание детей вводилась постепенно (в течение 4–6 дней), ее комбинировали с материнским молоком или молочным продуктом, который ребенок получал ранее. У большинства детей первого полугодия жизни количество изучаемой смеси составляло в среднем до 50% суточного объема питания, 3 ребенка получали апробируемую смесь в полном объеме. Пациентам второго полугодия новый продукт вводился в объеме 200–400 мл в сут (добавление в каши или в виде отдельных кормлений) под контролем общего содержания основных пищевых веществ и калорийности рациона. Длительность наблюдения за детьми составила не менее 14 дней с момента введения смеси в рацион.

### Переносимость изучаемой смеси

Подавляющее большинство детей группы I (с кардиологической патологией) перенесли введение нового продукта в рацион питания вполне удовлетворительно, отказов от приема пищи не было, дети сосали смесь достаточно активно. У 2 детей второго полугодия жизни в период адаптации к продукту (первые 2–3 суток) снизился аппетит, который вскоре восстановился.

Необходимо отметить, что при введении новой смеси срыгивания и рвота не появлялись, а наблюдавшиеся ранее — не усиливались, в том числе у 2-месячного ребенка с тяжелой сочетанной патологией (дилатационная кардиомиопатия, врожденный порок сердца), получавшего смесь в полном объеме. Самостоятельный ежедневный стул был у всех наблюдаемых детей этой группы, но у 4 из них он стал более редким — 1 раз в сут, что не приводило к нарушению состояния и не вызывало беспокойство. Вздутие живота, колики и запор были отмечены (через неделю от момента назначения) лишь у одного ребенка в возрасте 4,5 мес. После исключения смеси колики исчезли, вновь появился самостоятельный стул. Аллергических реакций в период кормления смесью не наблюдалось. У ребенка с локализованной формой атопического дерматита назначение смеси не привело к ухудшению состояния кожных покровов.

Переносимость продукта детьми группы II была также удовлетворительной: 6 пациентов получали питание через зонд (двое из них — транспилорическим путем),

**Таблица 2.** Химический состав и энергетическая ценность лечебной смеси «Инфатрини»

Ингредиенты	Ед. измерения	в 100 мл продукта
<b>Энергия</b>	Ккал	100
<b>Белок</b>	г	2,6
Сывороточные	г	1,6
Казеин	г	1,0
<b>Жир</b>	г	5,4
Растительные жиры	г	5,1
Молочный жир	г	0,1
Линолевая к-та/	мг	5,45
$\alpha$ -линоленовая к-та	мг	17,8
Арахидоновая к-та	мг	10,3
Докозагексаеновая к-та	мг	
<b>Углеводы</b>	г	10,3
Лактоза	г	5,4
Полисахариды	г	4,2
Мальтоза	г	0,2
Глюкоза	г	0,3
<b>Пребиотики — растворимые пищевые волокна:</b>	г	0,8
GOS (галактоолигосахариды), FOS (фруктоолигосахариды)		
<b>Нуклеотиды</b>	мг	2,8
Цитидин-5'-монофосфат	мг	0,93
Уридин-5'-монофосфат	мг	0,47
Аденозин-5'-монофосфат	мг	0,78
Гуанозин-5'-монофосфат	мг	0,23
Инозин-5'-монофосфат	мг	0,39
<b>Минеральные вещества</b>		
Кальций	мг	80
Фосфор	мг	40
Железо	мг	1,0
Медь	мкг	60
Натрий	мг	25
Калий	мг	93
Хлорид	мг	55
Магний	мг	8,0
Цинк	мг	0,9
Марганец	мг	0,1
Йод	мкг	15
Селен	мкг	2,0
Хром	мкг	4,0
Молибден	мкг	6,0
<b>Витамины</b>		
Витамин А	мкг-RE	81
Бета-каротин	мкг	35
Витамин D <sub>3</sub>	мкг	1,7
Витамин Е	мг	1,2
Витамин К <sub>1</sub>	мкг	6,7
Витамин В <sub>1</sub>	мг	0,15
Витамин В <sub>2</sub>	мг	0,15
Ниацин	мг-NE	1,2
Витамин В <sub>6</sub>	мг	0,06
Фолиевая к-та	мкг	15
Пантотеновая к-та	мг	0,45
Витамин В <sub>12</sub>	мкг	0,41
Биотин	мкг	2,3
Витамин С	мг	12
Таурин	мг	4,6
Холин	мг	14
L-карнитин	мг	2,0
Инозитол	мг	5
Осмолярность	мосм/л	295



Остальные дети сосали самостоятельно, удовлетворительно; рвоты и срыгиваний не отмечалось. У одного ребенка с муковисцидозом с первых суток введения нового продукта появились боли и вздутие живота, ухудшился характер стула (жидкий, зеленый), в связи с чем смесь была отменена.

Колики были отмечены еще у двух детей, но они не были интенсивными, не усиливались при увеличении объема смеси, поэтому ее исключения не потребовалось.

У всех детей этой группы стул был самостоятельный (в среднем 2 раза в сут), в том числе у получающих питание через назоеюнальный зонд (2 детей). Склонность к запорам проявилась только в одном случае.

При проведении транспилорического питания изучаемой смесью показатели копрологического исследования у одного из детей (возраст — 7 мес) с обильными срыгиваниями и рвотой находились в пределах нормы; у ребенка (возраст — 2,5 мес) с перинатальным поражением ЦНС, судорожным синдромом и эндоbronхитом при таком же способе кормления в кале выявлено большое количество нейтрального жира (проведена коррекция панкреатином).

У одного ребенка на фоне введения продукта появилась умеренная гиперемия щек, не усиливающаяся в дальнейшем; исчезла на фоне комплексного лечения.

### Обсуждение результатов наблюдения

Расчет рационов питания детей I и II групп до назначения лечебной смеси показал, что энергетическая ценность рационов была недостаточной, составляя в среднем 89,6 ккал/кг фактической массы тела в сутки, что существенно ниже необходимого количества (рис. 2).

Анализ состава рационов выявил, что столь низкая их калорийность была обусловлена как сниженным объемом, так и несбалансированным и нерациональным питанием, особенно у детей второго полугодия жизни. Введение высокоэнергетического продукта позволило существенно повысить калорийность питания. В результате через 2 нед от начала исследования энергоценность рационов составила в среднем 116,0 ккал/кг в сут. После введения специализированной смеси некоторым детям (старше 4 мес) — при необходимости и возможности —

постепенно назначались продукты прикорма, позволяющие и далее оптимизировать их питание.

Содержание основных пищевых веществ в рационах обследованных детей до начала исследования также было снижено. Назначение лечебной смеси и коррекция рационов позволили уже через 2 нед существенно повысить количество нутриентов в диете (см. рис. 2).

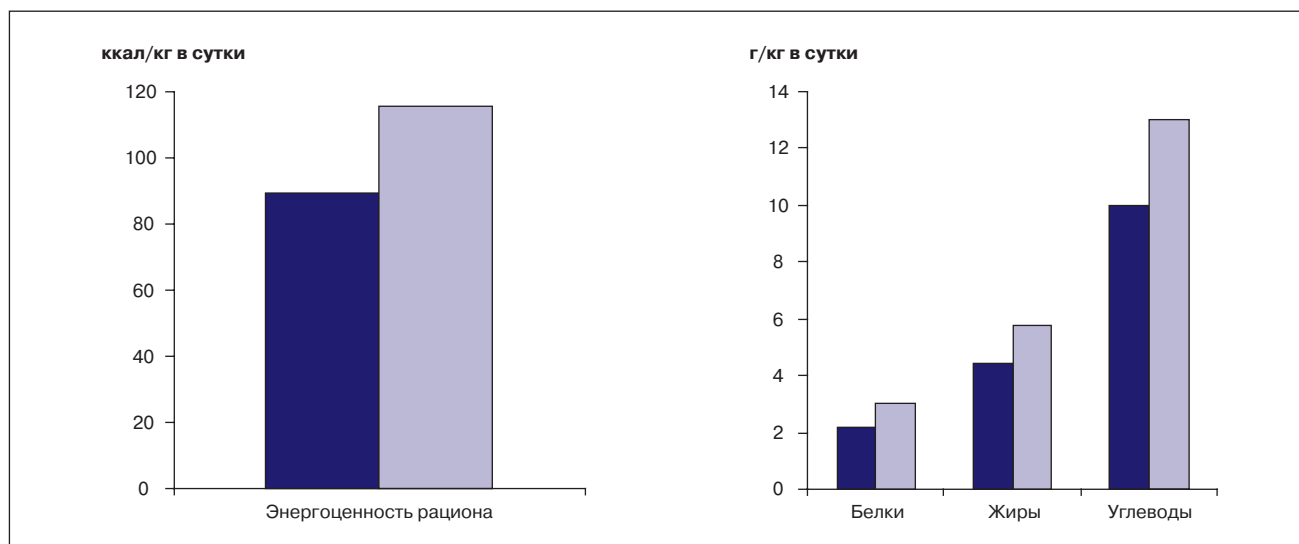
В ходе исследования установлено, что включение смеси «Инфатрини» в рацион детей оказало положительное влияние на их антропометрические показатели. Так, масса тела детей за 2 нед увеличилась в среднем на  $200 \pm 41$  г. Эта цифра представляется весьма высокой, поскольку большинство больных до назначения смеси вовсе не прибавляли в массе тела, а пациенты группы I преимущественно теряли вес на фоне интенсивной терапии и в связи с ограничениями объема питания. Введение высококалорийного и высокобелкового продукта позволило не только восстановить массу тела больных детей, но и повысить ее в дальнейшем. Динамика массы тела двух пациентов (возраст — 3,5 и 4 мес) с дилатационной кардиомиопатией до и после назначения лечебной смеси представлена рис. 3. Установлено, что назначение нового продукта позволило предотвратить дальнейшее снижение весовой кривой у ребенка с обильными срыгиваниями и рвотой, продолжавшимися даже на фоне транспилорического питания. Так, в возрасте 7 мес этот пациент имел массу тела 4860 г, а через 2 нед от начала использования смеси в качестве единственного продукта — уже 5210 г (+350 г).

Длина тела детей за 14 дней увеличилась в среднем на  $1,3 \pm 0,3$  см. Толщина кожно-жировых складок над трицепсом увеличилась на  $0,95 \pm 0,28$  мм, около пупка — на  $0,65 \pm 0,19$  мм.

У обследуемых детей была изучена концентрация транстиретина, церулоплазмينا, трансферрина,  $\alpha$ -1-антитрипсина, орозомукоида в сыворотке крови. Первое исследование проводилось до назначения, повторное — через 2 нед от начала использования новой смеси (табл. 3).

Известно, что повышение уровня короткоживущих белков в сыворотке крови свидетельствует об улучшении обеспеченности организма белком. У наблюдаемых пациентов концентрация транстиретина на фоне при-

Рис. 2. Энергетическая ценность и содержание основных пищевых веществ в рационах питания наблюдаемых детей



Примечание. Первый столбик — до начала исследования, второй — через 2 нед после назначения смеси «Инфатрини».

**Таблица 3.** Содержание короткоживущих и острофазных белков в сыворотке крови у наблюдаемых детей

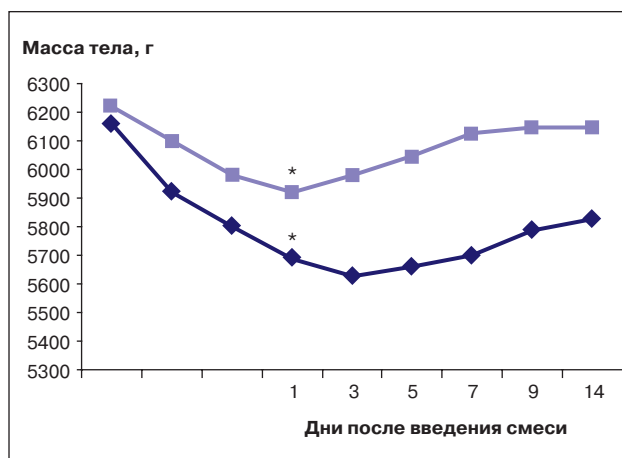
Показатели	Исходно	На фоне применения смеси	Референтные значения
Транстиретин, мг/дл	10,1 ± 4,2	14,6 ± 3,7	16,0–28,1
Церулоплазмин, мг/дл	27,3 ± 6,9	34,8 ± 9,8	33,0–43,0
Трансферрин, мг/дл	242,3 ± 65,6	307,4 ± 84,6	203–360
α-1-антитрипсин, мг/дл	181,1 ± 38,2	181,8 ± 54,4	78–200
Орозоумукоид, мг/дл	92,1 ± 28,3	92,1 ± 19,4	50–140

ема смеси приблизилась к нижней границе референтных значений, составляющих у детей данной возрастной группы 16,0 мг/дл. Пониженный ранее уровень церулоплазмينا восстановился до нормальных показателей (34,8 ± 9,8 мг/дл). Повысилось и содержание трансферрина (с 242,3 ± 65,6 до 307,4 ± 84,6 мг/дл). Вместе с тем стабильные уровни белков острой фазы — α-1-антитрипсина и орозоумукоида — на наш взгляд, также являются благоприятными, поскольку повышение их концентрации свидетельствует о сохранении или прогрессировании деструкции тканей, процессов катаболизма и воспалительного процесса.

### Заключение

Результаты проведенных клинико-биохимических исследований свидетельствуют об удовлетворительной переносимости апробируемой смеси «Инфатрини» детьми в возрасте 1–12 мес с различными патологическими состояниями (сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью, перинатальными и органическими поражениями центральной нервной системы и др.), сопровождающимися задержкой физического развития, а также о выраженной клинической эффективности при указанных выше заболеваниях. Назначение смеси позволяет существенно повысить энергетическую ценность и содержание нутриентов в рационе питания, оказывает положительное воздействие на антропометрические показатели у детей со снижением нутритивного статуса и приводит к улучшению биохимических показателей, характеризующих метаболизм белка. Наибольшая эффективность смеси получена при ее назначении больным с недоста-

**Рис. 3.** Динамика массы тела 2 детей с дилатационной кардиомиопатией на фоне использования смеси «Инфатрини»



Примечание. \* — время введения смеси.

точностью кровообращения (с дилатационной кардиомиопатией и врожденными пороками сердца). С учетом результатов проведенного исследования считаем целесообразным рекомендовать использование высококалорийного и высокобелкового продукта «Инфатрини» для вскармливания (зондового и перорального) детей с недостаточностью питания и отставанием в физическом развитии, а также при необходимости ограничения объема рациона.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Klein S. Medical management of obesity // Surg Clin North Am. — 2001; 81 (5): 1025–1038.
- Сорвачева Т.Н., Петеркова Л.Н., Титова Л.Н. и др. Альтернативные подходы диетотерапии // Лечащий врач. — 2006; 4: 50–54.
- Kleiman N. Textbook of Pediatrics. — 2007; 43.
- Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации / под ред. А.А. Баранова, В.А. Тутельяна. — М., 2010. — 68 с.
- Joosten K.F., Hulst J.M. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients // Curr. Opin. Pediatr. — 2008; 20 (5): 590–596.
- de Silva V.M., de Oliveira Lopes M.V., de Araujo T.L. Growth and nutritional status of children with congenital heart disease // J. Cardiovasc. Nurs. — 2007; 22 (5): 390–396.
- Sawaya A.L., Martins P.A., Martins V.J.B. et al. Malnutrition, long term health and the effect of nutritional recovery // Nestle Nutrition Institute. — 2009; 63: 95–108.
- Bhutta Z.A. Micronutrient needs of malnourished children // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. — 2008; 11 (3): 309–314.

- Тутельян В.А., Конь И.Я. Детское питание: Руководство для врачей. — М.: МИА, 2009. — 952 с.
- Боровик Т.Э., Ладодо К.С. Клиническая диетология детского возраста: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2008. — 606 с.
- Баранов А.А., Боровик Т.Э. Диетотерапия синдрома мальабсорбции у детей раннего возраста: Пособие для врачей. — М., 2006. — 51 с.
- Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus // J. Cyst. Fibrosis. — 2002; 1: 51–75.
- Jahoor F., Badaloo A., Reid M. et al. Protein metabolism in severe childhood malnutrition // Ann. Trop. Paediatr. — 2008; 28 (2): 87–101.
- Стандарты ВОЗ роста ребенка, основанные на длине тела / росте, весе и возрасте // Acta Paediatrica. — 2006; 450: 76–85
- Современные принципы и методы вскармливания детей первого года жизни. Мет. указания № 225. — М., 1999. — 50 с.

С.В. Талашова, А.Г. Хрыкова, С.В. Онегин

Ярославская государственная медицинская академия

# Опыт online консультирования родителей по вопросам профилактики витаминной недостаточности у детей и подростков

## Контактная информация:

Талашова Светлана Вадимовна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии Ярославской государственной медицинской академии

Адрес: 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, тел.: (4852) 30-31-40, e-mail: stalash@rambler.ru

Статья поступила: 22.07.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

В статье суммирован опыт online консультирования родителей по вопросам профилактики витаминной недостаточности у детей и подростков. Даны рекомендации врачам-педиатрам для применения полученных знаний в условиях клинической практики. Подчеркнуто, что такое консультирование родителей позволяет сформировать у них грамотное отношение к здоровью своих детей.

**Ключевые слова:** дети, родители, витаминная недостаточность, online консультирование.

126

С каждым днем интернет становится все более популярным источником информации о здоровье детей и взрослых. Современные родители делятся друг с другом мнениями о докторе, клиниках, способах лечения и, конечно, лекарственных препаратах. Совершенно очевидно, что онлайн-энциклопедии и веб-сайты не заменят квалифицированной консультации специалистов. Тем не менее, интернет-ресурсы создают необходимое доверительное общение между пользователями и представителями медицинского сообщества, позволяя не только донести актуальную информацию о лекарственных препаратах, но и повысить уровень медицинской образованности населения.

Компанией КРКА разработан сайт [www.pikovit.ru](http://www.pikovit.ru), который дает возможность родителям получить всю необходимую информацию о витаминах и минералах, подробно ознакомиться с брендом Пиковит, поучаствовать в конкурсе и др. Сайт имеет поддержку в интернете на площадке [www.detimail.ru](http://www.detimail.ru), где каждый родитель может задать интересующий его вопрос и получить консультацию специалистов: просветительская работа с родителями по применению витаминно-минеральных комплексов призвана предотвратить возможные проблемы со здоровьем в связи с неправильным использованием их у детей. Материал этой статьи подготовлен для врачей-педиатров: каждому из них важно иметь под рукой

готовый краткий алгоритм консультирования родителей по вопросам применения витаминно-минеральных комплексов. В нашем варианте шесть рекомендаций.

1. У родителей отсутствует принципиальное понимание необходимости применения указанной группы лекарственных средств. **Научный факт: согласно исследованиям, проведенным НИИ питания РАМН, независимо от того, где и как питается ребенок (дома, в детском саду, школе или санатории), он не получает с пищей достаточного количества витаминов и микроэлементов.** Даже при тщательно сбалансированном питании дефицит большинства витаминов в современном рационе может достигать 30% [1], поэтому важно, чтобы ребенок получал эти питательные вещества из дополнительного источника, то есть витаминно-минеральных комплексов.
2. Многие родители считают, что витамины нужно принимать только зимой и ранней весной, в так называемый простудный период. **Практическая рекомендация: принимать витаминные комплексы следует круглый год, поскольку витаминов не хватает постоянно, а из пищи мы получаем в лучшем случае 2/3 необходимого количества.** Небольшой перерыв в приеме витаминов лучше делать летом — в наиболее благоприятный период для употребления свежих источников витаминов (овощей и фруктов).

S.V. Talashova, A.G. Khrykova, S.V. Onegin

Yaroslavl State Medical Academy

## Experience of on-line parents consulting on the questions of prophylaxis of vitamins deficiency in children and adolescents

The article summarizes an experience of on-line parents consulting on the questions of vitamins deficiency in children and adolescents. Authors give recommendations to pediatric specialists how to implement achieved knowledge into clinical practice. This kind of parents consulting forms proper understanding of health state of their children.

**Key words:** children, parents, vitamins deficiency, on-line consulting.



# Я ТОЧНО ЗНАЮ

«Достаточно помыться  
один раз летом,  
зимой не стоит  
делать это так часто»

Петр, будущий профессиональный пловец.



Витамины и минералы  
для успеха Вашего ребенка.

## Пиковит®

[www.krka.ru](http://www.krka.ru)



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

 Союз Педиатров России рекомендует

Пиковит сироп – рег.з. № П 013559/02 от 31.08.07 г.; Пиковит таблетки, покрытые оболочкой – рег.з. № П 013559/01 от 05.09.07 г.; Пиковит Д, таблетки, покрытые оболочкой – рег.з. № П 013771/01 от 07.12.07 г.; Пиковит Форте таблетки, покрытые оболочкой – рег.з. № П 013746/01 от 26.02.07 г.; Пиковит Пребиотик – БАД – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.11.3.У.1521.3.10 от 11.03.2010 г.; Пиковит Омега-3 – БАД – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.11.3.У.1519.3.08 от 11.03.2010 г.; Пиковит Комплекс – БАД – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.23.3.У.9999.11.08 от 27.11.2008 г.; Пиковит Плюс – БАД – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.25.3.У.10955.12.08 от 19.12.08 г.

Препарат отпускается в аптеках без рецепта врача. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

123022, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д.13, стр. 41, 5 этаж, стр. 43, 6 этаж. Тел.: (495) 739 6600. Факс: (495) 739 6601. E-mail: [info@krka.ru](mailto:info@krka.ru)



Но зимой и весной ребенку особенно не хватает аскорбиновой кислоты, витаминов группы В, а также минеральных веществ — йода, железа и кальция. Минимальный курс приема составляет 2–6 нед при обязательном соблюдении питьевого режима, то есть адекватного поступления жидкости в организм [2]. При необходимости (рекомендации врача) можно сделать перерыв. Регулярный прием поливитаминных препаратов и минеральных комплексов рекомендован в дозах, равных среднесуточным значениям потребления для каждого конкретного возраста ребенка. Компания КРКА специально разработала линейку витаминно-минеральных средств Пиковит, которые удобны в применении у детей различного возраста — от одного года до 14 лет (когда ребенок по дозировке витаминов приравнивается к взрослому). Так, например, Пиковит сироп предназначен для детей в возрасте 1 года, Пиковит комплекс — с 3 лет, Пиковит и Пиковит Д — с 4, Пиковит плюс — с 5, Пиковит форте — с 7 до 14 лет.

3. К сожалению, многие родители считают, что прием витаминов — это абсолютно бесполезная трата денег. **Научный факт: усвояемость витаминов из продуктов питания составляет 90–95%, но в действительности может не превышать 60%.** Так, например, суточную норму витамина С можно получить, выпив 2 стакана свежевыжатого апельсинового сока или 15 стаканов яблочного (что практически нереально) [3]. Именно поэтому — при заботливом отношении к малышу и его здоровью — удобнее использовать витаминно-минеральные комплексы.
4. Многие родители считают, что «натуральные» витамины намного полезнее «искусственных» — тех, которые продаются в аптеке. **Научно обоснованный факт: все витамины, выпускаемые фармацевтической промышленностью, полностью идентичны тем, что присутствуют в натуральных продуктах питания, как по химической структуре, так и биологической активности.** Витаминно-минеральные комплексы так же выделяют из природных источников или получают из природного сырья: например, витамины В<sub>2</sub> и В<sub>12</sub> получают в фармацевтическом производстве, как и в природе, за счет синтеза их микроорганизмами; витамин С делают из природного сахара — глюкозы; витамин Р выделяют из черноплодной рябины, софоры, кожуры цитрусовых и т.д. Соотношение ингредиентов в поливитаминных препаратах наиболее точно соответствует физиологическим потребностям человека, чего нельзя сказать о большинстве отдельно взятых продуктах [2]. Синтетические витамины, купленные в аптеке, прекрасно усваиваются, при этом организм затрачивает меньше усилий, чем при всасывании витаминов из продуктов питания (подтверждено многочисленными клиническими исследованиями). Так, компанией КРКА проведено контролируемое наблюдение безопасности и переносимости витаминного комплекса Пиковит сироп у детей с аллергическими заболеваниями (июнь–октябрь 2010 г.; Научный центр здоровья детей РАМН). В результате исследования установлено, что у подавляющего большинства детей (90%) уменьшились симптомы субклинической недостаточности

витаминов и улучшилось общее самочувствие, при этом изменений со стороны показателей клинического анализа крови не зарегистрировано [4].

5. Одним из основных заблуждений многих родителей считается следующее: в виде фармацевтических препаратов некоторые витамины несовместимы и оказывают взаиморазрушающим действием. **Житейский факт: в той пище, которую мы съедаем (за завтраком, обедом или ужином), присутствуют самые разные витамины, и мы не боимся, что они нейтрализуют друг друга в нашем организме. Не происходит этого и в современных витаминно-минеральных комплексах.** Правильное соединение витаминов и минералов в одной таблетке (драже), чтобы они не соприкасались друг с другом и не окислялись под воздействием воздуха, — задача фармакологической промышленности, и она с этим прекрасно справляется! Витамины так «упакованы» в пастилку или драже, что не окисляются, не разрушаются и сохраняют все полезные свойства. Процесс производства современных витаминно-минеральных комплексов высокотехнологичен: он гарантирует не только высокую чистоту, но и хорошую, строго контролируемую сохранность витаминов и минералов. Все позиции линейки витаминно-минеральных средств Пиковит относятся к высокотехнологичным: например, Пиковит форте производится с использованием технологии микрокапсулирования.
- Кроме того, следует заметить, что во многие современные поливитаминные комплексы входят витамины в коферментном варианте, то есть активированные (так же, как это происходит в нашем организме) [2]: например, витамин РР в линейке средств Пиковит входит не в виде никотиновой кислоты, часто дающей аллергические реакции, а в виде никотинамида — коферментной активированной формы витамина РР, аллергия на который встречается в 100 раз реже.
6. Родители, которые видят в витаминах универсальное и, что самое опасное, единственное средство от всех недугов, нуждаются в особой просветительской работе. **Разъяснение: витамины и минералы необходимы для гармоничного роста и развития человека, однако следует понимать, что при имеющихся серьезных заболеваниях у ребенка ему необходимо в первую очередь проводить специализированное лечение, а витаминотерапия при этом — только поддерживающее мероприятие.**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт online консультирования позволяет говорить о возможности взаимовыгодного использования интернет-ресурсов: врачи могут общаться во время приемов с более «продвинутыми» в отношении здоровья детей родителями, а родители — получают доступ к полезному ресурсу — источнику информации, позволяющему сформировать грамотное отношение к здоровью своих детей. Для удобства работы врачу-педиатру важно иметь точный краткий алгоритм консультирования родителей по вопросам профилактики витаминной недостаточности. В поддержку рекомендаций родителям следует выдавать информационную листовку и ссылку на сайт.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нормы физиологических потребностей для детей разного возраста в основных пищевых веществах и энергии. — М.: Минздрав РФ, 1991. — 24 с.
2. Громова О.А. Витаминные и минеральные препараты // Фармацевтический вестник. — 2003; 2: 16–18.
3. Спиричев В.Б. Сколько витаминов человеку надо? — М., 2000. — 236 с.
4. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М. и др. Коррекция витаминно-дефицитных состояний у детей с атопией // Педиатрическая фармакология. — 2011; 8 (1): 74–76.

С.С. Григорян, А.М. Иванова

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва

# Действие пидотимода на продукцию про- и противовоспалительных цитокинов *ex vivo*

## Контактная информация:

Григорян Седя Суменовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией индукторов интерферона ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздравсоцразвития России

Адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18, тел.: (499) 193-55-66, e-mail: grig-seda@yandex.ru

Статья поступила: 28.06.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

Пидотимод — пероральный иммуномодулятор, эффективность которого у детей с респираторными инфекциями обусловлена активацией различных звеньев иммунной системы. Представлены результаты исследования, в котором изучалось действие пидотимода на продукцию про- и противовоспалительных цитокинов лейкоцитами цельной крови часто болеющих детей (ЧБД). Исследования проводились *ex vivo* с использованием 15 образцов цельной крови ЧБД в возрасте 4 лет. Определяли показатели интерфероновый (ИФН) статуса, чувствительность к пидотимоду, содержание провоспалительных (ИФН  $\gamma$ , интерлейкин [ИЛ] 18) и противовоспалительных (ИЛ 4, 10) цитокинов до и после обработки образцов крови препаратом. Показано, что пидотимод *ex vivo* вызывал более чем 4-кратное повышение изначально сниженной продукции ИФН  $\gamma$  лейкоцитами цельной крови ЧБД (с  $11,5 \pm 3,4$  до  $51,8 \pm 8,3$  ед/мл), не влияя на продукцию ими ИФН  $\alpha$  ( $432 \pm 49$  и  $448 \pm 30$  ед/мл — до и после обработки образцов крови препаратом, соответственно). В цельной крови ЧБД *ex vivo* препарат стимулировал продукцию ИФН  $\gamma$ , содержание которого по сравнению со спонтанной его продукцией (без препарата) увеличивалось с  $2,3 \pm 0,9$  до  $11,8 \pm 1,6$  пкг/мл, соответственно. Стимуляция фитогемагглютинин-индуцированной продукции ИФН  $\gamma$  была менее выражена и в зависимости от срока экспозиции с препаратом увеличивалась в 1,5–2,5 раза по сравнению с индукцией синтеза ИФН  $\gamma$  в отсутствие препарата. Под действием препарата отмечено повышение уровня ИЛ 18 (спонтанного — с  $23,5 \pm 3,5$  до  $49,1 \pm 2,2$  пкг/мл, индуцированного — с  $34,2 \pm 2,4$  до  $47,8 \pm 4,4$  пкг/мл) и ИЛ 10 (с  $6,7 \pm 1,3$  до  $15,5 \pm 0,9$  пкг/мл и с  $20,6 \pm 1,2$  до  $42,7 \pm 2,5$  пкг/мл, соответственно). Параллельно с увеличением продукции провоспалительных цитокинов под действием пидотимода отмечалось снижение уровня ИЛ 4, как спонтанного, так и индуцированного, с  $2,6 \pm 0,8$  до  $0,5 \pm 0,2$  пкг/мл и с  $1,3 \pm 0,8$  до  $0,6 \pm 0,1$  пкг/мл, соответственно. Таким образом, пидотимод *ex vivo* стимулирует синтез ИФН  $\gamma$ , ИЛ 10 и 18, а также приводит к снижению уровня ИЛ 4. Указанные эффекты способствуют активации Th1 иммунного ответа организма.

**Ключевые слова:** часто болеющие дети, цитокины, пидотимод.

129

S.S. Grigoryan, A.M. Ivanova

N.F. Gamaleya Scientific Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow

## Effect of pidotimod on production of pro- and anti-inflammatory cytokines *ex vivo*

Pidotimod is per oral immunomodulator; its efficacy is conditioned by activation of different components of immune system. The efficacy of pidotimod was studied in frequently sick children; its influence on the production of pro- and anti-inflammatory cytokines with leucocytes in peripheral blood was evaluated. The study was performed *ex vivo* with 15 samples of peripheral blood of frequently sick children 4 years old. The rate of interferon (IFN) status, sensitivity to pidotimod, concentration of pro-inflammatory (IFN  $\gamma$ , Interleukin [IL] 18) and anti-inflammatory (IL 4, 10) cytokines were detected before and after processing the samples with the drug. Pidotimod *ex vivo* induced more than 4 times increase of initially low production of IFN  $\gamma$  with leucocytes of peripheral blood (from  $11.5 \pm 3.4$  to  $51.8 \pm 8.3$  U/ml). It did not influence the production of IFN  $\alpha$  ( $432 \pm 49$  and  $448 \pm 30$  U/ml — before and after processing the samples correspondingly). The drug stimulated production of IFN  $\gamma$  *ex vivo*; the concentration of IFN  $\gamma$  compared to its spontaneous production increased from  $2.3 \pm 0.9$  to  $11.8 \pm 1.6$  picogram/ml correspondingly. Stimulation of PGA-induced production of IFN  $\gamma$  was less expressed; it increased in correlation with the time of exposition 1.5–2.5 times higher compared to induction of IFN  $\gamma$  synthesis without the drug. The drug favored to increase of IL 18 level (spontaneous — from  $23.5 \pm 3.5$  to  $49.1 \pm 2.2$  pg/ml, induced — from  $34.2 \pm 2.4$  to  $47.8 \pm 4.4$  pg/ml) and IL 10 (from  $6.7 \pm 1.3$  to  $15.5 \pm 0.9$  pg/ml and from  $20.6 \pm 1.2$  to  $42.7 \pm 2.5$  pg/ml correspondingly). As the production of cytokines increased because of pidotimod, the level of IL 4 (as spontaneous, as induced one) decreased from  $2.6 \pm 0.8$  to  $0.5 \pm 0.2$  pg/ml correspondingly. Thus, pidotimod *ex vivo* stimulates the synthesis of IFN  $\gamma$ , IL 10 and 18 and decreases the level of IL 4. These effects favor to the activation of Th1 immune response of organism.

**Key words:** frequently sick children, cytokines, pidotimod.

Пидотимод — синтетическая дипептидная молекула, состоящая из 2 связанных иммуноактивных аминокислот: пироглутаминовой (5-оксипролин) и тиазолидин-карбоксилловой (тиопролин). Пидотимод является пероральным иммуномодулятором, один из немногих, отвечающий требованиям доказательной медицины и входящий в классификацию ВОЗ по показанию «иммунотерапия респираторных инфекций у детей».

Пидотимод детально изучен в доклинических исследованиях на моделях различных вирусных и бактериальных инфекций животных [1, 2] и в широкомасштабных международных контролируемых клинических и иммунологических исследованиях у детей и взрослых [3–5]. Исследования эффективности пидотимода выполнены и в различных регионах России на базе ведущих профильных медицинских университетов и центров здоровья с участием детей с рецидивирующими острыми респираторными заболеваниями [6–8].

В ряде научных публикаций, в том числе последних лет, было неоднократно показано, что фармакологическая активность пидотимода при различных формах инфекционной патологии опосредована его модулирующим действием как на врожденный, так и на адаптивный иммунный ответ. В основе этих эффектов — действие препарата на моноцитарно-макрофагальное звено иммунитета и активация основных антиген-представляющих дендритных клеток [9–11]. Вместе с тем участие пидотимода в направленной регуляции и коррекции Th1/Th2 иммунного ответа на различные инфекционные агенты остается малоизученным.

Цель исследования — изучить действие пидотимода в условиях *ex vivo* на продукцию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов лейкоцитами цельной крови часто болеющих детей (ЧБД).

Исследования проводились в лаборатории индукторов интерферона НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи (Москва) с использованием образцов цельной крови ЧБД в возрасте 4 лет, поступавших из различных медицинских центров Москвы.

В исследованиях *ex vivo* пидотимод (Имунорикс, Эбботт Продактс) применяли в дозе 100 мкг/мл, что соответствует разовой дозе препарата, применяемой в педиатрической практике. Действие препарата на продукцию про- и противовоспалительных цитокинов оценивали через 24 ч после его добавления к образцам цельной крови при  $t\ 37^{\circ}\text{C}$  в атмосфере с 5%  $\text{CO}_2$ . Полученные показатели сравнивали со спонтанной продукцией цитокинов без предобработки препаратом. Фитогемагглютинин (ФГА)-индуцированную продукцию цитокинов определяли в отсутствие пидотимода, при его введении одновременно с ФГА и после 30-минутной предобработки образцов крови препаратом и последующим введением ФГА.

Предварительно в образцах цельной крови ЧБД исследовали показатели интерферонового статуса и чувствительность лейкоцитов крови к пидотимоду по разработанной нами ранее методике [12, 13]. Интерфероновый статус анализировали по 4 основным показателям:

- уровню продукции лейкоцитами крови спонтанного ИФН  $\gamma$  *ex vivo* при отсутствии какой-либо дополнительной индукции;

- уровню продукции лейкоцитами крови ИФН  $\alpha$  *ex vivo* при его индукции эталонным индуктором ИФН  $\alpha$  — вирусом болезни Ньюкасла (источник: музей вирусов Института вирусологии);
- уровню продукции лейкоцитами крови ИФН  $\gamma$  *ex vivo* при его индукции эталонным индуктором — ФГА (Difco; США);
- количественному содержанию ИФН в сыворотке крови — уровню сывороточного ИФН.

Биологическую активность ИФН определяли общепринятым методом путем титрования в диплоидной культуре фибробластов эмбрионов человека. В качестве тест-вируса использовали вирус энцефаломиокардита мышей (ВЭМ). За единицу активности ИФН (ед/мл) принимали величину, обратную его максимальному разведению, задерживающему цитопатическое действие ВЭМ на 50%. Результаты цитопатического действия ВЭМ оценивали с помощью инвертированного микроскопа.

Продукцию провоспалительных (ИФН  $\gamma$ , интерлейкина [ИЛ] 18) и противовоспалительных (ИЛ 4, 10) цитокинов лейкоцитами цельной крови *ex vivo* определяли методом иммуноферментного анализа с помощью иммуноферментных тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) в 3 повторах по прилагаемым инструкциям. При исследовании синтеза цитокинов определяли:

- 1) уровень продукции ИФН  $\gamma$ , ИЛ 18, 4, 10 лейкоцитами цельной крови *ex vivo* в отсутствие (спонтанный) и присутствии препарата пидотимод;
- 2) уровень ФГА-индуцированного синтеза ИФН  $\gamma$ , ИЛ 18, 4, 10 лейкоцитами цельной крови *ex vivo* в отсутствие и присутствии препарата пидотимод.

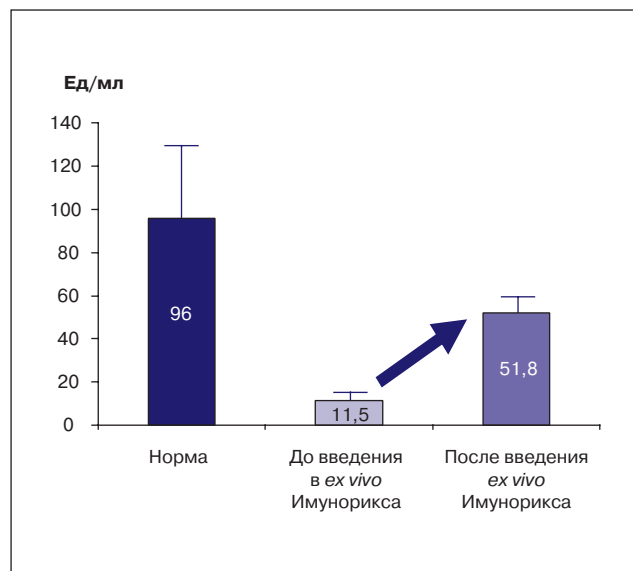
Обработка полученных данных выполнена с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). При описании количественных признаков использовали среднее арифметическое значение  $\pm$  стандартное отклонение.

Всего в исследовании проанализированы 15 образцов крови ЧБД. Со слов родителей, частые острые респираторные инфекции отмечались у 7 пациентов, ринит и ринофарингит — у 4, отит и фаринготонзиллит — по 2 случая каждого заболевания.

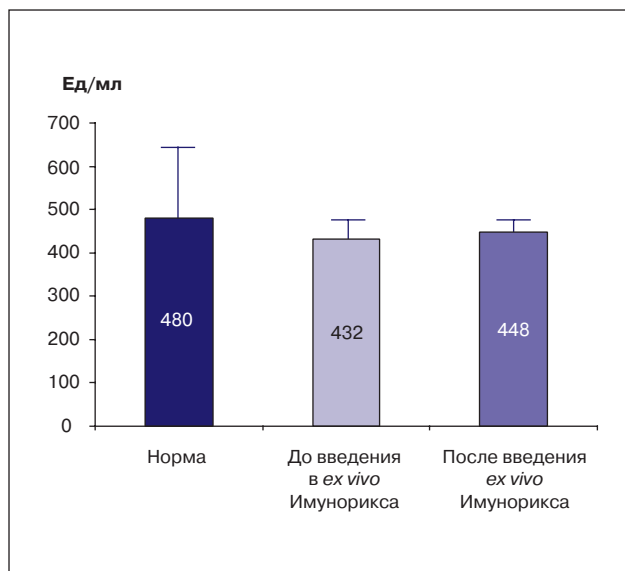
В исследовании *ex vivo* было установлено, что характерной особенностью ЧБД является низкая способность лейкоцитов крови продуцировать ИФН  $\gamma$ , средний уровень которого составил  $11,5 \pm 3,4$  ед/мл (при норме  $96,0 \pm 32$  ед/мл). ИФН  $\alpha$ -синтетическая способность лейкоцитов цельной крови ЧБД определялась в среднем на уровне  $432 \pm 49$  ед/мл (при норме  $480 \pm 160$  ед/мл) и достигала в ряде наблюдений уровня верхней границы возрастной физиологической нормы [13]. Введение пидотимода в цельную кровь детей в условиях *ex vivo* в дозе 100 мкг/мл вызывало более чем 4-кратное повышение уровня продукции ИФН  $\gamma$  — в среднем до  $51,2 \pm 8,3$  ед/мл (рис. 1) и повышение продукции спонтанного ИФН  $\gamma$  до  $12,3 \pm 0,1$  ед/мл. Вместе с тем уровень продукции лейкоцитами крови ИФН  $\alpha$  практически не изменялся (рис. 2).

Результаты проведенных исследований суммированы в табл. Показано, что пидотимод в цельной крови ЧБД *ex vivo* стимулирует продукцию ИФН  $\gamma$ , содержание кото-

**Рис. 1.** Влияние пидотимода в условиях *ex vivo* на синтез интерферона  $\gamma$  лейкоцитами цельной крови часто болеющих детей



**Рис. 2.** Влияние пидотимода в условиях *ex vivo* на синтез интерферона  $\alpha$  лейкоцитами цельной крови часто болеющих детей



рого по сравнению со спонтанной его продукцией без препарата увеличивается в 5 раз. Вместе с тем стимуляция индуцированной продукции ИФН  $\gamma$  с помощью ФГА приводила к менее выраженному ответу, интенсивность которого зависела от срока экспозиции с препаратом. В итоге было отмечено 1,5–2,5-кратное увеличение продукции ИФН  $\gamma$  по сравнению с индукцией этого цитокина в отсутствие препарата. Пидотимод вызывал менее значительное увеличение продукции ИЛ 18 лейкоцитами цельной крови ЧБД, уровень которого (спонтанного и индуцированного) превышал таковой без препарата только в 2 и 1,3 раза, соответственно.

Параллельно с увеличением продукции провоспалительных цитокинов под действием пидотимода происходило снижение продукции ИЛ 4, уровень которого, как спонтанный, так и индуцированный, снижался в 5 и 1,6–2,2 раза, соответственно. Вместе с тем спонтанный и индуцированный синтез другого противовоспалительного цитокина — ИЛ 10 под действием пидотимода *ex vivo* в цельной крови этих же детей повышался в среднем в 2 раза. Описанная закономерность повышения спонтанного и индуцированного синтеза ИФН  $\gamma$ , ИЛ 18, 10 и снижение синтеза ИЛ 4 определялась в пробах цельной крови: соответственно, 73 и 93, 67 и 87, 100 и 93, 93 и 87% ЧБД.

Особенностью интерферонового статуса ЧБД, образцы крови которых изучали в настоящем исследовании, явился низкий уровень продукции лейкоцитами крови ИФН  $\gamma$ , ключевого цитокина, характеризующего напряженность Th1-клеточного противовирусного иммунного ответа. Подобное состояние иммунной системы свидетельствует о снижении врожденной противовирусной и противoinфекционной резистентности ЧБД, способствует их повышенной восприимчивости к различным инфекционным агентам, повторному и затяжному течению заболеваний.

В условиях *ex vivo* пидотимод продемонстрировал корректирующее действие только на ослабленное ИФН  $\gamma$ -продуцирующее звено иммунной системы, не затрагивая процесса синтеза ИФН  $\alpha$ , что является показателем выраженной чувствительности лейкоцитов крови ЧБД к препарату пидотимод. Кроме того, пидотимод в условиях *ex vivo* повышал ИФН  $\gamma$ -продуцирующую способность лейкоцитов крови в среднем в 2 раза, вызывая, кроме того, 5-кратную стимуляцию образования ИФН  $\gamma$ , источником которого, как известно, являются НК клетки, дендритные клетки, CD4+ и CD8+ лимфоциты. Повышение под действием препарата уровня продукции другого провоспалительного цитокина —

**Таблица.** Спонтанная и индуцированная продукция про- и противовоспалительных цитокинов лейкоцитами цельной крови часто болеющих детей ( $n = 15$ ) под действием пидотимода (100 мкг/мл)

Цитокин, пкг/мл	Спонтанный	+ пидотимод	+ ФГА	ФГА + пидотимод	Пидотимод (30 мин) + ФГА
ИФН $\gamma$	2,3 $\pm$ 0,9	11,8 $\pm$ 1,6	32,2 $\pm$ 1,2	48,2 $\pm$ 2,1	80,9 $\pm$ 2,0
ИЛ 18	23,5 $\pm$ 3,5	49,1 $\pm$ 2,2	34,2 $\pm$ 2,4	39,8 $\pm$ 3,2	47,8 $\pm$ 4,4
ИЛ 4	2,6 $\pm$ 0,8	0,5 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,8	0,8 $\pm$ 0,6	0,6 $\pm$ 0,1
ИЛ 10	6,7 $\pm$ 1,3	15,5 $\pm$ 0,9	20,6 $\pm$ 1,2	39,8 $\pm$ 2,9	42,7 $\pm$ 2,5

Примечание. ФГА — фитогемагглютинин; ИФН — интерферон; ИЛ — интерлейкин.



ИЛ 18 свидетельствует об активации под действием пидотимода Th1-связанного противовирусного иммунного ответа и повышении резистентности организма в целом [14, 15].

Наряду со стимуляцией продукции Th1 цитокинов — ИФН  $\gamma$  и ИЛ 18 пидотимод в условиях *ex vivo* подавляет продукцию ключевого противовоспалительного цитокина — ИЛ 4, источником которого являются преимущественно Th2 лимфоциты. Этот результат указывает на то, что суммарный эффект при назначении пидотимода ЧБД выражается в стимуляции Th1 (противовирусного) и подавлении Th2 (аллергического) иммунных ответов.

Однако, под влиянием пидотимода в образцах цельной крови ЧБД было зафиксировано увеличение синтеза противовоспалительного цитокина — ИЛ 10, источником которого в основном являются Т-регуляторные и В лимфоциты, NK и дендритные клетки, моноциты, макрофаги и тучные клетки. Являясь ключевым регуляторным цитокином Th1 и Th2 эффекторных звеньев иммунных ответов, ИЛ 10 подавляет экспрессию большинства провоспалительных цитокинов и опосредует толерантность к аллергенам [16]. Стимуляция синтеза ИЛ 10, как показали наши исследования, ограничивает и предупреждает

гиперпродукцию провоспалительных цитокинов ИФН  $\gamma$  и ИЛ 18, т.е. оказывает, с одной стороны, противовоспалительное действие, с другой — препятствует развитию изначально имеющихся в анамнезе возможных аллергических синдромов.

### Заключение

У ЧБД независимо от клинических проявлений заболевания определяется недостаточная функциональная активность ИФН  $\gamma$ , которая частично компенсируется сохранением активности ИФН  $\alpha$  на уровне возрастной физиологической нормы. В условиях *ex vivo* пидотимод восстанавливает исходно низкую продукцию ИФН  $\gamma$ , практически влияя на уровень ИФН  $\alpha$ , что характеризует модулирующее действие препарата на систему ИФН, обеспечивающую врожденную резистентность к различным инфекционным агентам. Повышение под действием пидотимода концентрации в крови не только ИФН  $\gamma$ , но и ИЛ 18 (спонтанного и индуцированного) происходит на фоне снижения синтеза ИЛ 4 и повышения ИЛ 10. Полученные результаты являются научным обоснованием целесообразности применения препарата Имунорикс при различных формах патологии у ЧБД.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Coppi G., Falcone A., Manzardo S. Protective effects of pidotimod against experimental bacterial infections in mice // *Arzneim. Forsch. Drug. Res.* — 1994; 44: 1417–1421.
2. Dianzani C., Colangelo D., Tonso E. et al. In vivo antiviral effects of pidotimod // *Arzneim. Forsch. Drug. Res.* — 1994; 44: 1431–1433.
3. Caramia G., Clemente E., Solli R. et al. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children // *Arzneim. Forsch. Drug. Res.* — 1994; 44: 1480–1484.
4. Carredu P., Venturosi V., Corsini A. Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in pediatric patients // *Arzneim. Forsch. Drug. Res.* — 1994; 44: 1485–1489.
5. Aivasis V., Hatzimichail A., Papachristou A. et al. Clinical evaluation and changes of the respiratory epithelium function after administration of pidotimod in children with recurrent respiratory tract infections // *Minerva. Pediatr.* — 2002; 54: 345–349.
6. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Бевза С.Л. Применение препарата пидотимод при острой респираторной инфекции у часто болеющих детей // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009; 8 (2): 21–27.
7. Намазова-Баранова Л.С., Харит С.М., Тузанкина И.А. и др. Результаты многоцентрового исследования применения препарата пидотимод для профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010; 9 (2): 40–44.
8. Сорока Н.Д. Повторные респираторные заболевания в детском возрасте: иммунотерапия с помощью препарата пидотимод (Имунорикс) // *Consilium Medicum (Педиатрия).* — 2010; 3: 88–92.
9. Benetti G.P., Fugazza L., Stamba B.M. et al. Ex vivo evaluation of pidotimod activity on cell-mediated immunity // *Arzneim. Forsch. Drug. Res.* — 2004; 44: 1476–1479.
10. Aw D., Silva A.B., Palmer D.B. Immunosenescence emerging challenge for an aging population // *Immunology.* — 2007; 120: 435–446.
11. Giagulli C., Noerber M., Avolio M. et al. Pidotimod promotes functional maturation of dendritic cells and displays adjuvant properties at the nasal mucosa level // *Inter. Immunopharm.* — 2009; 9: 1366–1373.
12. Григорян С.С., Майоров И.А., Иванова А.М., Ершов Ф.И. Оценка интерферонов статуса людей по пробам цельной крови // *Вопросы вирусологии.* — 1988; 4: 433–436.
13. Григорян С.С., Арутюнян Р.А. Способ определения индивидуальной чувствительности лейкоцитов крови людей к лекарственному препарату. Патент РФ 2009 г. № 2324705.
14. Schoenborn J.R., Wilson C.B. Regulation of interferon gamma during innate and adaptive immune responses // *Adv. Immunol.* — 2007; 96: 41–101.
15. Nakanishi K., Yoshimoto T., Tsutsui H., Okamura H. Interleukin 18 is unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses // *Cytokine Growth Factors Rev.* — 2001; 12 (1): 53–72.
16. Meiler F., Zumkehr J., Klunger S. et al. In vivo switch to IL 10 secreting T-regulatory cells in high dose allergen // *J. Exp. Med.* — 2008; 205: 2887–2898.

**А.И. Хавкин, О.Н. Комарова**

Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии

# Принципы диетотерапии кишечных колик у детей раннего возраста

**Контактная информация:**

Комарова Оксана Николаевна, кандидат медицинских наук, врач диетолог-гастроэнтеролог МНИИ педиатрии и детской хирургии

**Адрес:** 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, **тел.:** (495) 487-46-81, **e-mail:** komarovadoc@yandex.ru**Статья поступила:** 19.07.2011 г., **принята к печати:** 22.08.2011 г.

Лечебное питание считается основой терапии функциональных кишечных колик у детей первых месяцев жизни, находящихся на смешанном и искусственном вскармливании. В статье приведены результаты научных исследований и охарактеризован дифференцированный подход к назначению лечебного питания при кишечных коликах, компонентами которого являются расщепленный белок, пониженное содержание лактозы, структурированный жир, пробиотическая культура.

**Ключевые слова:** дети первых месяцев жизни, кишечные колики, лечебное питание, гидролизированный белок,  $\beta$ -пальмитиновая кислота.

**133**

Наиболее частой причиной беспокойства детей первых месяцев жизни является дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — проявления адаптации пищеварительной системы к внеутробному существованию. Среди дисфункций ЖКТ коррекция функциональных кишечных колик остается особенно актуальной.

Что такое колики? Дословно с греческого *colicos* означает «боль в толстой кишке». По данным Римского консенсуса III (Классификация функциональных расстройств системы пищеварения, 2006; категория G: «Функциональные расстройства: новорожденные и дети младшего возраста»), колики — это приступообразные боли в животе, вызывающие дискомфорт, чувство распирания или сдавливания в брюшной полости. Пароксизмы раздражения, беспокойства или плача начинаются и прекращаются без очевидной причины. Такие эпизоды продолжаются 3 или более часов в день (причем не обязательно 3 часа подряд: указанное время суммируется в течение дня); имеют место, по крайней мере, 3 дня в неделю, не менее 1 недели. При этом

какой-либо несостоятельности со стороны ЖКТ, а также других органов и систем не развивается. Диагностируют колики функционального происхождения чаще в возрасте от 1 до 4 мес жизни ребенка.

В развитии болевого синдрома при кишечных коликах выделяют несколько механизмов:

- повышенное газонаполнение кишечника на фоне кормления или в процессе переваривания пищи;
- спазм участков кишечника в связи с незрелостью регуляции сокращений различных его участков;
- напряженность процессов пищеварения из-за резкого перехода с плацентарного, по сути парентерального, питания на энтеральное (молоком или смесями) в условиях физиологической незрелости ЖКТ и максимальной функциональной нагрузки на кишечник, связанной с нарастающим объемом питания [1–3].

При этом степень тяжести кишечных колик может быть различной и зависит от средней продолжительности болевого приступа (плача) и числа эпизодов плача в течение дня (табл. 1) [4].

**A.I. Khavkin, O.N. Komarova**

Moscow Scientific Institute of Pediatrics and Children's Surgery

## Principles of dietotherapy of intestinal colics in infants

Dietotherapy is the basis of intestinal colics treatment in infants who have combined and artificial feeding. The article presents results of scientific studies and characterizes differentiated approach to the administration of dietotherapy for the treatment of intestinal colics. The components of the diet are: decomposed protein, decreased concentration of lactose, structured fat and probiotic culture.

**Key words:** infants, intestinal colics, dietotherapy, hydrolyzed protein,  $\beta$ -palmitic acid.

Таблица 1. Характеристика степени тяжести кишечных колик [4]

Степень тяжести	Средняя продолжительность болевого приступа (плача)	Число эпизодов в течение дня
I степень — легкая, отсутствие кишечных колик	до 60 мин	1–3 раза
II степень — тяжелая, кишечные колики	> 1 ч	> 4 раз

Кишечные колики считаются полиэтиологичным состоянием. Анализируя их возникновение, необходимо оценить психологическое состояние, питание матери, а также технику и характер вскармливания ребенка. Так, в широкомасштабном исследовании N. Crowcroft и соавт. у 76747 детей, показана значительная роль в развитии кишечных колик взаимоотношений между матерью и ребенком, т.е. кишечные колики в большей степени рассмотрены как социальный феномен, нежели соматический [5]. При грудном вскармливании нарушение рациона питания матери (например, употребление продуктов, вызывающих повышенное газообразование: цельное коровье молоко, виноград, бобовые и др., а также острые, пряные продукты) способно провоцировать или усиливать детские колики [6, 7].

Неправильная техника кормления приводит, с одной стороны, к неадекватному обеспечению ребенка основными пищевыми веществами, с другой стороны, способствует коликам. Как известно, состав «переднего» и «заднего» материнского молока отличается по содержанию жиров и углеводов (в частности, лактозы). Во время кормления ребенка, при его быстром переключении от одной груди к другой, малыш недополучает жирное («заднее») молоко, обеспечивающее чувство насыщения. В результате чувство голода возникает быстрее, и ребенок начинает чаще просить грудь. Последующее «жадное» поглощение молока может привести к срыгиванию. Из-за относительно низкого уровня жиров «переднего» молока желудок быстро опорожняется, и большое количество лактозы (основного углевода молока) одновременно поступает в кишечник. Поэтому собственный фермент — лактаза может не справиться с таким обилием молочного сахара (лактозы) за короткое время, что приведет к непереносимости (недостаточности) лактазы: плачу, раздражительности на фоне скопления газов, водянистому с зеленоватыми прожилками стула. Подобная картина может наблюдаться даже во время кормления. По мнению J. Newman, у таких детей нет лактазной недостаточности, а возникающие проблемы связаны с неправильной техникой грудного вскармливания [8]. По этой причине нет необходимости назначать ребенку ферментные препараты, а тем более переводить на искусственное низко- или безлактозное питание. Важно правильно разъяснить кормящей матери технику грудного вскармливания и его преимущества, поскольку именно грудное молоко помогает созреванию ферментной системы ЖКТ ребенка.

Нередко родители и сами врачи обвиняют в развитии колик детскую смесь, которую получает ребенок при искусственном вскармливании, в связи с чем малышу приходится подбирать адаптированное питание. При частой смене смесей ситуация усугубляется и становится первопричиной развития колик [8].

Причины возникновения кишечных колик у младенцев продолжают изучать, что, возможно, в дальнейшем приведет к новым подходам в коррекции данного состояния. Так, F. Savino и соавт. отметили повышенный уровень мотилина и грелина в крови у младенцев, имеющих

кишечные колики. Указанные гастроинтестинальные гормоны способствуют усилению спастических сокращений и перистальтики кишечника, вызывая боль [9].

На фоне нарушенной функции ЖКТ могут развиваться дисбиотические нарушения. Кишечная микрофлора ускоряет транзит химуса по тонкой кишке с помощью продуцируемых ею короткоцепочечных жирных кислот и стимуляции образования холецистокинина. Кишечная микрофлора участвует в метаболизме желчных кислот, поступающих в толстую кишку. В результате снижается порог ответа гладкой мускулатуры слепой кишки на химическую стимуляцию, что приводит к стимуляции кишечного транзита. Кроме того, результатом роста бактериальной биомассы является увеличение объема каловых масс, что также способствует лучшему транзиту химуса по кишке.

Изменение состава кишечной микробиоты влечет за собой нарушение состава кишечных газов с выработкой токсичных сернистых газов — метантиола и сульфида водорода, а также спектра короткоцепочечных жирных кислот. Однако в литературе нет доказательных данных о сопоставлении выраженных нарушений микробиоты и значимости факторов, влияющих на его становление и тяжесть кишечных колик. Некоторыми исследователями предприняты попытки определения различий в составе кишечной микробиоты у детей с коликами и без них. Так, F. Savino и соавт. получил достоверные данные, выделив *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus lactis* у младенцев с коликами, тогда как *Lactobacillus acidophilus* были обнаружены у здоровых детей [10]. Исследователи заключают, что нарушение баланса между различными видами *Lactobacilli* у младенцев с коликами могут провоцировать болевые приступы. Кроме того, обнаружено значимое увеличение колиформных бактерий, особенно *Escherichia coli*, у младенцев с коликами. Таким образом, изменение состава кишечной микробиоты может оказывать влияние на патогенез младенческих колик [10]. Однако практически у всех детей первых месяцев жизни имеются дисбиотические отклонения в кишечнике от условной нормы, что отражает постепенное становление микробиоценоза ребенка. Коррекция данного состояния путем назначения пре- или пробиотиков, фагов, антибиотиков и ферментов является нецелесообразной, что доказывается абсолютным отсутствием эффекта от подобной терапии [11].

J. Rhoads и соавт. у большинства младенцев с коликами была обнаружена *Klebsiella pneumoniae* и высокий уровень кальпротектина, среднее значение которого было вдвое выше, по сравнению с таковым у детей контрольной группы [12]. Авторы задают вопрос: измененная кишечная флора — причина колик или результат воспаления кишки? Но не стоит забывать, что выявление высокого уровня кальпротектина говорит о воспалении в кишке, и в этой ситуации речь не идет о функциональном характере колик. При продолжительных кишечных коликах с выраженным болевым синдромом, протекающих с нарушением состояния здоровья ребенка, отсутствием или замедлением нарастания массы тела,

неэффективностью проводимой терапии, следует проанализировать ряд факторов и исключить поражение нервной системы (травму шейного отдела позвоночника, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС), ферментопатии, муковисцидоз, целиакию, тяжелое нарушение микрофлоры кишечника (на фоне длительной антибактериальной терапии, кишечной инфекции и др.), анатомические нарушения кишечника, аллергию.

При лечении кишечных колик следует придерживаться ступенчатого принципа с переходом от простого к более сложному. Первоначальные усилия должны быть направлены на выработку и выполнение определенных режимных мероприятий и прежде всего нормализацию психологического климата в семье и, как следствие, снижение уровня тревожности матери. Врачу необходимо провести беседу об основных положениях техники прикладывания к груди:

- живот младенца прижат к животу матери;
- шея и туловище ребенка находятся на одной линии;
- сосок матери правильно захвачен ртом младенца;
- продолжительность кормления не менее 30 мин;
- кормление проводится по требованию малыша;
- после кормления ребенок находится в наклонном положении (под углом 45°, животом вниз) в течение 10–15 мин.

В беседе необходимо осветить вопросы правильного питания кормящей матери и провести грамотную коррекцию рациона; разъяснить технику поэтапного снятия остроты боли в момент колики и принципы медикаментозной терапии. Ребенку, находящемуся на смешанном и искусственном вскармливании, требуется грамотный подбор смеси. И, конечно, диетотерапия — основное звено в терапии кишечных колик.

Лечебное питание при коликах решает основные задачи диетотерапии:

- эффективное пищеварение;
- нормализация перистальтики кишечника;
- уменьшение газообразования;
- уменьшение болевого синдрома;
- нормализация дефекации.

В патогенезе кишечных колик повышенное внимание уделяется незрелости ферментной системы ребенка первых месяцев жизни, что приводит к неполному расщеплению основных пищевых веществ и, как следствие, более выраженным клиническим проявлениям (в первую очередь — метеоризму, который способствует возникновению колики). Таким образом, детей с кишечными коликами, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании, необходимо обеспечить питанием, компоненты которого адаптированы к незрелой ферментной системе ребенка. Особенно это касается детей с повышенным газообразованием.

### Белковый компонент питания

Созревание ферментов, участвующих в переваривании белков, у детей раннего возраста происходит постепенно. Так, для новорожденных детей характерна недостаточная

секреция пепсина. Более того, его активность в 5 раз ниже, чем у взрослых; у доношенных новорожденных отмечается с рождения до 2 мес жизни и достигает активности взрослого человека к 6 мес жизни. При грудном вскармливании процесс протеолиза затруднен также и вследствие присутствия в грудном молоке лактоферрина и секреторного иммуноглобулина (Ig) A — высокогликозилированных форм белка.

Как известно, денатурированные белки пищи в полости тонкой кишки подвергаются действию протеолитических ферментов — трипсина, химо tripsина, эластазы, карбоксипептидазы, которые вырабатываются поджелудочной железой. Протеолитическая активность трипсина до 3 мес жизни низкая и возрастает у детей к 2-летнему возрасту. Активность энтеро пептидазы ниже в 4 раза при рождении, изменения происходят лишь к 1 году жизни ребенка. Активность эластазы возрастает к 2 годам и становится равной уровню взрослого человека. В результате расщепления белков образуются олигопептиды, и конечный протеолиз происходит на мембране энтероцитов при участии пептидаз щеточной каймы. Активность дипептидаз не меняется с возрастом, тогда как активность аминопептидаз, наоборот, с возрастом увеличивается.

Таким образом, низкая активность ферментов у детей способствует неэффективному пищеварению, стимулирует протеолитическую микрофлору, образование изоформ короткоцепочечных жирных кислот, а также связана с риском развития аллергии или непереносимости белков коровьего молока. По данным M. Kalliomäki и соавт., атопия взаимосвязана с симптомами колик у грудных детей [13]. Известно также, что выработка IgE в слизистой тощей кишки у детей с коликами повышается при контакте с белками коровьего молока.

В исследовании с участием двух групп детей, имеющих атопические проявления и здоровых (всего  $n = 116$ ), оценивались такие маркеры, как раздражительность, стрессовое состояние ребенка и родителей, тип плача (табл. 2) [13]. Полученные результаты показали, что у детей с атопией период раздражительности был выше и составлял 72 мин в день по сравнению с детьми без атопии (41 мин;  $p = 0,02$ ). Общая длительность эпизодов стресса была выше в случаях атопии: 89 мин по сравнению с 89 у здоровых детей ( $p = 0,06$ ). Коликоподобный плач продолжался до 5 мин у детей с атопией, тогда как отсутствовал у здоровых грудничков ( $p = 0,04$ ). Таким образом, колики могут рассматриваться в качестве маркера атопии [13]. В такой ситуации, по мнению J. Castro-Rodríguez, с целью снижения антигенной стимуляции кишечника ребенка рекомендуется замена классической смеси на гипоаллергенную формулу [14], которая уменьшает продолжительность плача более чем на 25% [15].

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование P. Lucassen и соавт. показало уменьшение длительности плача более чем на 47 мин у детей в возрасте менее 6 мес, получавших смесь на основе гидролизированных сывороточных белков, по сравнению с группой, употреблявшей классическую формулу [16].

Таблица 2. Обоснование применения гидролизованного белка в смеси [13]

Маркеры	Дети без атопии	Дети с атопией
Период раздражительности, мин/день	41	72
Длительность эпизодов стресса, мин/день	89	115
Длительность коликоподобного плача, мин/день	0	5



По данным S. Sicherer, кишечные колики отмечаются у 44% детей с аллергией к белкам коровьего молока [17], что является показанием к назначению гипоаллергенного рациона питания матери (при грудном или смешанном вскармливании) и смеси с полностью гидролизованным белковым компонентом (при искусственном вскармливании). При наличии риска развития аллергии к белкам коровьего молока у детей с коликами необходимо назначение частично гидролизованной смеси.

#### Углеводный компонент питания

Углеводы грудного молока или молочных смесей обеспечивают около 40% энергетической ценности рациона новорожденных. В рационе питания детей раннего возраста должно быть достаточное содержание углеводов, так как при их недостатке на энергетические процессы в организме расходуются белки, что недопустимо. Основным углеводом грудного молока является лактоза, которая содержится так же, как и в стандартных молочных смесях, в количестве 6–7 г на 100 мл продукта. Лактоза необходима детскому организму, поскольку:

- стимулирует выработку собственной лактазы;
- участвует в синтезе церебролактозидов;
- снижает риск возникновения анемии и рахита благодаря лучшему усвоению кальция и магния;
- необходима для синтеза витаминов группы В и галактозы;
- стимулирует рост нормальной флоры толстого кишечника.

Ферментативную незрелость (в частности, лактазы) в редких случаях можно рассматривать как причину колик. Считается, что функциональная транзиторная лактазная недостаточность связана со сниженной активностью лактазы и чаще встречается у недоношенных и новорожденных с морфофункциональной незрелостью. Некоторые исследования показывают, что изменение состава смесей посредством модификации белков и снижения содержания лактозы позволяет сократить длительность плача и уменьшить газообразование у грудничков, страдающих коликами [18].

Обоснование уменьшения содержания лактозы подкреплялось, помимо улучшения клинических данных, результатами дыхательного теста, путем определения водорода в выдыхаемом воздухе. Так, изучалось влияние лактозы в смеси для грудничков или грудного молока на колики в грудном возрасте. Через 6 нед от дебюта колик у детей отмечалась положительная реакция на дыхательный тест по сравнению с группой детей без колик (78 против 36%). Данное различие определялось также в 3-месячном возрасте, когда у 89% детей с коликами отмечался положительный дыхательный тест, а у детей без колик — лишь в 45% случаев (табл. 3) [19].

При замене классической смеси для грудных детей на предварительно инкубированную с лактазой плач детей и выработка водорода в кишечнике у детей с коликами снижались на 45% [20]. По данным других исследователей, при назначении детям с коликами смеси со сниженным содержанием лактозы уменьшалась

их раздражительность, а также снижалась экскреция водорода по сравнению с показателем в начале исследования [18].

В низколактозных смесях содержание лактозы — от 0,9 до 1,33 г/100 мл, в безлактозных смесях — 0 г. При искусственном вскармливании ребенку следует подбирать смесь с максимальным количеством лактозы, которое переносит пациент, не допуская появления клинической симптоматики.

Таким образом, существует доказательство необходимости ограничения содержания лактозы в питании у детей с коликами, но полное исключение лактозы из рациона нецелесообразно.

#### Жировой компонент питания

В классической искусственной смеси происходит частичная или полная замена жира коровьего молока на смесь природных растительных масел (подсолнечного, кукурузного, соевого, кокосового, пальмового и др.) для максимального сходства с составом жиров грудного молока. Жировой компонент детской смеси, рекомендованной при коликах, модифицируется по следующим направлениям:

- дополнение среднецепочечными триглицеридами;
- введение в состав масел с минимальным содержанием пальмитиновой кислоты;
- изменение положения пальмитиновой кислоты в молекуле глицерола.

Как известно, основным ферментом, расщепляющим жировой компонент рациона питания, у взрослого человека является панкреатическая липаза. Вместе с тем у ребенка первого полугодия жизни панкреатическая липаза неактивна, и липолиз происходит в основном в желудке с участием лингвальной и желудочной липазы, а также липазы грудного молока. Желудочная липаза способна гидролизовать среднецепочечные триглицериды, которые не нуждаются в эмульгировании и всасываются в кровеносные сосуды системы воротной вены, являясь легкодоступным источником энергии. Более того, среднецепочечные триглицериды сами обладают свойствами эмульгаторов, поэтому смеси с их содержанием можно с эффективностью использовать при диетотерапии кишечных колик у детей.

Известно, что различия в расположении позиций пальмитиновой кислоты в молекуле глицерола играют важную роль в процессе поглощения, всасывания и метаболизма жиров. Так, в грудном молоке до 70% пальмитиновой кислоты находится в положении sn-2, тогда как ненасыщенные жирные кислоты — в положениях sn-1 и sn-3 (рис. 1, 2). После усвоения ненасыщенные жирные кислоты быстро всасываются в стенки кишечника и попадают в кровоток. То же самое происходит и с пальмитиновой кислотой, которая остается прикрепленной к структурному остову и хорошо всасывается в таком положении. В коровьем молоке и большей части классических детских смесей 80% пальмитиновой кислоты находится в положении sn-1 и sn-3 (см. рис. 1). Жирные кислоты, находящиеся в положении sn-2, адсорбируются, тогда

**Таблица 3.** Результаты определения водорода в выдыхаемом воздухе у здоровых детей и детей с коликами [19]

Показатель	Дети без колик, %	Дети с коликами, %
Через 6 нед от дебюта колик	36	78
В 3 мес жизни	45	89

# Celia Anti-Colic

Молочная смесь  
от французского  
эксперта  
в детском питании



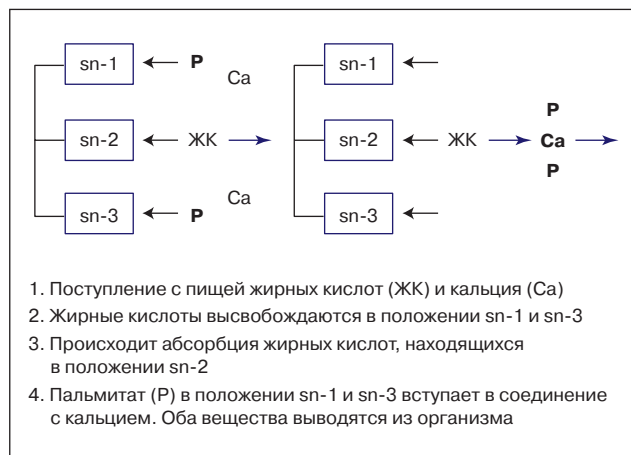
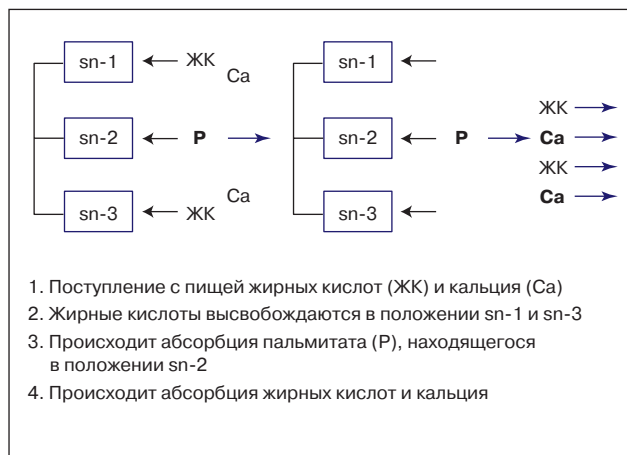
Исследовательский центр Celia® разработал специальную смесь Celia® Anti-Colic для малышей в возрасте от 0 до 12 месяцев, у которых наблюдаются колики, запоры и вздутие живота. Смесь обладает лечебно-профилактическим действием благодаря таким компонентам, как:

- **ГИДРОЛИЗОВАННЫЙ БЕЛОК** в сочетании с пониженным содержанием лактозы обеспечивает легкое усвоение смеси. В результате предупреждается газообразование и сокращаются проявления кишечных колик.
- **УНИКАЛЬНЫЕ СТРУКТУРИРОВАННЫЕ ЛИПИДЫ** улучшают работу кишечника и способствуют формированию мягкого стула.
- **БИФИДОБАКТЕРИИ** восстанавливают микрофлору кишечника, тем самым обеспечивая комфортное пищеварение и защиту от инфекций.



Важно! Лучшим питанием для детей раннего возраста является грудное молоко. Перед тем как принять решение об искусственном вскармливании, проконсультируйтесь с врачом.

Телефон горячей линии: 8 (800) 200-39-93. Узнайте больше на [www.celia.ru](http://www.celia.ru)

**Рис. 1.** Пальмитат в положении sn-1 и sn-3**Рис. 2.** Пальмитат в положении sn-2

как пальмитат в положении sn-1 и sn-3 вступает в соединение с кальцием. В результате оба вещества выводятся из организма (см. рис. 1). Недостаточная абсорбция β-пальмитиновой кислоты приводит к снижению энергетической ценности рациона питания ребенка. Свободные жирные кислоты вступают в соединение с кальцием, затрудняя его всасывание в кровоток и препятствуя нормальному развитию костного скелета, а избыточное выведение кальция через кишечник ухудшает консистенцию стула, способствуя запорам и коликам.

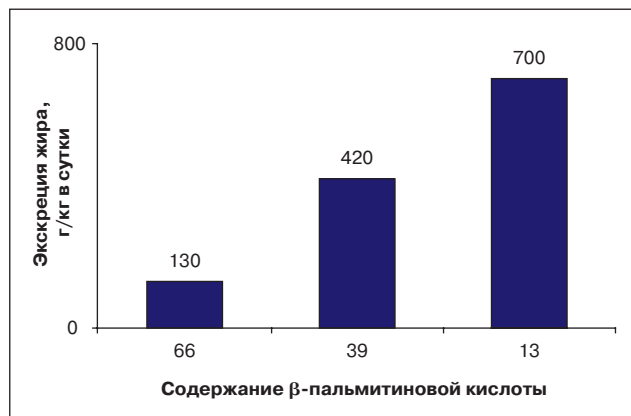
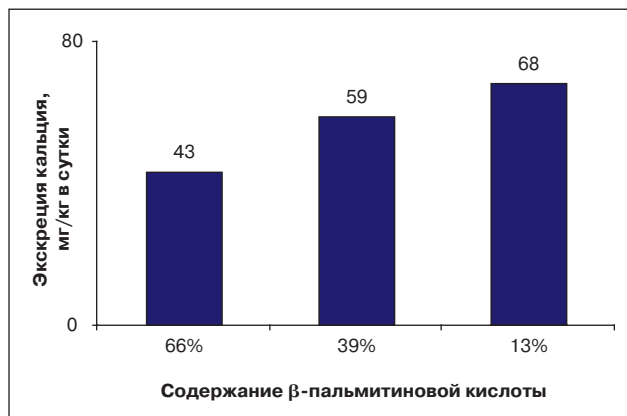
Для предотвращения такой ситуации производители детского питания предлагают модифицировать жировой компонент смеси двумя способами: 1) изменить композицию масел таким образом, чтобы содержание пальмитиновой кислоты было минимальным; 2) изменить положение пальмитиновой кислоты в молекуле глицерола в sn-2, что позволит беспрепятственно адсорбироваться пальмитату и высвободиться жирным кислотам в положении sn-1 и sn-3. Это обеспечит полноценную абсорбцию жирных кислот и кальция (см. рис. 2). Технология получения пальмитата в положении sn-2 является запатентованной и получила название Бетапол.

Исследования на животных и новорожденных подтвердили, что все жирные кислоты, содержащиеся в Бетапол, включая пальмитиновую кислоту, попадают в кровоток и хорошо всасываются, и лишь незначительное их

количество выводится с калом. Бетапол с более высоким содержанием пальмитиновой кислоты в положении sn-2 способствует низкому выведению жиров и кальция (рис. 3, 4). В связи с абсорбцией большого количества жирных кислот значительно усиливается абсорбция поступившего с пищей кальция и уменьшается количество кальция, выводимого с калом, что, в свою очередь, устраняет запоры и повышает минеральную плотность костей. В ходе исследования младенцев, потребляющих Бетапол, отмечалась повышенная абсорбция кальция, более низкие концентрации минерала в кале, стул более мягкой консистенции, большая частота дефекаций по сравнению с младенцами, получающими обычные смеси. Консистенция стула и минеральная плотность костной ткани были сопоставимы у младенцев, получающих Бетапол и грудное вскармливание, по сравнению с детьми, получающими классические смеси [21, 22]. Таким образом, смеси, содержащие Бетапол, способствуют лучшему усвоению жира и всасыванию кальция и, как следствие, снижению вероятности запоров и кишечных колик; рекомендованы к применению при данных состояниях.

#### Влияние пробиотических штаммов бактерий

Положительное влияние на уменьшение клинических проявлений кишечных колик могут оказывать пробио-

**Рис. 3.** Экскреция жира у детей, получающих смеси с разным содержанием β-пальмитиновой кислоты [21]**Рис. 4.** Экскреция кальция у детей, получающих смеси с разным содержанием β-пальмитиновой кислоты [21]

тические штаммы бактерий. Так, рабочая группа AFSSA (Французское агентство по безопасности пищевых продуктов) по вскармливанию младенцев докладывает о положительном влиянии отдельных пробиотиков на частоту и консистенцию стула у младенцев и детей младшего возраста [23]. Более того, по данным F. Campeotto и соавт., раннее назначение пробиотика оказывает стимулирующее влияние на формирование эффективной барьерной флоры и/или корректирует состояние иммунной системы [24]. Так, *Bifidobacterium lactis* (штамм BB12) ферментирует непереваренные элементы, в частности лактозу и слизь [25]. Добавление BB12 ( $10^8$  КОЕ/г) в классическую рецептуру снижает процентную долю детей со стулом твердой консистенции и повышает долю детей с мягким стулом, участвуя, таким образом, в нормализации кишечного транзита [23]. BB12 вырабатывает молочную кислоту, которая «закисляет» кишечное содержимое и предотвращает пролиферацию патогенных бактерий, снижая развитие эпизодов диареи [26].

В заключение следует отметить, что наряду с медикаментозной терапией кишечных колик важен взвешенный дифференцированный подход к назначению лечебного

питания. Компонентами лечебного питания при коликах являются:

- расщепленный белок;
- пониженное содержание лактозы;
- структурированный жир;
- пробиотическая культура.

Указанные компоненты в разной степени, в зависимости от преобладающей причины в развитии кишечных колик, влияют на уменьшение газообразования и болевого синдрома, нормализацию перистальтики кишечника и дефекации.

Сегодня мы нередко наблюдаем практический результат взаимодействия науки и практики. Продуктом такого взаимодействия стала смесь CELIA Anti-Colic (DIGEST), созданная французскими учеными и производителями. Смесь воплотила несколько научных подходов к диетотерапии кишечных колик у детей. CELIA Anti-Colic (DIGEST) содержит частично-гидролизированный сывороточный белок. В смеси пониженное содержание лактозы, жировой компонент представлен Бетаполлом, продукт обогащен *B. lactis* (штамм BB12). CELIA Anti-Colic (DIGEST) в настоящее время проходит апробацию в столичных клиниках.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sondergaard C., Skajaa E., Henriksen T.B. Fetal growth and infantile colic // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. — 2000; 83 (1): 44–47.
2. Wade S., Kilgour T. Extracts from «clinical evidence»: Infantile colic // BMJ. — 2001; 323 (7310): 437–440.
3. Clifford T.J., Campbell M.K., Speechley K.N., Gorodzinsky F. Sequelae of infant colic: evidence of transient infant distress and absence of lasting effects on maternal mental health // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2002; 156 (12): 1183–1188.
4. Wessel V.A., Cobb J.C., Jackson E.B. et al. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic // Pediatrics. — 1954; 14 (5): 421–435.
5. Crowcroft N.S., Strachan D.P. The social origins of infantile colic: questionnaire study covering 76,747 infants // BMJ. — 1997; 314 (7090): 1325–1328.
6. Кешишян Е.С. Дифференциальная диагностика кишечных колик. Подходы к терапии: пособие для врачей. — М., 2008. — 28 с.
7. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. Лактазная недостаточность: пособие для врачей. — М., 2007. — С. 10–13.
8. Newman J. Breastfeeding problems presenting to the emergency department: diagnosis and management // Pediatr. Emerg. Care. — 1989; 5 (3): 198–201.
9. Savino F., Palumeri E., Castagno E. et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: a randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula // Eur. J. Clin. Nutr. — 2006; 60: 1304–1310.
10. Savino F., Cresi F., Pautasso S. et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants // Acta Pediatr. — 2004; 93 (6): 825–829.
11. Бердникова Е.К., Кешишян Е.С. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста // Рус. мед. журнал. — 2006; 14 (19): 1397–1400.
12. Rhoads J.M., Fothergill N.Y., Norori J. et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic // J. Pediatr. — 2009; 15 (6): 823–828.
13. Kalliomaki M., Laipala P., Korvenranta H. et al. Extent of fussing and colic type crying preceding atopic disease // Arch. Dis. Child. — 2001; 84 (4): 349–350.
14. Castro-Rodriguez J.A., Stern D.A., Halonen M. et al. Relation between infantile colic and asthma/atopy: a prospective study in

- an unselected population // Pediatrics. — 2001; 108 (4): 878–882.
15. Garrison M.M., Christakis D.A. Early childhood: colic, child development, and poisoning prevention // Pediatrics. — 2000; 106 (1): 184–190.
16. Lucassen P.L., Assendelft W.J., Gubbels J.W. et al. Infantile colic: crying time reduction with a whey hydrolysate: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Pediatrics. — 2000; 106 (6): 1349–1354.
17. Sicherer S.H. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood // Pediatrics. — 2003; 111: 1609–1616.
18. Barr R.G., Woolridge J., Hanley J. Effects of formula change on intestinal hydrogen production and crying and fussing behavior // J. Dev. Behav. Pediatr. — 1991; 12 (4): 248–253.
19. Moore D.J., Robb T.A., Davidson G.P. Breath hydrogen response to milk containing lactose in colicky and noncolicky infants // J. Pediatr. — 1988; 113 (6): 979–984.
20. Kanabar D., Randhawa M., Clayton P. Improvement of symptoms in infant colic following reduction of lactose load with lactase // J. Hum. Nutr. Diet. — 2001; 14 (5): 359–363.
21. Carnielli V.P., Luijckx I.H.T., van Goudoever J.B. et al. Structural position and amount of palmitic acid in infant formulas: effect on fat, fatty acid and mineral balance // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1996; 23: 553–560.
22. Kennedy K. Double blind, randomised trial of a synthetic triacylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics, and bone mineralization // Am. J. Clin. Nutr. — 1999; 70: 920.
23. AFSSA. Rapport du groupe de travail «Alimentation infantile et modification de la flore intestinale», 2003. URL: <http://www.usprobiotics.org/>
24. Campeotto F., Waligora-Dupriet A.J., Doucet-Populaire F. et al. Mise en place de la flore intestinale du nouveau né // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2007; 31 (5): 533–542.
25. Picard C., Fioramonti J., Francois A. et al. Review article: bifidobacteria as probiotic agents-physiological effects and clinical benefits // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005; 22 (6): 495–512.
26. Szajewska H. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhoea in infant and Children: systematic review of published randomized, double blind, placebo controlled trials // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001; 33 (Suppl. 2): 17–25.



Е.Ф. Лукушкина<sup>1</sup>, О.К. Нетребенко<sup>2</sup>, Е.Ю. Баскакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Нижегородская государственная медицинская академия

<sup>2</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва

# Молоко в питании детей и взрослых: благоприятные эффекты и потенциальный риск

## Контактная информация:

Лукушкина Елена Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Нижегородской государственной медицинской академии

Адрес: 603600, Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1, тел.: (831) 467-12-03, e-mail: lukushkina@pochta.ru

Статья поступила: 21.06.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

Коровье молоко с древнейших времен используется в питании детей и взрослых, и его полезные свойства описаны в медицинской и популярной литературе. В последние годы выявлены некоторые неблагоприятные последствия широко использования молока в питании детей грудного возраста. Прежде всего, коровье молоко для детей этой возрастной группы является сильным фактором риска развития железодефицитной анемии. Кроме того, исследование большой группы детей, получающих большие объемы коровьего молока в возрасте 6–24 мес, показало, что такое питание увеличивает риск развития ожирения и связанных с ним патологических состояний в старшем возрасте. Проведено сравнение состава и свойств грудного и коровьего молока. Приведены литературные данные инсулиногенного действия пептидов молока в отношении риска развития акне. Дискутируется вопрос использования коровьего молока во взрослом возрасте.

**Ключевые слова:** дети, молоко, питание, безопасность, эффективность.

Молоко является важной составляющей ежедневного рациона взрослых и детей различного возраста, считается древнейшим продуктом с незапамятных времен и донныне питающим человека. Воздавая хвалу ему, историческая память пронесла через века множество мифов, преданий, легенд и сказок, связанных с чудодейственными свойствами этого напитка. Оно наделялось священным смыслом и в древнеегипетских ритуалах, и в христианстве [1].

О положительных свойствах питания молоком свидетельствуют и результаты научных исследований. Доказано,

что молочные продукты и их белок увеличивают насыщение и усиливают потребление пищи и уровень гликемии, когда принимаются отдельно или с углеводами. Белки молока вызывают большее насыщение, чем жиры и углеводы. Этот эффект исходит из комбинированного действия интактных белков, пептидов и аминокислот [2]. Вместе с тем в ряде исследований отмечены неблагоприятные последствия питания молоком. В частности, было показано, что  $\beta$ -казоморфин из  $\beta$ -казеина молока может функционировать как иммуносупрессант и нарушать толерантность клеток иммунной системы к диети-

Ye.F. Lukushkina<sup>1</sup>, O.K. Netrebenko<sup>2</sup>, Ye.Yu. Baskakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Nizhny Novgorod State Medical Academy

<sup>2</sup> Russian State Medical University

## Milk in children's and adults' diet: beneficial effects and potential risk

Cow's milk is used for the nutrition of children and adults since ancient times; its favorable effects are described in medical and popular literature. During the last years, some unfavorable effects of extensive use of milk in nutrition of infants were revealed. First of all, cow's milk is strong risk factor of iron-deficient anemia in infants. Besides, the study of big group of children who received big volumes of milk during first 6–24 months of life showed that that type of diet increase the risk of obesity and related pathological states in older age. Comparison of compound and effects of cow's and breast milk is presented. Authors reviewed literature data on influence of cow's milk on the risk of acne. The question of the use of cow's milk in adults' diet is still under discussion.

**Key words:** children, milk, diet, safety, efficacy.

ческим антигенам, что может лежать в основе развития сахарного диабета (СД) 2-го типа [3, 4].

Отсутствие молока и молочных продуктов в рационе существенно повышает риск снижения костной плотности и формирование остеопороза. Однако от 25 до 50 млн американцев избегают употребления молока из-за его потенциальной непереносимости [5].

Широко распространенной патологией во всем мире считается дентальный кариес. Исследования на грызунах показали, что молоко не является кариогенным при совместном употреблением вместе с сахарами. В исследованиях *in vitro* обнаружено, что компоненты молочных продуктов блокируют адгезию кариогенных мутантных стрептококков, поддерживают адгезию комменсальных бактерий, уменьшают продукцию экстраклеточных глюканов, поддерживают реминерализацию гидроксиапатитов, снижают продукцию кислот и буферов при низком pH [6].

Вульгарные акне — распространенное кожное заболевание западной цивилизации, наблюдается у 85% подростков, у 50% из которых персистирует до взрослого периода жизни. Вместе с тем отмечено, что акне не наблюдаются у детей, не употребляющих молоко, молочные продукты и гипергликемические (имеющие высокий гликемический индекс) углеводы [7].

Сывороточные белки молока — потенциальные индукторы глюкозозависимых инсулинопотропных полипептидов, секретируемых энтероэндокринными К клетками, которые совместно с гидролизованной из сывороточных белков аминокислотами стимулируют секрецию инсулина панкреатическими β-клетками. Именно инсулин, а также инсулиноподобный фактор роста (ИФР) 1 играют главную роль в патогенезе *acne vulgaris*. Усиленное инсулин/ИФР 1-сигнализирование активирует фосфоинозитидкиназу, уменьшая ядерное содержание фактора транскрипции FOX O1, ключевого внутригеномного регулятора генов, способствующих развитию акне. Дефицит FOX O1 связан со многими механизмами патогенеза воспаления [7].

Акне ассоциированы с заболеваниями, связанными с повышением ИФР 1 и инсулинорезистентностью (синдром поликистозных яичников, акромегалия, синдром Аперта), которые в свою очередь ассоциированы с повышенной заболеваемостью раком. Существуют 2 пути решения проблемы: уменьшение потребления молока и снижение его инсулинопотропного эффекта. Следует оценивать акне как важный индикатор правильного или неправильного питания.

Установлено также, что молоко содержит множество биоактивных компонентов, которые потенциально влияют на риск и прогрессирование злокачественных новообразований (табл.) [8, 9].

Оптимизация питания детей первого года жизни — актуальная задача современной педиатрии. Рациональное вскармливание обеспечивает гармоничное развитие ребенка: нормальное созревание всех органов и тканей, оптимальные параметры физического, нервно-психического, интеллектуального развития, устойчивость младенца к инфекциям и действию других неблагоприятных внешних факторов [10–12].

Грудное вскармливание — единственная форма питания, естественно созданная в ходе эволюционного развития человека, что предопределяет ее уникальность и физиологичность [10]. В России грудное вскармливание счи-

**Таблица.** Биоактивные компоненты молока, влияющие на риск и прогрессирование злокачественных новообразований

Класс нутриентов	Биоактивный компонент
Макронутриенты	Жир, конъюгированная линоленовая кислота, галактоза
Витамины	А, Д
Минералы	Ca, Mg
Гормональные факторы	Половые гормоны, IGF-1
Пробиотики	Лакто- и бифидобактерии
Другие компоненты	Каротиноиды, пестициды

талось «здоровой вековой традицией». Отечественные педиатры и организаторы здравоохранения (А. Ф. Тур, В. Ф. Чернов, 1910; А. О. Гершензон, 1913) были последовательны в поддержке грудного вскармливания [13–15]. Шведский врач Нильс Розен фон Розенштейн в своей книге по педиатрии (1764) писал: «Ребенок должен получать качественное питание для хорошего роста. Лучшим питанием, несомненно, является грудное молоко, если младенец сосет молоко своей матери». В то время не существовало безопасных альтернатив грудному молоку, и врачи уже на том этапе были убеждены, что использование молока животных других видов, включая коров, имеет фатальные последствия, хотя механизмы неблагоприятных изменений подобного питания не были понятны [10, 16].

Использование коровьего молока в качестве заменителя грудного было предложено в XVIII веке в Англии.

В истории и мифологии описано немало случаев питания младенцев молоком животных (коровьим, козьим и даже волчьим). До появления «детской молочной муки» при отсутствии кормилиц повсеместно пользовались разбавленным или цельным молоком животных, и врачи считали это главной причиной ужасающей детской смертности. К примеру, на IV Английском съезде по детской смертности (Лондон, 4–5 августа 1913 г.), где присутствовали делегаты 23 стран, L.E. La Fetra (Нью-Йорк) привел американскую статистику: «На 10 000 грудных детей в течение первого года жизни умирают 580; на 10 000 вскармливаемых молоком животных — 4588, то есть грудной ребенок имеет приблизительно в 9 раз больше шансов остаться в живых, чем ребенок, вскармливаемый искусственно» («Врачебная газета», 1913; 40: 1400–1402).

Следует подчеркнуть, что коровье молоко по своему составу существенно отличается от грудного. В упрощенном виде можно сказать: когда ребенок вскармливается коровьим молоком, на него невольно переносятся биологические закономерности роста и развития коровы. В частности, происходит ускоренное нарастание массы тела подчас в ущерб развитию интеллекта.

Опасность кормления младенцев коровьим молоком связана с избыточным содержанием белка в продукте (в 2,5–3 раза по сравнению с грудным молоком). Высокое поступление белка вызывает перегрузку ферментативных и метаболических систем, а также гормональные нарушения. Доказано, что избыточное потребление белка в младенчестве повышает уровень инсулина и ИФР 1 в плазме крови, увеличивает скорость роста, а в отда-

ленном периоде способствует развитию «взрослых» заболеваний (ожирения, метаболического синдрома), в том числе сердечно-сосудистой патологии [17].

По данным Г.Н. Сперанского (1928), в начале прошлого столетия 92% женщин кормили детей грудью, в 1926 г. — 98%, и только около 2% детей находились на искусственном вскармливании. Продолжительность лактации у кормящих женщин в 1910–1920 гг. составляла в среднем около 15 мес, за последующий пятидесятилетний период — снизилась вдвое, составив в 1970–1980 гг. в среднем 7,4 мес. В 50–70-е годы прошлого столетия бурное развитие науки, индустриализация, вовлечение женщины в общественную жизнь, возникновение феминизма как общественного движения привели к созданию целой новой отрасли — «технологии искусственного вскармливания». Число женщин, кормящих детей грудью, стало неуклонно снижаться во всех странах мира, и к 70-му году, по данным ВОЗ, только около 5% женщин кормили грудью детей на первом году жизни. В современной России до 6-месячного возраста кормятся грудью 34% младенцев, а в ряде регионов эти показатели еще ниже [18].

В настоящее время грудное молоко рассматривается как «золотой стандарт» вскармливания детей первого года жизни во всем мире [19]. Программы поддержки грудного вскармливания, такие как «Десять принципов грудного вскармливания», рекомендованные ВОЗ и ЮНИСЕФ и внедряемые в России с начала 90-х годов XX века, направлены на увеличение распространенности грудного вскармливания [10]. При этом отмечаются нутритивные, иммунологические, психологические, экономические и другие преимущества. В частности, в последнее время большое внимание уделяется положительному влиянию грудного молока на интеллектуальное развитие ребенка [19].

В грудном молоке помимо питательных веществ содержатся вещества, удовлетворяющие уникальным потребностям младенца, — незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты, некоторые белки, легкоусвояемое железо. Однако главное отличие грудного молока от искусственных смесей заключается в наличии иммуноглобулинов и биологически активных веществ, обеспечивающих защиту ребенка от разнообразных инфекций и способствующих адекватной адаптации кишечника новорожденного. Доказано, что состав грудного молока меняется в течение суток, а также в процессе лактации и соответствует возрасту ребенка.

Согласно рекомендациям ВОЗ, цельное коровье молоко не должно использоваться в питании детей до 9 мес, а по возможности — до 12 мес [21]. Несмотря на это, практика вскармливания детей в грудном возрасте неадаптированными молочными продуктами (коровьим молоком и кефиром) в объемах, значительно превышающих физиологическую потребность, весьма распространена; подобная тенденция сохраняется, например, в Нижнем Новгороде [22].

Следует подчеркнуть, что белок коровьего молока не только количественно, но и по качественному составу отличается от белка грудного молока. В коровьем молоке преобладает казеин, который плохо переваривается, долго задерживается в желудке.

Важным аргументом для исключения коровьего молока из питания грудных детей служит риск развития дефицита железа, причинами которого становятся, во-первых,

низкое содержание железа; во-вторых, плохое его всасывание, а также потеря этого элемента вследствие диapedезных кровоизлияний в кишечнике [23–26]. В 1995–1997 гг. в Исландии была обнаружена широкая распространенность дефицита железа среди 12-месячных младенцев в связи с потреблением цельного коровьего молока в возрасте 9–12 мес в объеме более 460 г в день [27]. Низкая обеспеченность железом в возрасте 9–12 мес прогностически ухудшала обеспеченность железом в возрасте 2 лет. При обследовании в 6-летнем возрасте детей, имевших дефицит железа или снижение содержания железа в депо в 12 мес, было обнаружено нарушение развития тонкой моторики. Это послужило основанием к замещению в возрасте 6–12 мес цельного коровьего молока на искусственные смеси. Как результат, отмечено снижение частоты железодефицита в 12 мес с 20 до 1,4% в 1995–1997 гг. [27].

Другие неблагоприятные последствия питания коровьим молоком — разнообразные аллергические реакции, связанные с введением молока в больших дозах, а у детей-аллергиков — и в небольших дозах. К нежелательным последствиям вскармливания младенцев неадаптированными молочными продуктами относятся также развитие рахита, нарушения иммунного статуса и формирования кишечной микрофлоры, метаболический стресс, повышенная нагрузка на почки.

В ряде исследований установлена связь между ранним введением коровьего молока и развитием в более старшем возрасте СД 1-го типа. Обнаружена также связь между  $\beta$ -казоморфином, выделенным из  $\beta$ -казеина коровьего молока, с СД 1-го типа, аутизмом, вентиляционными болезнями и синдромом внезапной смерти [28, 29].

На кафедре факультетской и поликлинической педиатрии Нижегородской государственной медицинской академии с 1999 г. по настоящее время изучаются отдаленные последствия вскармливания детей первого года жизни цельным коровьим молоком и кефиром. Оказалось, что дети, вскармливающиеся коровьим молоком или кефиром, в сравнении с детьми на грудном вскармливании отличаются более частыми инфекционными заболеваниями, ускоренным ростом, тенденцией к избыточной массе тела, повышению артериального давления, а также нарушениям углеводного обмена. Длительный эффект ускорения роста может быть как положительный, так и отрицательный, связанный с программированием болезней взрослых (СД, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и других) [30].

Основные причины раннего введения коровьего молока — низкий образовательный ценз матери, низкий социально-экономический статус, низкий комплаенс при исполнении рекомендаций по питанию. Вместе с тем включение молока и молочных продуктов в рацион детей старшего возраста абсолютно необходимо. Прием данного пищевого молочного продукта ассоциируется с лучшим ростом, хорошей обеспеченностью кальцием, моторным развитием и активностью.

Для детей первого года жизни, лишенных материнского молока, единственным правильным выбором является использование высокоадаптированных детских смесей. Первая детская смесь была предложена в 1867 г. швейцарским химиком Генри Нестле и представляла собой немного разбавленное коровье молоко с добавлением глюкозы и муки. Несмотря на все несовершенство, этот



# НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА МАЛЫШАМ



**Живые бифидо- и лактобактерии B<sub>1</sub>** способствуют:

- формированию нормальной микрофлоры кишечника;
- развитию и укреплению иммунитета;
- защите от инфекций.



**ОПТИПРО** — уникальный белковый компонент, обогащенный α-лактальбумином, максимально приближен к белку грудного молока. Обеспечивает гармоничный рост и развитие и снижение метаболической нагрузки.



**ДПНЖК (DHA/ARA)** — для оптимального развития мозга и органа зрения.

Защитные иммунонутриенты (Fe, Se, Zn, нуклеотиды) поддерживают функцию иммунных клеток кишечника.



**ДЕНТА ПРО** — живые лактобактерии:

- способствуют защите от кариеса;
- препятствуют росту микробов, разрушающих зубную эмаль.

Информация только для медицинских работников.



Идеальной пищей для грудного ребенка является молоко матери. Перед применением смеси необходима консультация специалиста.

ООО «Нестле Россия».  
Бесплатная Горячая линия: 8-800-200-20-55.  
[www.nestlebaby.ru](http://www.nestlebaby.ru)  
Товар сертифицирован. Реклама.

**140 ЛЕТ ОПЫТА  
В ДЕТСКОМ ПИТАНИИ**

Новая информация  
о детском питании —  
Институт питания НЕСТЛЕ  
[www.nestlenutrition-institute.org](http://www.nestlenutrition-institute.org)



продукт помог спасти жизнь ребенку. В начале XX века была разработана первая формула на основе коровьего молока, а в 1961 г. создана первая смесь, в состав которой включены сывороточные белки. Позже, в 1972 г., был принят первый Кодекс Алиментариус, установивший стандарты смесей для искусственного вскармливания. За прошедшие годы этот стандарт неоднократно изменялся, совершенствовался в попытках приближения к «золотому стандарту» — грудному молоку. В настоящее время удалось снизить уровень белка в детской смеси за счет обогащения белкового компонента

α-лактальбумином, что позволило достоверно снизить риск развития ожирения. Кроме того, в состав современных продуктов включены пробиотики, пребиотики, улучшающие состав кишечной микробиоты младенца, а также нуклеотиды, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты. Вместе с тем новые технологии дорогостоящие. Задача нутрициологов состоит в том, чтобы новые продукты для искусственного вскармливания оставались эффективными, безопасными и одновременно доступными по цене, даже в странах с низким экономическим развитием.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Какими преданиями овевяна история... молока? // Школа жизни.ru. URL: <http://shkolazhizni.ru/archive/0/n-26002/>
2. Akhavan T., Panahi S., Anderson G.H., Luhovyy B.L. Application of dairy-derived ingredients in food intake and metabolic regulation. In: M. Corredig, ed. Dairy-derived ingredients: Food and nutraceutical uses. — Cambridge, UK: Woodhead Publishing Ltd, 2009. — P. 212–237.
3. Pereira, M.A., Jacobs D.R., van Horn L. et al. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study // JAMA. — 2002; 287 (16): 2081–2089.
4. Schrezenmeir J., Jagla A. Milk and diabetes // J. Am. Coll. Nutr. — 2000; 19: 176–190.
5. Paige D., Bayless T. Lactose digestion: clinical and nutritional implications. — Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1981. — P. 51–57.
6. Sodek J., McKee G.B. Osteopontin // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. — 2000; 11: 279–303.
7. Cordain L., Lindeberg S., Hurtado M. et al. Acne vulgaris. A disease of Western civilization // Arch Dermatol. — 2002; 138: 1584–1590.
8. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. — London: World Cancer Research Fund, 2007. — 517 p.
9. Kushi L.H., Byers T., Doyle C. et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity // J. Clin. — 2006; 56: 254–281.
10. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка. Учебное пособие для студентов и врачей. — СПб., 1998. — 260 с.
11. Williams S., Davie G., Lam F. Predicting BMI in young adults from childhood data using two approaches to modelling adiposity rebound // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1999; 23: 348–354.
12. Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach // J. Nutr. — 1998; 128 (2): 401–406.
13. Тур А.Ф. Справочник по диететике детского возраста. — Л.: Медицина, 1971.
14. Конь И.Я. Искусственное вскармливание детей первого года жизни: современные представления и проблемы // Consilium Medicum. — 1999; 1 (6): 265–267.
15. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Яцык Г.В. и др. Рекомендации по питанию и уходу за малышом первого года жизни. — М., 2006. — 63 с.
16. Жерносек В.Ф., Дюбкова Т.П. Вскармливание здоровых детей первого года жизни: учеб.-метод. пособие. — Минск: Зорны верасень, 2008. — 48 с.
17. Kolezko B., von Kries R., Monasterolo R. et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2-y: a randomized clinical trial // Am. J. Clin. Nutr. — 2009; 89: 1–10.
18. Нетребенко О.К. Состояние здоровья и питание детей первых двух лет жизни в отдельных регионах России. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1997. — 24 с.
19. Agostini C., Braegger C., Decsi T. et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2009; 49: 112–125.
20. Фатеева Е.М., Гмошинская М.В. Дискуссионные вопросы свободного вскармливания / III Всероссийский конгресс «Мать и дитя». — М., 2001. — 592 с.
21. Michaelsen K.F. Cows' milk in complementary feeding // Pediatrics. — 2000; 106: 1302–1303.
22. Васильева О.А. Характеристика питания детей раннего возраста в крупном промышленном центре, и пути его совершенствования. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Нижний Новгород, 2002. — С. 3–5, 61–67.
23. Нетребенко О.К., Ладодо К.С., Старовойтов М.Е. и др. Распространенность железодефицитных состояний у детей первых двух лет жизни // Педиатрия. — 1996; 4: 14–19.
24. Georgieff M.K. Nutrition and developing brain: nutrient priorities and measurements // Am. J. Clin. Nutr. — 2007; 85: 614–620.
25. Ziegler E., Fomon S. Cow milk feeding in infancy: fur ther observation on blood loss from gastrointestinal tract // J. Pediatr. — 1999; 116: 11–18.
26. Малова Н.Е. Клинико-патогенетические основы дифференцированной терапии и профилактики железодефицитной анемии у детей раннего возраста. — М., 2006. — 24 с.
27. Thorsdottir I. Improved iron status by revised recommendations in infant nutrition — prospective cross-national cohorts / In Nestle Nutrition workshop series. — 2010; 67.
28. Kaminski S., Cieslinska A., Kostyra E. Polymorphism of bovine beta-casein and its potential effect on human health // J. Appl. Genet. — 2007; 48: 189–198.
29. Caroli A.M., Chessa S., Erhardt G.J. Invited review: Milk protein polymorphisms in cattle: Effect on animal breeding and human nutrition // J. Dairy. Sci. — 2009; 92: 5335–5352.
30. Aggett P.J., Agostini C., Goulet O. et al. The nutrition and safety assessment of breast milk substitutes and other dietary products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001; 32: 256–258.

О.И. Симонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Возможности применения дорназы альфа в педиатрической практике

### 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: 24.07.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

Раннее назначение Пульмозима (дорназы альфа) и постоянное его применение в составе базисной терапии приводит к снижению частоты обострений заболевания, длительным ремиссиям бронхолегочного процесса с сохраненными вентиляционными функциями легких и дает возможность пациентам с муковисцидозом вести активный образ жизни. Препарат эффективен также в качестве консервативной терапии хронических полипозных синуситов — частого осложнения муковисцидоза. Дорназа альфа обладает тремя клиническими эффектами: мощным муколитическим, противовоспалительным и антибактериальным, что дает основания для применения препарата в лечении других хронических бронхолегочных заболеваний. Лечебный эффект дорназы альфа зависит от строго соблюдения правил использования препарата.

**Ключевые слова:** дети, муковисцидоз, хронические бронхолегочные заболевания, хронический риносинусит, полипы носа, дорназа альфа, небулайзерная терапия.

145

В настоящее время в структуре заболеваний органов дыхания как у взрослых, так и детей продолжают лидировать хронические заболевания легких. К ним относятся собственно легочные и системные болезни, протекающие с преимущественным поражением легких: врожденные пороки развития легких и бронхов, синдром Зиверта–Картагенера, синдром Вильямса–Кэмпбелла, хронические бронхиты на фоне иммунодефицитных состояний и др. До 5–15% больных специализированного стационара пульмонологического профиля, по европейской статистике, составляют пациенты с муковисцидозом.

Наличие мукостаза объединяет в клинической картине все хронические неспецифические заболевания легких независимо от их этиологии. При этом, с одной стороны, клиренс слизи представляет собой некий природный

защитный механизм, когда в момент респираторного эпизода вырабатываемая в большом количестве слизь абсорбирует вирусы, бактерии и другие инородные частицы с последующим удалением из дыхательных путей при чихании и кашле. Нормальные реологические характеристики слизи, обеспечивающие эффективную работу реснитчатого эпителия дыхательных путей, можно расценить как позитивный момент [1].

Однако, если вязкой слизи скапливается много, и она застаивается в течение длительного времени в дыхательных путях, нарушаются физиологические механизмы ее эвакуации. Блокируется работа реснитчатого аппарата. Развивается мукостаз. Через некоторое время присоединяется вторичная микрофлора, и процесс переходит в хроническую стадию, что усугубляет длительный отек слизистой бронхов и постоянный бронхоспазм.

O.I. Simonova

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

## Opportunities of dornase alfa in pediatrics

Early treatment with Pulmozyme (dornase alfa) and its prolonged use in combination with basis therapy results in decrease of exacerbation rate, prolongation of remission of bronchopulmonary process with normal ventilation functions of lungs and gives patients with cystic fibrosis an opportunity to live an active life. The drug is effective as a conservative treatment of chronic sinusitis polyposis; it's frequent complication of cystic fibrosis. Dornase alfa has 3 clinical effects: strong mucolytic, anti-inflammatory and antibacterial effect. That is the reason for the treatment of other chronic bronchopulmonary diseases with this drug. Efficacy of dornase alpha depends on rough maintenance of the terms of drug use.

**Key words:** children, dornase alfa, cystic fibrosis, chronic bronchopulmonary diseases, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, nebulizer therapy.

Продукция вязкого секрета увеличивается еще больше. Стенки мелких бронхов, например у больных муковисцидозом, утолщаются в три раза (это больше, чем при хроническом бронхите у курильщиков!). Быстро образуются диффузный пневмофиброз и участки пневмосклероза [2]. Таким образом, развивается порочный круг поражения легкого при хроническом бронхолегочном процессе: мукостаз — обструкция дыхательных путей — колонизация бактериями слизистой оболочки дыхательных путей — хроническое воспаление — мукостаз [3–5].

Степень проявления мукостаза зависит от тяжести других заболеваний легких, но максимально выражена при муковисцидозе: мокрота очень вязкая, трудно отделяется при кашле и дренаже. В отсутствие адекватного дренажа мокрота скапливается в дыхательных путях годами, создавая постоянный резервуар для очага инфекции. Вязкая слизь в виде плотных пробок порой полностью obturiрует дыхательные пути, блокируя полноценную вентиляцию, газообмен и кровообращение в легких. Чем больше объема легочной ткани выключено из газообмена, тем степень дыхательной недостаточности у больного более выражена [2, 3]. При локальных хронических бронхолегочных процессах, например гипоплазиях долей легкого, мукостаз носит локальный характер, но суть проблемы остается той же [6].

Педиатрам необходимо помнить, что у детей, особенно младшего возраста, все эти патологические явления выражены еще больше. Причины этого — несовершенный кашлевой (защитный) рефлекс, не сформированные вентиляционные коллатерали, очень маленькие диаметры бронхиол ( $\geq 1$  мм).

В клинической картине хронического бронхита у детей обычно на первый план выступает навязчивый, малопродуктивный кашель и вязкая, трудно отделяемая мокрота. В легких при аускультации выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы различной локализации и объема. Самочувствие больного существенно страдает, нарастает психологический дискомфорт. Становится проблематичным общение со сверстниками, посещение школы или другого учебного заведения, возникает множество проблем социального функционирования. Качество жизни таких пациентов значительно ухудшается [7]. Инвалидизация ребенка при наличии хронического бронхолегочного процесса различной этиологии происходит очень быстро: например, у детей с муковисцидозом процессы пневмофиброза формируются практически с рождения. Вот почему муколитическая терапия в комплексном лечении таких болезней является одной из важных составляющих.

Анатомия дыхательной системы детского возраста и патогенез развития болезней органов дыхания у детей имеет свои особенности, с которыми педиатр постоянно сталкивается на практике и которые необходимо учитывать при выборе того или иного лекарственного средства в каждой конкретной клинической ситуации. Особенности детского организма, как уже отмечалось выше, обусловлены несовершенством кашлевого рефлекса, узостью дыхательных путей, несовершенной коллатеральной вентиляцией, а также меньшим объемом гладкой мускулатуры, гиперплазией железистой ткани, продукцией относительно вязкого бронхиального секрета, особенностями функционирования иммунной системы детского организма. Все это предполагает более длительное и более тяжелое течение респираторного эпизода, частое развитие бронхообструктивного синдрома.

Развитие мукостаза при бронхите как при остром респираторном эпизоде, так и хронических болезнях органов дыхания приводит к негативным явлениям и осложнениям:

- нарушению бронхиальной проходимости;
- риску развития ателектазов;
- удлинению сроков разрешения бронхолегочного процесса;
- нарушению легочной вентиляции и газообмена;
- гипоксии;
- росту микробной флоры в очаге;
- препятствию для эрадикации микроорганизмов из дыхательных путей;
- снижению воздействия медикаментов на слизистую оболочку дыхательных путей;
- созданию условий для хронизации бронхолегочного процесса.

Легкие человека по своему строению и функциональным возможностям уникальны. Для обеспечения респираторной функции через легкие за сутки проходит от 8 до 20 тыс. литров воздуха, содержащего различные поллютанты: механические частицы, химические соединения в виде газов, аллергены, вирусы и микроорганизмы [8]. Респираторные повреждающие факторы контактируют с огромной поверхностью проводящих дыхательных путей — 60 тыс. терминальных бронхиол, 500 тыс. респираторных бронхиол и 80 млн альвеол, что создает условия для повреждения бронхов и легких. Образуется огромная «раневая» поверхность площадью более 70 м<sup>2</sup>!

Защитную функцию в респираторной системе выполняют различные механизмы. Механическая или неиммунологическая защита — кашель, чихание, особенность легочной архитектоники, мукоцилиарный транспорт, а также лизоцим, лактоферрин, альфа-1-антитрипсин и сурфактант. Неспецифические иммунологические механизмы защиты выполняют гранулоциты и макрофаги, а специфические — Т и В клетки и иммуноглобулины. Самым важным механизмом высокоэффективной защиты, прежде всего, является полноценный мукоцилиарный транспорт.

Состав трахеобронхиального секрета очень сложный. Он состоит из продукции слизистых и серозных клеток подслизистых желез, бокаловидных клеток и клеток Клара. Сурфактант альвеолоцитов, компоненты плазмы, секретруемые местно белки, продукты дегенерации, распада собственных клеток и микроорганизмов также являются составляющими слизи. Залогом нормального функционирования мукоцилиарного транспорта считается правильное соотношение слоев слизи: геля и золя (1:3) и бокаловидных и реснитчатых клеток (1:5). Частота колебаний ресничек должна составлять не менее 200 в минуту. Хроническое воспаление при хроническом бронхите, хронической обструктивной болезни легких у взрослых, бронхоэктазах и других состояниях приводит к метаплазии эпителия бронхов, что клинически выражается гиперкринией, дискринией и нарушением бронхиальной проходимости.

Трахеобронхиальный секрет характеризуется такими физическими свойствами (реологическими характеристиками), как вязкость, эластичность и адгезия, от которых зависит его способность к текучести. По физико-химической структуре секрет представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из двух фаз: золь (растворимый и жидкий) и гель (нерас-

творимый и вязкоэластичный). Золь непосредственно лежит на слизистой и является средой, в которой функционируют реснички. В состав золя входят электролиты, сывороточные компоненты, местно секретируемые белки, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы. Гель — наружный слой бронхиального секрета толщиной 2 мкм, состоит из капель и комков слизи, осевших на поверхности золя. Гликопротеины геля формируют фибриллярную структуру — ячеистую сеть, «прошитую» водородными связями. Гель способен перемещаться только после превышения предела текучести, т.е. при разрыве связанных между собой ригидных цепей (поперечные дисульфидные и водородные связи). Слой слизи соответствует длине ресничек — 7 мкм. В дыхательных путях взрослого человека продуцируется от 10–15 до 100–150 мл бронхиального секрета.

Мукоцилиарный клиренс — важнейший механизм, обеспечивающий санацию дыхательных путей; осуществляется с помощью цилиарных клеток, каждая из которых содержит около 200 ресничек, совершающих 230–260 колебательных движений в минуту. Скорость мукоцилиарного транспорта у здорового человека колеблется от 4 до 20 мм/мин, создавая минимальные временные условия (0,1 с) для контакта эпителиальной клетки с повреждающим фактором. Эвакуация слизи по спирали столь равномерна, что не раздражает кашлевые рецепторы, и слизь подсознательно заглатывается.

Продуктивный кашель свидетельствует о несостоятельности мукоцилиарного транспорта и необходимости подключения дополнительного механизма эвакуации слизи за счет высокой скорости выдоха при кашле (до 5–6 л/с). Полное очищение воздухопроводящих путей обычно происходит за 3–5 дней.

Типичная клиническая картина повреждения цилиарного звена развивается при синдроме неподвижности ресничек, синдроме Зиверта–Картагенера (при котором реснички поражены локально). Муковисцидоз — классическая модель повреждения мукоцилиарного клиренса. Нарушение мукоцилиарного клиренса способствует возникновению острой и хронической легочной патологии. Следовательно, патогенетическая терапия, направленная на улучшение этого важного механизма защиты, является базисной при самых различных по этиологии заболеваниях бронхов и легких [8].

Для устранения мукостаза традиционно применяют так называемые муколитики: производные N-ацетилцистеина, амброксола гидрохлорида и карбоцистеина (неферментные муколитики). Обычный физиологический раствор (0,9% NaCl) также обладает хорошим разжижающим мокроту эффектом. Из муколитиков протеолитического ферментного происхождения, разрешенных для терапии, возможно применение только дорназы альфа. Такие ферменты, как трипсин, химотрипсин, в настоящее время не используются: лечебный эффект от их применения минимален по сравнению с выраженными опасными побочными реакциями в виде легочного кровотечения и кровохаркания, бронхоспазма и аллергических реакций.

Общий и основной терапевтический эффект муколитических лекарственных средств заключается в непосредственном разжижении патологически вязких секретов организма [9]. Прямой муколитический эффект N-ацетилцистеина основан на способности сульфгидрильных групп в составе молекулы «разрывать» дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к их депо-

ляризации и уменьшению вязкости слизи. Карбоцистеин, нормализуя количественное соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета, восстанавливает не только вязкость и эластичность слизи, но и структуру слизистой оболочки трахеобронхиального дерева. Все это приводит к стимуляции моторной функции мерцательного эпителия и способствует улучшению мукоцилиарного транспорта. Амброксола гидрохлорид обладает выраженным муколитическим и отхаркивающим действием, при этом терапевтический эффект связан с деполимеризацией мукопротеиновых и мукополисахаридных молекул мокроты, нормализацией функции секреторных клеток и мерцательного эпителия слизистой бронхов, а также стимуляцией синтеза и секреции сурфактанта.

Дорназа альфа (Пульмозим, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) занимает особое место среди препаратов группы муколитиков, поскольку обладает тремя клиническими эффектами: в первую очередь, мощным муколитическим эффектом, а также противовоспалительным и антибактериальным. Это важно учитывать при определении целесообразности постоянного применения препарата в качестве базисной терапии (с момента постановки диагноза «Муковисцидоз»). Дорназа альфа относится к ферментным (протеолитическим) муколитикам и представляет собой особое химическое вещество [4, 10, 11].

Хроническое воспаление в бронхолегочной системе при муковисцидозе характеризуется истощением перилиарного слоя жидкости в клетках эпителия бронхов, что приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта с задержкой густой и вязкой мокроты, которая в последующем заселяется патогенными микроорганизмами [12, 13]. Хроническая бактериальная инфекция сопровождается массивной воспалительной реакцией с доминированием нейтрофилов, высокими концентрациями провоспалительного цитокина — интерлейкина (ИЛ) 8 и высвобождением из гранул нейтрофилов ферментов (эластазы и миелопероксидазы) [14]. Нейтрофилы разрушаются с высвобождением больших количеств внутриклеточной ДНК. У больных муковисцидозом бронхиальное отделяемое содержит от 3 до 15 мг ДНК в 1 мл мокроты. Наличие хронической колонизации патогенными бактериями и хроническое воспаление слизистой оболочки дыхательных путей с выраженным преобладанием нейтрофилов было доказано путем исследования бронхоальвеолярных промывных вод у детей разного возраста (младше 6 мес) и взрослых даже с легким течением муковисцидоза и нормальной функцией внешнего дыхания. Результаты исследования доказали, что воспаление в нижних дыхательных путях начинается на ранних этапах патологического процесса в легких, т.е. задолго до появления клинической симптоматики. Высвободившаяся ДНК обладает свойством повышать вязкость секрета дыхательных путей, что существенно нарушает дренаж бронхов. Вновь развивается инфекция, и как результат — в ответ выбрасывается огромное количество нейтрофилов, образуется еще большее количество ДНК [10, 15].

Таким образом, развивается порочный круг, разорвать который можно только понижением вязкости мокроты — расщепив ДНК. Таким свойством обладает дорназа альфа: она действует как «молекулярные ножницы» — как бы «разрезая» лишнюю ДНК, содержащуюся в густой мокроте и выстилающую дыхательные пути больных муко-



висцидозом, что ведет к ее разжижению и улучшению отхаркивания.

Противовоспалительное и антибактериальное действие дорназы альфа основано на снижении концентрации эластазы и ИЛ 8 в мокроте; уменьшении доли нейтрофилов и уровня нейтрофильной эластазы и ИЛ 8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа; влиянии на биофильм мукоидной синегнойной палочки; понижении уровня матричных металлопротеиназ в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, т.е. уменьшении деструктивного компонента легочной ткани при воспалении [16–20]. К сожалению, иногда препарат назначают как муколитик и отменяют сразу после получения хорошего разжижающего эффекта, исключая тем самым его противовоспалительное и антибактериальное воздействие.

Впервые препарат появился на рынке в США в 1994 г.; стал первым медикаментозным средством, специально разработанным для терапии муковисцидоза. В 50-х годах прошлого века была опубликована статья S. Shak и соавт. (1990), где говорилось, что мокрота больных муковисцидозом содержит большое количество ДНК, скапливающейся в легких, а фермент бычьего панкреатического ДНКазы может расщеплять эту ДНК, что делает густую мокроту более жидкой. Но, к сожалению, выяснилось, что фермент, который получали от коров, вызывал у больных аллергические реакции. В 1988 г. доктор Стивен Шэк, специалист по легочным заболеваниям из американской компании «Дженентек», вместе с сотрудниками выделил и клонировал человеческий ген, ответственный за выработку человеческой ДНКазы, которую назвал дорназой альфа.

На протяжении трех лет проводились широкие клинические исследования по лечению муковисцидоза более чем в 90 центрах США, Канады и Европы, с участием почти 2000 больных. Результаты показали, что дорназа альфа безопасна для человека и высокоэффективна при муковисцидозе. Человеческая рекомбинантная ДНКазы активно разжижает мокроту, даже помещенную в пробирку. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение дорназы альфа при муковисцидозе. Компания «Дженентек» построила специальное производственное помещение, так как биотехнологические препараты создаются и производятся иначе, чем обычные лекарства. Дорназа альфа выпускается в количествах, достаточных для потребностей всех больных муковисцидозом.

Препарат содержит фосфорилированную гликозилированную рекомбинантную дезоксирибонуклеазу I, или так называемую альфа-ДНКазу, которая является точной копией природного человеческого фермента ДНКазы. Дорназа альфа представляет собой стерильный, прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый раствор для ингаляционного применения с концентрацией 1000 ед/мл (1 мг/мл), при этом 1 ед/мл по Генентеху равна 1 мг/мл. Указанная концентрация белка исходит только из содержания безводного полипептида и не включает весового количества углеводов или фосфатов, содержащихся в растворе.

Торговое название препарата — Пульмозим (Pulmozyme), международное непатентованное (латинское) название — Дорназа альфа (Dornase alfa), фармакотерапевтическая группа — отхаркивающее муколитическое средство [R05CB]. Препарат поставляется в одноразовых

пластиковых ампулах из полиэтилена низкой плотности. Из каждой ампулы в емкость небулайзера поступает 2,5 мл стерильного, прозрачного, бесцветного или слегка желтоватого раствора дорназы альфа. В одной ампуле оригинального препарата на 2,5 мл раствора содержится 2,5 мг дорназы альфа и следующие вспомогательные вещества: натрия хлорид, кальция хлорида дигидрат, вода для инъекций. В этой лекарственной форме натрия хлорид используется для модификации осмотического давления раствора, кальция хлорида дигидрат — как стабилизатор, а вода для инъекций — как носитель. Оригинальный препарат не содержит консервантов, его pH равняется 6,3.

Дорназа альфа представляет собой водный раствор без буферных свойств, не должна разводиться или смешиваться с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера, это может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям самого препарата или другого компонента смеси.

Препарат не должен применяться после истечения срока годности, указанного на упаковке (2 года). Следует соблюдать правила хранения препарата: в холодильнике при температуре от +2 до +8°C, в защищенном от яркого света и недоступном для детей месте. Следует избегать избыточного воздействия тепла. Однократное непродолжительное (до 24 ч) действие повышенных температур (до +30°C) не влияет на стабильность препарата. Ампулы предназначены только для разового введения и только для ингаляционного применения.

Стандартная доза одной ингаляции обычно составляет 2500 ЕД (2,5 мг) препарата (1 однократная ампула) 1 раз в сутки (у взрослых в тяжелых случаях — 2 раза в день), через специальный компрессорный небулайзер, в который переливается все содержимое одной ампулы.

В настоящее время доказано, что только джет-небулайзеры типа ПАРИ Мастер, ПАРИ Турбо Бой (N, S и SX), ПАРИ Юниор Бой (N и S) с распылителями типа ЛЛ, ЛЦ или ЛЦ СПРИНТ, а также электронный небулайзер мембранного типа PARI eFlow rapid (инновационная система) эффективно доставляют препарат в организм больного в биохимически неизменном виде. Ультразвуковые небулайзеры не подходят для введения дорназы альфа, поскольку могут инактивировать препарат или вызвать недопустимые изменения в свойствах аэрозоля.

У большинства больных оптимального эффекта удается достичь только при постоянном ежедневном применении препарата (индивидуально для каждого больного в зависимости от режима дня, но всегда строго в одно и то же время, учитывая 24-часовое действие препарата [3]) и регулярном проведении кинезитерапии (специальной дыхательной гимнастики и дренажа бронхиального дерева).

#### Клиническая эффективность дорназы альфа

Авторами одной из первых отечественных работ, посвященных применению дорназы альфа, отмечено, что помимо общепринятых критериев эффективности препарата (облегчение дыхания, нормализация самочувствия и показателей ФВД) улучшаются реологические свойства мокроты (уменьшаются вязкость и адгезия). У большинства больных оптимального эффекта удается достичь при постоянной ежедневной ингаляции аэрозоля. Авторами также выявлен так называемый «синдром отмены» препарата, когда на 7–10-й дни

после прекращения терапии дорназой альфа у больного наступало ухудшение общего самочувствия, быстро снижались показатели функции внешнего дыхания [10]. Следовательно, пациентам следует рекомендовать ежедневный прием препарата.

Препарат также эффективен при терапии других хронических воспалительных заболеваний легких, которые сопровождаются выраженным мукостазом (например, врожденные пороки развития бронхов, синдром Картагенера, хроническая пневмония, иммунодефицитные состояния) [21].

А.Ю. Воронкова (2004) в работе по изучению клинической эффективности и безопасности дорназы альфа показала эффективность ее применения при муковисцидозе у детей младшего возраста (2–5 лет) [22]. В дальнейшем (в 2008 г.) препарат прошел перерегистрацию, и в новых рекомендациях были сняты ограничения по возрасту: теперь препарат разрешен к применению у детей с муковисцидозом с рождения.

В формировании патологического процесса при муковисцидозе важную роль играет фактор задержки воздуха в легочной ткани и формирование эмфиземы, особенно при малом ее поражении. Дорназа альфа уменьшает количество слизистых пробок в бронхах и препятствует задержке воздуха, а также снижает концентрацию ДНК в бронхоальвеолярном лаваже, что доказывает положительное противовоспалительное и антибактериальное влияние препарата [23, 24]. Показано, что подобная терапия на ранних стадиях муковисцидоза сохраняет функцию легких и уменьшает риск инфицирования дыхательных путей, требующих внутривенного применения антибиотиков [16, 17].

Ингаляция аэрозоля альфа-ДНКазы больными муковисцидозом сопровождается малым системным всасыванием, что совпадает с результатами исследований на животных. У больных муковисцидозом через 15 мин после ингаляции средняя концентрация препарата в мокроте достигает примерно 3 мкг/мл. После ингаляции концентрация препарата в сыворотке быстро уменьшается, что свидетельствует о малой кумуляции препарата.

Безопасность дорназы альфа для беременных не установлена, назначать его следует только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При использовании в соответствии с рекомендациями попадание альфа-ДНКазы в системный кровоток минимально, однако назначать препарат кормящим матерям следует с осторожностью. Сообщений о влиянии препарата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не описано.

Нежелательные явления (фарингит и изменение голоса, иногда ларингит и кожная сыпь с зудом или без него), приведшие к полному прекращению лечения альфа-ДНКазой, наблюдались у небольшого числа больных, а частота прерывания терапии была сопоставима при назначении плацебо (3 и 2%, соответственно). В самом начале лечения альфа-ДНКазой, как и любым другим аэрозолем, может несколько снизиться функция легких и увеличиться отхождение мокроты.

Сообщений о случаях передозировки или анафилаксии, связанных с назначением альфа-ДНКазы, не опубликовано. Менее чем у 5% больных, получавших препарат, обнаружены антитела к дорназе альфа, однако ни у одного из них они не относились классу IgE. При этом улучшение показателей ФВД отмечалось даже после появления

антител. Сообщений о случаях передозировки дорназы альфа также не опубликовано. Данные о канцерогенном или мутагенном действии препарата в настоящее время отсутствуют.

Повышенная чувствительность к дорназе альфа или компонентам препарата может служить противопоказанием для его назначения.

Ингаляции аэрозолем хорошо совместимы с другими медикаментами, что является неизбежным в комплексном лечении муковисцидоза: например с антибиотиками, бронходилататорами, глюкокортикостероидами, анальгетиками и другими муколитиками.

Наши исследования показали, что при наличии астматического синдрома у ребенка с муковисцидозом иногда возникает необходимость в отмене препарата; также с осторожностью его следует назначать детям с аллергическими проявлениями и в случаях, когда муковисцидозу сопутствует диагноз «Бронхиальная астма».

Важно, что больным муковисцидозом и другими хроническими болезнями легких противопоказаны любые средства, подавляющие кашель (в частности препараты с кодеином), поскольку они способствуют нарастанию мукостаза, утяжеляют течение заболевания с развитием осложнений. Именно поэтому дорназу альфа нельзя назначать одновременно с противокашлевыми препаратами.

Для препарата, как и всех муколитиков, важно соблюдать режим приема в течение дня. Последнее применение — не позже 18 ч, так как муколитический эффект совпадает с часами ночного сна, когда ребенок фактически занимает горизонтальное (дренажное) положение в кровати, что обычно приводит к приступам мучительного кашля. При назначении препарата необходимо обеспечить пациенту полноценный дренаж бронхиального дерева — с помощью специальных дыхательных упражнений, вибромассажа, откашливания (методы кинезитерапии) [1–4].

Важно помнить, что максимальный клинический эффект терапии дорназой альфа наступает через 1 мес непрерывного приема, поэтому оценивать ее действие следует не раньше этого срока и тем более не торопиться отменять.

При обострении инфекции дыхательных путей на фоне лечения препаратом его применение можно продолжать без какого-либо риска для больного.

Существуют правила использования препарата, несоблюдение которых значительно снижает его эффективность и в целом сказывается на эффективности базисного лечения:

- постоянное, ежедневное применение в фиксированное время суток;
- ингаляцию целесообразно проводить после легкого откашливания или кинезитерапии;
- использовать только с помощью современного компрессионного или мембранного типа небулайзеров;
- запрещается смешивать и/или разводить препарат в небулайзере с другими лекарствами;
- хранить в холодильнике (от +2 до +8°C);
- применять сразу после вскрытия ампулы;
- не нагревать ампулу перед ингаляцией;
- интервал между ингаляцией аэрозоля и применением других лекарств (антибиотиков, глюкокортикостероидов) должен составлять не менее 2–3 ч;
- во время ингаляции следует проводить определенный респираторный маневр.

### Правильная техника ингаляций

Отдельных пояснений требует правильная техника ингаляции дорназы альфа для достижения необходимого эффекта. Вопреки распространенному мнению, что врачу достаточно только назначить лекарство в виде ингаляции, существуют объективные и субъективные причины, от которых зависит эффективность данной лечебной процедуры. Во многом она определяется правильностью выполнения респираторного маневра, поэтому перед началом терапии необходимо обучить пациента некоторым обязательным правилам:

- сидеть на стуле следует с крепкой опорой спины на спинку стула, спина должна оставаться прямой во время всей ингаляции;
- плечи должны быть расслаблены и опущены вниз, тело расслаблено;
- одежда не должна сдавливать живот;
- мундштук небулайзера следует держать глубоко во рту, крепко обхватив его зубами и губами; язык находится под мундштуком и не закрывает его отверстие;
- у детей младшего возраста ингаляция проводится через силиконовую маску;
- вдох должен быть медленным, спокойным, глубоким, через рот на счет «один-два-три» (у детей младшего возраста — на счет «один-два»); во время вдоха живот максимально выпячивается вперед;
- на высоте вдоха следует задержать дыхание, выполнить паузу на счет «один-два-три-четыре»;
- выдох производится через нос (внимание: не через рот!) на счет «один-два-три-четыре-пять-шесть», медленный, спокойный, максимально глубокий; во время выдоха живот максимально втягивается внутрь.

При проведении ингаляции следует максимально сосредоточиться на процедуре, нельзя отвлекаться, например слушать музыку, смотреть телевизор, читать и т. д.

Эффективность ингаляции можно повысить, если вместо стула использовать большой гимнастический мяч. При этом процедура становится эффективной и неустойчивой, что очень важно для больного, поскольку ингаляции необходимо проводить каждый день в течение всей жизни.

Оптимальное время ингаляции — 10–15 мин. Правильное проведение процедуры — технически и психологически сложная работа, особенно для маленьких или тяжелобольных пациентов. Поэтому основной задачей становится получение максимального терапевтического эффекта за короткий срок с минимумом физических и эмоциональных затрат больного. Как сообщалось ранее, ингаляция проводится индивидуально у каждого больного — в зависимости от режима дня и отдыха, но всегда строго в одно и то же время с учетом 24-часового действия препарата [11].

Важной информацией для практикующих врачей, работающих с больными муковисцидозом, стали публикации о высокой эффективности оригинального препарата дорназы альфа в качестве консервативной терапии при хронических полипозных синуситах у этих пациентов [25]. Риносинуситы у больных муковисцидозом встречаются часто и носят хронический характер, с тяжелыми обострениями, которые с трудом поддаются традиционным методам терапии. В НЦЗД РАМН проводилось наблюдение за 23 детьми, больными муковисцидозом, которые имели тяжелое течение заболевания, осложненное хроническим синуситом и ринитом. Результаты, полученные после сеансов ингаляций препарата с помощью небу-

лайзера ПАРИ ЛЦ Синус, показали их положительный лечебный эффект.

В патогенезе муковисцидоза ведущая роль принадлежит изменениям в дыхательной системе, в первую очередь — нижних ее отделах. При этом врачи часто фокусируют свое внимание на базисной терапии патологических изменений нижних дыхательных путей, не уделяя должного внимания терапии ЛОР-органов у детей с муковисцидозом [26, 27]. Такое упущение приводит к отсутствию эффекта от базисной терапии, частым необъяснимым обострениям бронхолегочного процесса, снижению функции легких и плохому самочувствию ребенка. С точки зрения экзокринной дисфункции, при муковисцидозе особенно уязвимы носовые ходы и придаточные пазухи носа. Предполагается, что вязкий секрет подавляет мукоцилиарный клиренс, способствует застою слизи, проникновению инфекции в околоносовые пазухи и препятствует нормальной циркуляции воздуха в них. Создается своего рода порочный круг: обструкция соустьев, нарушение вентиляции и дренажа, застой секрета, изменение его состава и pH, нарушение газообмена в слизистой, повреждение эпителия и ресничек, колонизация патогенной микрофлоры, воспаление и утолщение слизистой эксудативного или пролиферативного характера и вновь обструкция [25–29].

Хронический синусит может сформироваться также вследствие других заболеваний или аномалий развития верхних дыхательных путей. Однако все предрасполагающие факторы имеют одну общую характерную черту: нарушение проходимости в области носовой полости между средними носовыми раковинами и латеральной носовой стенкой, в которую открываются фронтальные, этмоидальные и максиллярные синусы [30]. Следующий шаг — образование в околоносовых пазухах полипозной ткани и развитие хронического полипозного синусита (30–40% случаев). По данным литературы, полипы носа развиваются у больных муковисцидозом с 10-летнего возраста, однако мы имели собственный опыт наблюдения малыша в возрасте 2 мес, у которого несмотря на базисную терапию в течение длительного времени отмечались упорные, обильные слизистые выделения из носа. При проведении компьютерной томографии головы были выявлены полипозные разрастания в полостях носа [25]. Напрашивается вывод о своевременной диагностике подобных состояний (рентгенологическое исследование придаточных пазух носа, компьютерная томография), а также необходимости профилактических (ежедневный туалет носа, муколитики, ингаляции дорназой альфа через ПАРИ ЛС Синус, дыхательная гимнастика, местные глюкокортикостероиды) и лечебных мероприятий. Эффективная консервативная терапия всегда предпочтительна хирургическому лечению, тем более, как показывает практика, оперативный метод лечения приводит лишь к временному улучшению и считается «терапией отчаяния» [25, 26]. Традиционно в лечении хронического риносинусита при муковисцидозе используется муколитик прямого типа действия — N-ацетилцистеин. Его можно вводить эндоназально в виде спрея, инстилляций, ингаляций, а также внутрь, однако таким образом препарат не всегда может достичь слизистой оболочки околоносовых пазух и обеспечить лечебное воздействие. С этой целью специально был разработан компрессионный небулайзер ПАРИ ЛЦ Синус, который при работе создает одновременно пульсирующую и постоянную подачу



Лучше дышать!  
Меньше болеть!  
Легче жить!



## Уникальный муколитик для базисной терапии муковисцидоза

- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания<sup>1</sup>
- Снижает риск возникновения инфекции дыхательных путей<sup>1</sup>
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов<sup>2</sup>
- Снижает обсемененность мокроты *St.aureus* и *Ps.aeruginosa*<sup>3</sup>

**Показания:** Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов с показателем ФЖЕЛ не менее 40% от нормы. Пульмозим может применяться для лечения больных некоторыми хроническими заболеваниями легких (бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, врожденный порок развития легких у детей, хронические пневмонии, иммунодефицитные состояния, протекающие с поражением легких и др.), если по оценке врача муколитическое действие дорназы альфа обеспечивает преимущества для пациентов. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период кормления грудью. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. **Условия хранения:** Список Б. Хранить при температуре 2-8°C, в защищенном от света и недоступном для детей месте. Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Пульмозим. РУ П N014614/01 от 23.08.2010.

<sup>1</sup> J. M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139: 813-820

<sup>2</sup> K. Paul et al. Am J Respir Crit Care Med 2004, vol.169: 719-725

<sup>3</sup> Капранов Н.И. и др. Муковисцидоз. Методические рекомендации. Москва, 2005



**Пульмозим**  
дорназа альфа

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





аэрозоля с лекарством. Дополнительная пульсирующая подача аэрозоля создает меняющееся давление в полости носа, что обеспечивает лучшее проникновение аэрозоля в придаточные пазухи носа. Для эффективности терапии необходимо тщательно соблюдать правила проведения процедуры [25].

В качестве контроля за эффективностью лечения целесообразно использовать объективные критерии: риноманометрию, сахариновый тест, эндоскопический осмотр ЛОР-врачом, оценку функции внешнего дыхания, сатурацию, положительный результат микробиологического посева. Учитываются и субъективные критерии: исчезновение ощущения затрудненного носового дыхания, нормализация дыхания во сне, значительное уменьшение (вплоть до исчезновения) количества гнойного отделяемого из носа во время утреннего туалета и в течение дня, исчезновение гнусавости голоса.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Симонова О.И. Место кинезитерапии в базисном лечении хронических неспецифических заболеваний легких у детей: новые методики, ошибки и трудности // Вопросы современной педиатрии. — 2010; 4: 143–146.
2. Симонова О.И. Кинезитерапия при муковисцидозе у детей // Российский педиатрический журнал. — 2008; 2: 55–56.
3. Хрущев С.В., Симонова О.И. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания: Учебное пособие. — М.: Медицина, 2006.
4. Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А. и др. Мукоактивная терапия / под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. — М.: Атмосфера, 2006. — С. 104–124.
5. Doring G., Hoiby N. Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus // J. Cyst. Fibros. — 2004; 3 (2): 67–91.
6. Практическая пульмонология детского возраста (справочник) / под ред. В.К. Таточенко. — М., 2000. — С. 26–29, 57–62, 183–192.
7. Волкова Е.П., Капранов Н.И., Семькин С.Ю., Передерко Л.В. Психологические особенности у детей с муковисцидозом // Детский доктор. — 1999; 5: 24–28.
8. Новиков Ю.К. Современная мукоактивная терапия у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями // РМЖ. — 2008; 10 (3): 121–124.
9. Овчаренко С.И. Муколитические (мукоурегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. — 2002; 10 (4): 153–157.
10. Капранов Н.И., Гембицкая Т.Е., Симонова О.И., Амелина Е.Л. Опыт длительного применения нового муколитического препарата Пульмозим у больных муковисцидозом // Терапевтический архив. — 2001; 1: 55–58.
11. Симонова О.И. Дорназа альфа: три клинических эффекта // Педиатрическая фармакология. — 2008; 5 (2): 26–32.
12. Matsui H., Grubb BR., Tarran R. et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of CF airways disease // Cell. — 1998; 95: 1005–1015.
13. Worlitzsch D., Tarran R., Uirich M. et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway Pseudomonas infections of CF patients // Clin. Invest. — 2002; 109: 317–325.
14. Konstan M.W., Berger M. Current understanding of the inflammatory process in CF: onset and etiology // Pediatr. Pulmonol. — 1997; 24: 137–142.
15. Sun F., Tai S., Lim T. et al. Additive effect of dornase alfa and n-acetylcysteine on transportability and viscoelasticity of CF sputum // Can. Respir. J. — 2002; 9 (6): 401–406.
16. Shah P.L., Scott S.F., Hodson M.E. Report on multicentre study using aerosolised recombinant human DNase I in the treatment of cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease // Pediatr. Pulmonol. — 1993; 9: 157–158.
17. Shah P., Conway S., Scott S. et al. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period // J. Respiration. — 2001; 68: 160–164.
18. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В. Особенности воспаления при муковисцидозе — мифы и реальность / Сборник статей и тезисов национального конгресса по муковисцидозу. — Воронеж, 2005. — С. 69–71.
19. Wilmott R. The DNase multicenter study group and genentech staff. A phase II, double-blind, multicentre study of the safety and efficacy of aerosolized recombinant human DNase I (rhDNase) in hospitalized patients with of experiencing acute pulmonary exacerbations // Pediatr. Pulmonol. — 1993; 9: 154.
20. Paul K., Rietschel E. et al. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with CF // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2004; 169 (6): 719–725.
21. Волков И.К., Давыдова И.В., Куличихин В.Г. и др. Эффективность дорназы альфа (Пульмозима) у детей с хроническими заболеваниями легких // Пульмонология. — 2003; 3: 79–82.
22. Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа в лечении бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — С. 23.
23. Robinson T.E. et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease // Chest. — 2005; 128 (4): 2327–2335.
24. Ratjen F. Dornase in non-CF // Pediatr. Pulmonol. — 2004; 26 (Suppl.): 154–155.
25. Ушакова С.Г., Белавина П.И., Симонова О.И., Карнеева О.В. Новый метод консервативной терапии хронического риносинусита у детей с муковисцидозом // Вопросы современной педиатрии. — 2010; 9 (5): 72–79.
26. Богомилский М.Р., Сагатеян М.О. Оториноларингологические аспекты муковисцидоза // Вестник оториноларингологии. — 2007; 1: 53–56.
27. Mainz J.G., Koitchev A. Management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis // J. Cystic Fibrosis. — 2009; 8: 10–14.
28. Grant W.E. The upper airway in cystic fibrosis // J. Cystic Fibrosis. — 2008. — P. 19–21.
29. Naumann H.H. Abwehrprinzipien der respiratorischen Schleimhaut gegenüber Infektionen // HNO. — 1978; 26 (12): 397.
30. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей. Практическое руководство для врачей. — М.: Колор Ит Студио, 2000. — 84 с.

## Заключение

Комплексное воздействие препарата Пульмозим (дорназа альфа), прежде всего, как мощного муколитического, а также противовоспалительного и антибактериального средства дает основание считать препарат одним из базисных в терапии муковисцидоза. Он эффективен как при хроническом бронхите с мукостазом, так и хроническом полипозном синусите. Своевременное назначение препарата сразу после постановки диагноза способствует профилактике обострений хронического процесса в нижних и верхних дыхательных путях, поддерживает стабильную функцию легких и значительно повышает качество жизни пациента с муковисцидозом. Дорназа альфа может также применяться при других хронических бронхолегочных заболеваниях, которые сопровождаются упорным хроническим воспалением в дыхательных путях и выраженным мукостазом.

# КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

## Серия «Клинические рекомендации для педиатров»

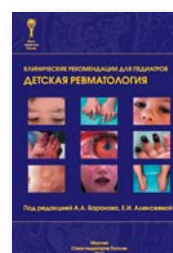


### Аллергология и иммунология. 3-е издание

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, стенogramмы, 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](mailto:sales@nczd.ru)
    - по почте: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, издательство Союза педиатров России
- Также можно сделать заказ по телефону: (499) 132-72-04

### Бланк заказа

Убедительная просьба, заполнять бланк заказа печатными буквами.

Платательщик: юридическое лицо <input type="checkbox"/>	физическое лицо <input type="checkbox"/>
Выберите способ оплаты: наложенный платеж <input type="checkbox"/> предоплата <input type="checkbox"/> наличными (курьером по Москве) <input type="checkbox"/>	
ФИО/Полное название организации _____	
ФИО и должность руководителя для оформления договора (заполняется юр. лицами) _____	
ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____	
Почтовый адрес для доставки с индексом _____	
Телефон с кодом города _____	факс _____
Адрес электронной почты _____	
Заказ (наименование книг и количество): _____	
_____	
_____	



# ВАРИАНТОВ МНОГО ...



## КОД к здоровому иммунитету ОДИН

- Инновационный иммуномодулятор
- Эффективность доказана в многочисленных исследованиях (более 60 клинических исследований в Европе, 7 исследований в России)
- Действует только на поврежденные звенья иммунитета<sup>1</sup>
- Применяется как для профилактики частых респираторных инфекций, так и в острой стадии
- Позволяет значительно снизить число эпизодов инфекций верхних и нижних дыхательных путей<sup>2,3</sup>

### ИМУНОРИКС (ПИДОТИМОД)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-005105/07. АКТИВНЫЙ ИНГРЕДИЕНТ: Пидотимод 400,0 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Иммунокорригирующая терапия бактериальных, грибковых и вирусных инфекций верхних и нижних дыхательных и мочевыводящих путей, в составе комплексной терапии. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 3 лет. Применять С ОСТОРОЖНОСТЬЮ у пациентов с синдромом гипериммуноглобулинемии E, с ранее встречавшимися аллергическими реакциями. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: Возможно развитие аллергических реакций. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Взрослым по 800 мг, детям старше 3 лет по 400 мг дважды в сутки вне приема пищи в течение 15 дней. Дозы и длительность приема препарата могут быть скорректированы в зависимости от степени тяжести заболевания. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

<sup>1</sup> Carreddi P., Venturoli V., Corsini A. – Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients. *Arzneim Forsch. Drug Res.* 1994, 44, 1485 – 89.

<sup>2</sup> Giaccia A and multicenter study group. – Pidotimod activity against chronic bronchitis exacerbation. *Arzneim Forsch. Drug Res.* 1994, 44, 1516 – 20.

<sup>3</sup> Riboldi P., Gerosa M., Meroni P.L. Pidotimod: a reappraisal. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009 Apr-Jun;22(2):255-62.



ООО «Эбботт Продактс»  
119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 24  
Тел.: +7 (495) 411 69 11  
Факс: +7 (495) 411 69 10  
[www.abbott-products.ru](http://www.abbott-products.ru)



Единственный в России внутривенный  
иммуноглобулин с содержанием IgG 100 мг/мл.<sup>1</sup>

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 инфузии<sup>2</sup>



Применение препарата Гамунекс® приводит к значительному сокращению продолжительности инфузии и экономии времени медицинского персонала и пациента<sup>3</sup>



Гамунекс® обладает оптимальными свойствами, что позволяет проводить безопасную терапию даже у пациентов с сопутствующими заболеваниями<sup>2,4</sup>



Гамунекс® значительно снижает частоту возникновения инфекций у пациентов с первичным иммунодефицитом, в том числе по сравнению с другими ВВИГ<sup>5</sup>



Гамунекс® обеспечивает быстрое повышение уровня тромбоцитов и его сохранение в пределах нормы у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой<sup>6</sup>

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. Bussef JB, 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®**

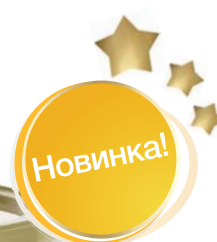


иммуноглобулин человеческий  
нормальный 100 мг / 1 мл



# Детские молочные смеси Similac®

от эксперта в области здравоохранения



**Similac® содержит питательные вещества, подобные содержащимся в грудном молоке, способствующие:**

★ **Развитию иммунитета**

Нуклеотиды, пребиотики галактоолигосахариды (ГОС)

★ **Здоровому росту**

Уникальная смесь жиров *без пальмового масла*. Витамины, кальций и другие минералы в оптимальных количествах в зависимости от возраста ребенка

★ **Комфортному пищеварению**

Уникальная смесь жиров *без пальмового масла*. Пребиотики ГОС

★ **Развитию головного мозга и зрения**

Комплекс жирных кислот Омега-3 и Омега-6, в том числе ARA и DHA, таурин, холин, цинк и железо

# Правила оформления публикаций

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей. Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются. В редакцию по электронной почте направляется рукопись вместе с отсканированным направляющим письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала.

## ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИХ ПРАВИЛ:

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Запрещается использование автоматических переносов. Внизу справа ставится нумерация страниц.
2. В текст статьи не включаются иллюстрации (таблицы и рисунки) или кадровые рамки для указания места их размещения в тексте.
3. Титульная страница: *название статьи* (не допускается употребление сокращений, а также торговых названий препаратов, продуктов питания и добавок); *инициалы и фамилия(и) автора(ов)*; *полное официальное название учреждений, на базе которых выполнено исследование, город, страна* (если учреждение находится за пределами РФ); *принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению* указывается цифрами, надстрочным индексом в порядке упоминания; *аннотация статьи* (не более 150 слов) имеет следующую структуру: краткое вступление, отражающее актуальность проблемы, материалы и методы исследования, результаты исследования и выводы; *перечень ключевых слов статьи*; *данные «Для корреспонденции»* одного из авторов статьи (фамилия, имя и отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание, а также рабочий адрес с почтовым индексом, номерами контактных телефонов, факса, e-mail). Статью обязательно подписывают все авторы.
4. Объем статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для лекции или обзора литературы, 7 — для описания клинического наблюдения. Оригинальная статья должна иметь следующие разделы: введение, пациенты и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение). При описании клинического наблюдения приводятся результаты только тех исследований, которые имеют дифференциально-диагностическую и диагностическую ценность для описываемого случая.
5. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения. Употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках.
6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Использование в тексте статьи торгового наименования одного препарата должно встречаться не чаще трех раз. В остальных случаях используется МНН. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и добавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальным предписаниям. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по уходу за детьми должны

обязательно включать информацию о регистрации и разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на ее использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое названия, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название.

10. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм.

11. Список использованной в статье литературы прилагается в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

## ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии. — М., Союз педиатров России, 2010. — 272 с.
2. Godlee F., Jefferson T. Peer Review in Health Sciences. London: BMJ Books; 1999.
3. Yank V., Rennie D. Disclosure of researcher contributions: a study of original research articles in The Lancet // Ann Intern Med. 1999; 130(8): 661–70.
4. Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С. Пневмококковая инфекция: реальная угроза для детей. Как от нее защититься? // Педиатрическая фармакология. — 2010; 1: 114–117.

## Статьи присылать по адресу:

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





## Мы заботимся о здоровье малышей и их мам

Материнское грудное молоко – идеальное питание для новорожденного. Оно обеспечивает малышу комфортное самочувствие и гармоничное развитие с самого рождения, и создает прочную основу для будущей здоровой жизни.<sup>1</sup> Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) рекомендует, чтобы новорожденный находился на грудном вскармливании не менее первых 6 месяцев после рождения.<sup>1</sup> Понимая, что для этого некоторым матерям нужна особая поддержка, компания Philips AVENT разработала для них отдельную поэтапную целевую программу.

Создавая свои продукты, Philips AVENT берет все лучшее от самой природы и с гордостью представляет вам уникальную линейку молокоотсосов, которые максимально точно воспроизводят сосательные движения ребенка. В отличие от аналогичных приспособлений, которые работают по принципу обычного насоса, инновационный лепестковый массажер от Philips AVENT дает кормящим матерям более естественные физиологические ощущения. Клинически доказано, что ручной молокоотсос позволяет сцеживать больше молока, чем электрический\*, используемый в больницах.

Информацию о продуктах Philips AVENT вы можете найти на нашем веб-сайте по адресу [www.philips.com/aventprofessional](http://www.philips.com/aventprofessional)



\* Выборочное сравнение эффективности нового ручного и стандартного электрического молокоотсосов за один и тот же 20-минутный промежуток времени (непрерывное сцеживание) женщинами, которые имеют недоношенных грудных детей. Авторы: М.С.Фьютрелл (M.S.Fewtrell), П. Лукас (P.Lucas) и др. Научно-исследовательский центр детского питания при Совете медицинских исследований, Лондон, Педиатрия, июнь 2001 г., Фьютрелл М.С. (M.S.Fewtrell) и др. J Hum Lact 2001; 17 (2):126-131, Фьютрелл М.С. (M.S.Fewtrell) и др. Педиатрия 2001; 107 (6): 1291-1297

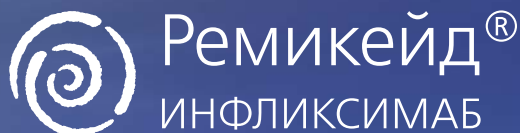
Сноски: 1. Послеродовой уход за матерью и новорожденным: практическое руководство. Доклад технической рабочей группы Всемирной Организации Здравоохранения. Доступно на веб-сайте: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/MSM\\_98\\_3/en/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/MSM_98_3/en/index.html). Последнее посещение: февраль 2010 г.

**PHILIPS**  
**AVENT**

разумно и просто

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ  
ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.





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 $\alpha$ ), 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 спондилоартрит, псориатический артрит, псориаз. Противопоказания. Реакция повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзогенные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулёз 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 спондилоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориатического 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 встроенным 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 больному следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулёзного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулёзом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулёзом. 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 туберкулёзный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулёза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориатического артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызывать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Время развития этих реакций различно. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больному 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, вертиго, 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, туберкулёз, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопатия, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, периорбитальный отек, эхимоз/гематома, гипертония, гипотензия, обморок, петиши, 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, себорея, буллезная сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алоpecia, 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 спленоз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных очагов, оппортунистические инфекции (туберкулёз, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, коцидиоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сыпчатая болезнь, васкулит, танцующая, демиелинизирующее заболевание (рассеянный склероз, ретробульбарный 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

